



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-99830

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO FORMA DE PRESENTACION PARA ADMINISTRACION POR VIA ORAL, PARA
ESTER ETILICO DE ACIDO 3- [2- {4-(HEXILOXICARBONILAMINO-IMINO- METIL)-
FENILAMINO]-METIL}-1-METIL-1H-BENCILIMIDAZOL-5-CARBONIL-PIRIDIN-2-IL-AMINO]-PROPIONICO
y sus sales.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG.

DOMICILIO Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania.

74. APODERADO EMILIO FERRERO
C.C. 438.019 de Usaquén.

22. BOGOTA, D.C., _____

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 84899038 00000000

Folios: 77

Fecha (H/D): 2004-10-06 17:39:34

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA

Dependencia: EN29 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:****1**☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.**2****SOLICITANTE
(71)**Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG.**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de la República Federal de AlemaniaDirección: Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
República Federal de Alemania
Domicilio: Ingelheim am Rhein,
República Federal de Alemania**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

3**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: **Carrera 4ª. No. 72-35**
Teléfono: **347 36 11**
Fax: **211 86 50**
E-mail: **clientes@camyo.com.**
Domicilio: **Bogotá, Colombia.****IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número **438.019** T.P **31.929****4****INVENTOR (ES)
(72)**1. **Ulrich BRAUNS** ✓
Allenstrasse 54,
88400 Biberach,
República Federal de Alemania2. **Norbert HAUER** ✓
Marderweg 12,
88433 Shemmerhofen,
República Federal de Alemania.**5****PCT (86)**Solicitud Internacional No. **PCT/EP03/02141**Fecha: **3 de Marzo de 2003**Publicación Internacional No. **WO 03/074056 A1**Fecha: **12 de Septiembre de 2003****6****Título (54)****FORMA DE PRESENTACIÓN PARA ADMINISTRACIÓN POR VÍA ORAL, PARA
ÉSTER ETÍLICO DE ÁCIDO 3-[(2-[(4-(HEXILOXICARBONILAMINO-IMINO-METIL)-
FENILAMINO]-METIL)-1-METIL-1H-BENCILIMIDAZOL-5-CARBONIL)-
PIRIDIN-2-IL-AMINO]-PROPIÓNICO Y SUS SALES****7****Clasificación Internacional (51) A61K 31/4439****8****Prioridad**SI ☒ NO ☐**(33) País de Origen****DE
DE****(32) Fecha****7 de Marzo de 2002
30 de Septiembre de 2002****(31) Número de Solicitud****102 09 985.5
105 45 624.0****9****Comprobante de pago No.: 04-76.094****Fecha: 27 de septiembre de 2004**

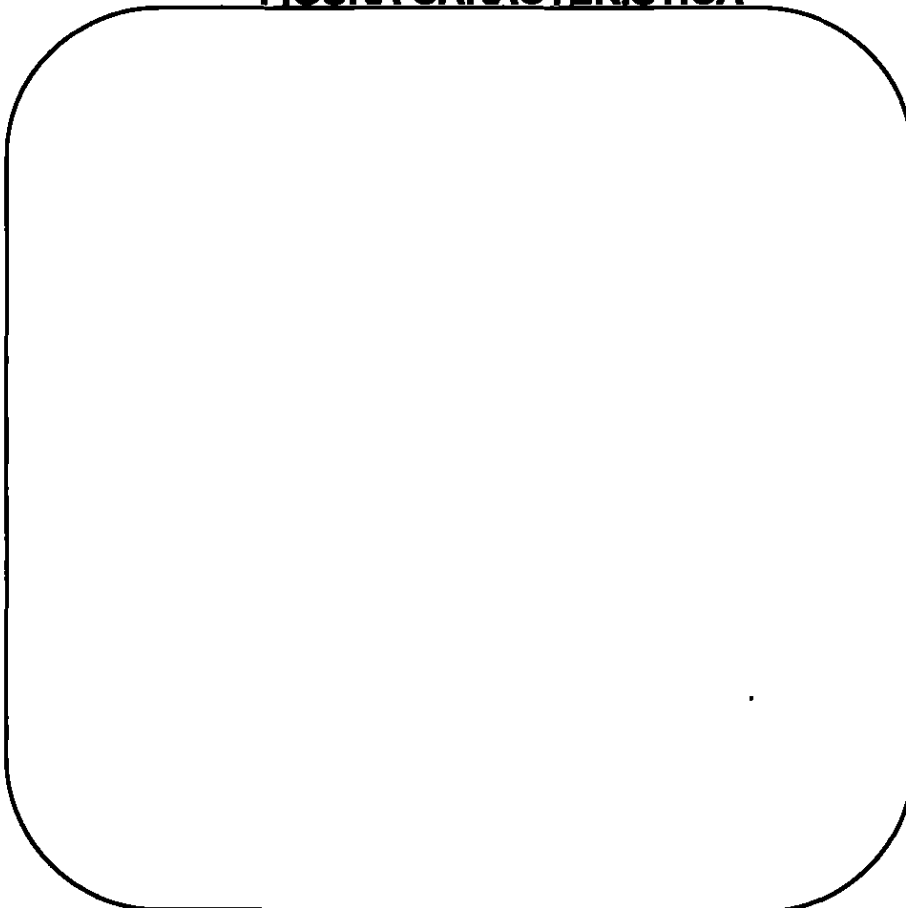
10

Anex s:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 422.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA: Emilio Ferrero

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

PRP

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

13736
0569

domiciliado (s) en/of
55216 Ingelheim, Germany

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72 35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primer o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

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

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration autenticada por Notario Público en Colombia, or before a Notary or another Funcionario Público, or Consul abroad; and in case of impediment, with the certificate which suffices. If any of the appointees were to be definitively absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be assumed by the principal, the first or second alternate depending on the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate,

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

admit the facts of the case, desist, cancel, receive, transig, and ratify, done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 21st day of March
en/in Ingelheim
por/by _____

Firma

Signature

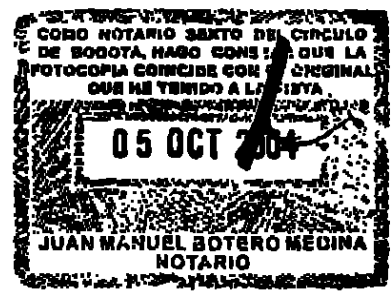
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

ppa.

ppa.

Dr. Heinz-Gerd KLÄS
Head of Patent Department

Dr. Michael KOMPTER
Principal Officer



AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de

1. Heinz-Gerd Kläs y

2. Michael Kompter

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo

de Representante

de la compañía Boehringer Ingelheim Pharma

GmbH & Co. KG

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

que la dirección de la compañía es 55216 Ingelheim

am Rhein Binger Straße 173

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

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

Dado y firmado en Ingelheim am Rhein

el 21 Marzo 2003

NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY)

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

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

of the company Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

a company currently existing and organized under the laws of Germany

that the address is 55216 Ingelheim am Rhein Binger Straße 173

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

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

Given and signed in Ingelheim am Rhein

On the 21th day of March 2003

Notary Public
(Signature-seal)

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Alfred Fuchs

3. in seiner Eigenschaft als Notar

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

Bestätigt

Mainz, den 24.03.03

5. in Mainz 6. am 24.03.03

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 269/2003

9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift

In Vertretung:

KOSTENRECHNUNG:

Gebühr für die

Erteilung der

Legalisation

Wert: EUR 20.000,00

JVKostO v.26.7.57

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: EUR 18,00

Justizsekretärin



Dr. Harald Binger
(Dr. Harald Binger)
Vizepräsident



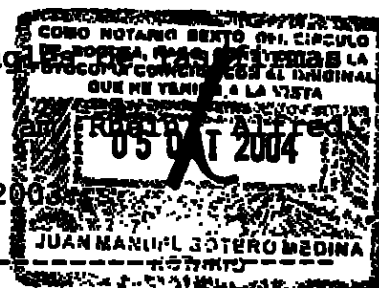
6

TRADUCCION OFICIAL No. 9468

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones en Alemán que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. Dado y firmado el 21 de marzo 2003 en Ingelheim am Rhein por los señores Dr. Heinz-Gerd KLÄS y Dr. Michael KOMPTER, representantes legales de la mencionada firma.

Sigue autenticación notarial en español e inglés
antecedentes por el notario de Ingelheim
Fuchs, el 21 de marzo 2003, bajo el No. 571/2003



COSTAS:

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000,--

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION OFICIAL
[Signature]
Resolución No. 599 de 1978

JVKostO del 26.7.57 en combinación con Art. 45 KostO

Derechos: EUROS 18,00

Mainz, 24.03.03

Fdo.: ilegible,

Secretaria de justicia

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Alfred Fuchs

3. Actuando en calidad de notario

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

Certificado

5. en Mainz

6. el 24

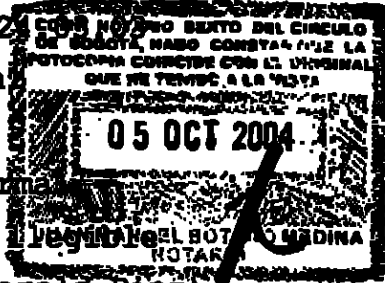
7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 269/2003 /

9. Sello

10. Firma

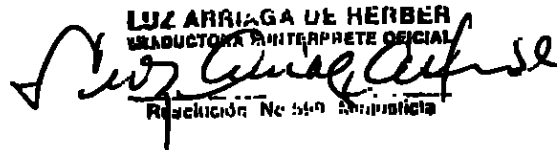
Tribunal Regional de Mainz

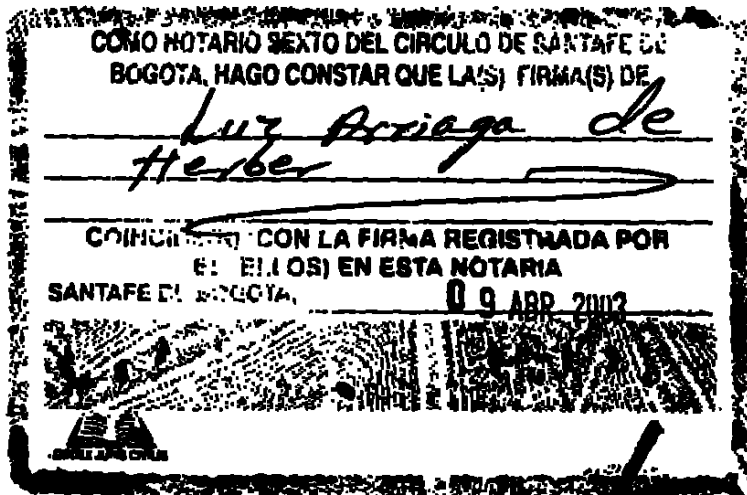
Fdo.:  (Dr. Harald Binz)

Vicepresidente

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

Bogotá, 7 de abril 2003

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA e INTERPRETE OFICIAL

Resolución No 549 de 2002



NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 APR - 8 11:08

JEFES DE SALUD

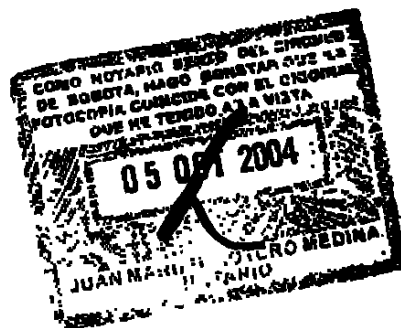
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

19734542

19734542

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPENA LAS FUNCIONES INDICADAS



CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª N° 73-35
BOGOTÁ, B. COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros), abajo firmado (s)
Ulrich BRAUNS

domiciliado (s) en Alleenstrasse 54,
88400 Biberach, Alemania

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y
verdadero(s) inventor(es) de la invención:

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y
transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la
sociedad Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

constituida y existente de conformidad con las
leyes de ALEMANIA

domiciliada en 55216 Ingelheim,
Alemania

todos los derechos inherentes a dicha invención y
que la citada Compañía queda facultada para
solicitar en su nombre la patente correspondiente
en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned
Ulrich BRAUNS

of Alleenstrasse 54,
88400 Biberach, Germany

state(s) under oath to be sole and
true inventor(s) of the invention:

*"Form of presentation for 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-
imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-
5-carboxyl)-pyridin-2-yl-amino] propionic acid ethyl ester to be
administered orally"*

state as well, that assign, without reservations
or limitations in favour of Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

a corporation constituted and existing in
conformity with the laws of GERMANY

domiciled in 55216 Ingelheim,
Germany

all rights inherent to said invention and that
the above mentioned company hereby is
enabled to apply, in its name, for
the corresponding patent in the Republic
of Colombia.

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in _____

Firma

Signature

- *****

Notariat I Keppelinring 56, 88400 Biberach
Telefon 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

Unterschriftsbeglaubigung:

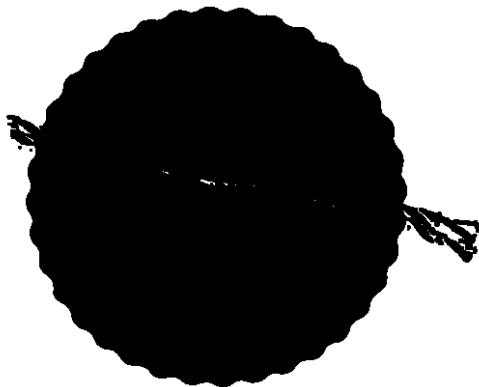
Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschrift von

Herrn Dr. Ulrich Brauns, Apotheker, geb. am 09.01.1958,
wohnhaft in Alleenstr. 54, 88400 Biberach,
-persönlich bekannt-,

beglaubige ich hiermit.

Biberach, den 30.08.2004
Notariat Biberach

Fuchsschwanz
Notar



Apostille	
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1 Land: Bundesrepublik Deutschland	Diese öffentliche Urkunde
2 ist unterschrieben von: <u>Notar</u>	
3 in seiner Eigenschaft als: <u>Fuchsschwanz</u>	
4 sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel	des: <u>Notariats Biberach</u>
Bestätigt	
5 in: <u>Dornburg</u>	6 am: <u>8. Sept. 2004</u>
7 durch den Bevollmächtigten des Landes: <u></u>	
8 unter: <u>329/04</u>	
9 Siegel/Stempel	10. Unterschrift: <u>Dr. Steinle</u>



TRADUCCION OFICIAL No. 10394

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual Ulrich BRAUNS, domiciliado en Alleenstrasse 54, 88400 Biberach Alemania, declara bajo juramento ser uno de los verdaderos inventores de la invención "Forma de presentación para administración por vía oral para éster éilico de ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino)-metil]-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico y sus sales" y declara así mismo que cede y transfiere sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG., constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en 55218 Ingelheim, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Hay una firma ilegible.

Protocolo notarial I Nr. 492/2004

Notaría I Zeppelingerstr. 56. 88400

Tel. 07351/1803-10 Fax 07351/1803-80

AUTENTICACION DE FIRMA

Certifico la autenticidad de la firma antecedente, puesta ante mí, por el señor

Dr. Ulrich Brauns, Farmacéuta, nacido el 09.01.1958
domiciliado en Alleenstr. 54, 88400 Biberach,
- a quien conozco en persona -.

Biberach, 30.08.2004

Notaría Biberach

Luz ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Minjusticia

Fdo.: firma ilegible

Fuchsschwanz

(sello redondo en tinta)

Notario

Notaría – Biberach an der Riss

(Hilo y oblea notarial en relieve)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Fuchsschwanz

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello oficial del notario de Biberach

Certificado

5. en Ravensburg

6. el 8 de septiembre 2004

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 910 a - 320/04

9. Sello

Tribunal Regional de Ravensburg

10. Firma

Fdo.: ilegible

Dr. Steinle

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

Bogotá, 25 de septiembre de 2004.

C. 2308

LUZ ARRIAGA DE HERRERA
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 569 - 2004

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

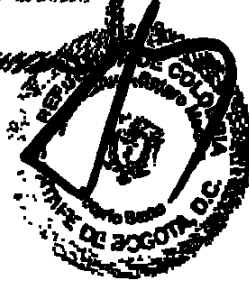
Luz Arriaga de Harb

IDENTIFICADOS CON C.G. No.(s)

ES(NON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA,

29 SET 2004



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SEP 29 P 1:04

Luz
JEFE DE LEYALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

668331
Luz Arriaga
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

CAVELIER

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

CESION

Yo, (nosotros), abajo firmado (s)
Norbert HAUEL

domiciliado (s) en Marderweg 12,
88433 Schemmerhofen, Alemania

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y
verdadero(s) inventor(es) de la invención:

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y
transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la
sociedad

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

constituida y existente de conformidad con las
leyes de

ALEMANIA

domiciliada en 55216 Ingelheim,
Alemania

todos los derechos inherentes a dicha invención y
que la citada Compañía queda facultada para
solicitar en su nombre la patente correspondiente
en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned
Norbert HAUEL

of Marderweg 12,
88433 Schemmerhofen, Germany

state(s) under oath to be sole and
true inventor(s) of the invention:

*"Form of presentation for 3-[(2-[(4-(Hexyloxy-carbonylamino-
imino-methyl)-phenylamino)-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-
5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino] propionic acid ethyl ester to be
administered orally"*

state as well, that assign, without reservations
or limitations in favour of

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

a corporation constituted and existing in
conformity with the laws of

GERMANY

domiciled in 55216 Ingelheim,
Germany

all rights inherent to said invention and that
the above mentioned company hereby is
enabled to apply, in its name, for
the corresponding patent in the Republic
of Colombia.

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in _____

Firma

N. Haue

Signature

14

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los ____ días del mes de _____ de 200 ____
ante mí, Notario Público de _____
compareció (eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

Notario Público

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)

On this ____ day of _____ 200 ____
before me, a Notary Public of _____
personally appeared _____

to me known, and known to me to be the person(s)
who executed that foregoing document, and who has
(have) legal capacity to execute it.

Notary Public

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at 6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp 10. Signature

.....

.....

Notariat I Zeppelinring 56, 88400 Biberach
Telefon 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

Unterschriftsbeglaubigung:

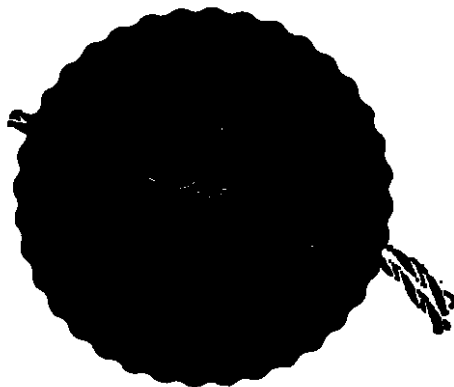
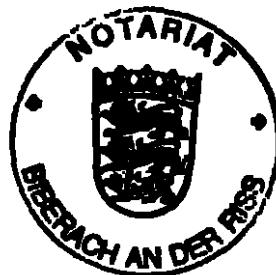
Vorstehende, vor mir anerkannte Unterschrift von

Herrn Dr. Norbert Hauel, Diplom-Chemiker,
geb. am 08.06.1950,
wohnhaft in Marderweg 12, 88433 Schemmerhofen,
-persönlich bekannt-,

beglaubige ich hiermit.

Biberach, den 30.08.2004
Notariat Biberach

Fuchsschwanz
Notar



Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. Ist unterschrieben von Norbert Hauel
3 in seiner Eigenschaft als Fuchsschwanz Notar
4 also ist versehen mit dem Siegel/Stempel
des (des) Notariats Biberach

Bestätigt
5. In Ravensburg am 8. Sept. 2004
6 durch den Präsidenten des Landgerichts
7 unter Nr. FGa - 320/04
8 Siegel/Stempel 10 Unterschrift
W. Steinhilber



J.B

TRADUCCION OFICIAL No. 10393

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual Norbert HAUER, domiciliado en Marderweg 12, 88433 Schemmerhofe, Alemania, declara bajo juramento ser uno de los verdaderos inventores de la invención "Forma de presentación para administración por vía oral para éster élico de ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino)-metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico y sus sales" y declara así mismo que cede y transfiere sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG., constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en 55216 Ingelheim, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Hay una firma ilegible.

Protocolo notarial I Nr. 490/2004

Notaría I Zeppelinger 56, 88400

Tel. 07351/1803-10 Fax 07351/1803-80

AUTENTICACION DE FIRMA

Certifico la autenticidad de la firma antecedente, puesta ante mí, por el señor

Dr. Norbert Hauer, Dipl. Químico, nacido el 08.06.1950
domiciliado en Marderweg 12, 88433 Schemmerhofe
- a quien conozco en persona -.

Biberach, 30.08.2004

Notaría Biberach

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Minjusticia

Fdo.: firma ilegible

Fuchsschwanz

(sello redondo en tinta)

Notario

Notaría – Biberach an der Riss

(Hilo y oblea notarial en relieve)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Fuchsschwanz

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello oficial del notario de Biberach

Certificado

5. en Ravensburg

6. el 8 de septiembre 2004

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 910 a - 320/04

9. Sello

10. Firma

Tribunal Regional de Ravensburg

Fdo.: ilegible

Dr. Steinle

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

Bogotá, 25 de septiembre de 2004.

C. 2313

LIFE ANRIAGA DE HERREZ
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Mijusticia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAY QUE CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR

Luz Arriaga de
Harber

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES(SON); AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA. 29 SET. 2006



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 SEP 29 P 1:05

Luz
JEFE DE LEGITIMACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Luz Arriaga
668332
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

(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
12. September 2003 (12.09.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/074056 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/4439, A61P 7/02, C07D 235/14

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/02141

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. März 2003 (03.03.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 09 985.5 7. März 2002 (07.03.2002) DE
102 45 624.0 30. September 2002 (30.09.2002) DE

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

(84) Bestimmungstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), europäisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungstaaten mit Ausnahme von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BRAUNS, Ulrich [DE/DE]; Alleenstrasse 54, 88400 Biberach (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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

(54) Title: FORM OF PRESENTATION FOR 3-[(2-[[4-(HEXYLOXYCARBONYLAMINO-IMINO-METHYL)-PHENYLAMINO]-METHYL]-1-METHYL-1H-BENZIMIDAZOL-5-CARBONYL)-PYRIDIN-2-YL-AMINO] PROPIONIC ACID ETHYL ESTER TO BE ADMINISTERED ORALLY

(54) Bezeichnung: ORAL ZU APPLIZIERENDE DARREICHUNGSFORM FÜR 3-[(2-[[4-(HEXYLOXYCARBONYLAMINO-IMINO-METHYL)-PHENYLAMINO]-METHYL]-1-METHYL-1H-BENZIMIDAZOL-5-CARBONYL)-PYRIDIN-2-YL-AMINO]-PROPIONSÄURE-ETHYLESTER UND DESSEN SALZE

(57) Abstract: The invention relates to a novel, orally administered form of presentation for the agent 3-[(2-[[4-(hexyloxy-carbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino] propionic acid ethyl ester and the pharmaceutically compatible salts thereof.

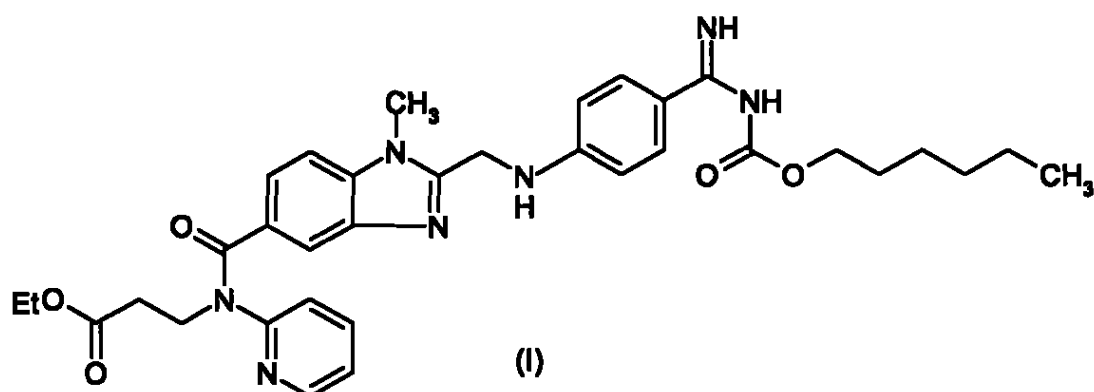
(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine neue, oral zu applizierende Darreichungsform für den Wirkstoff 3-[(2-[[4-(Hexyloxy-carbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester und dessen pharmakologisch verträglichen Salze.

WO 03/074056 A1

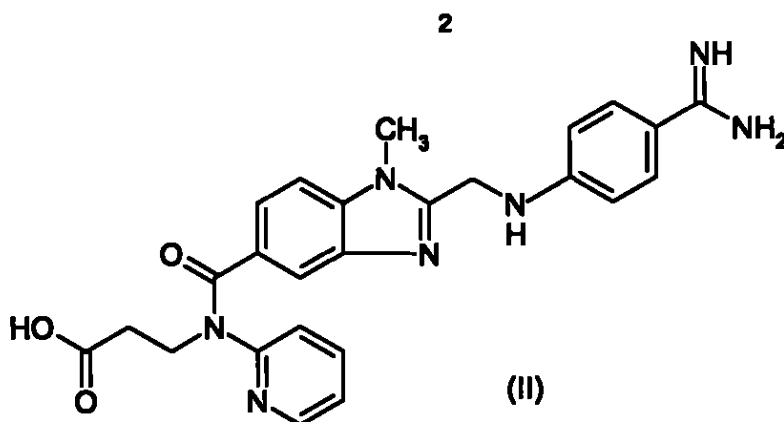
80433ft.207

Administration form for the oral application of 3-[(2-[(4-(hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino)-methyl]-1-methyl-1*H*-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionic acid ethyl ester and the salts thereof

The invention relates to an administration form for the oral application of the active substance ethyl 3-[(2-[(4-(hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino)-methyl]-1-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionate and the pharmacologically acceptable salts thereof. This active substance having the chemical formula



is already known from WO 98/37075, which discloses compounds with a thrombin-inhibiting effect and the effect of prolonging the thrombin time, under the name 1-methyl-2-[*N*-[4-(*N*-n-hexyloxycarbonylamidino)phenyl]-amino-methyl]-benzimidazole-5-yl-carboxylic acid-*N*-(2-pyridyl)-*N*-(2-ethoxycarbonyl)ethyl)-amides. The compound of formula I is a double prodrug of the compound



i.e. the compound of formula I is only converted into the active compound, namely the compound of formula II, after entering the body. The main indication for the compound of chemical formula I is the post-operative prevention of deep-vein thrombosis.

The aim of the invention is to provide an improved formulation for oral use of the compound of formula I (which is also referred to hereinafter as the "active substance").

Surprisingly it has now been found that the use of pharmaceutically acceptable organic acids with a water solubility of > 1 g / 250 ml at 20°C, preferably > 1 g / 160 ml at 25°C, in solid oral preparations leads to a significantly improved formulation of ethyl 3-[(2-[[4-(hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazole-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionate as well as the pharmaceutically acceptable salts thereof.

Pharmaceutically suitable acids for the purposes of this invention are for example tartaric acid, fumaric acid, succinic acid, citric acid, malic acid, glutamic acid and aspartic acid including the hydrates and acid salts thereof. Particularly suitable for the purposes of this invention are tartaric acid, fumaric acid, succinic acid and citric acid.

A preferred embodiment of the invention is a multiparticulate preparation in which the individual particles are constructed as in Figure 1.

Figure 1 shows the diagrammatic structure of the pharmaceutical composition by means of a section through a pellet suitable for the preparation of the pharmaceutical composition according to the invention. The roughly bead-shaped / spherical core region of this pellet contains/consists of the pharmaceutically acceptable organic acid. Then follows a layer, the so-called insulating layer, which separates the acid core from the layer containing the active substance. The insulating layer is in turn surrounded by the equally spherically shaped layer of active substance which may in turn be enclosed in a coating which increases the abrasion resistance and shelf life of the pellets.

One advantage of the formulation thus constructed is the spatial separation of the organic acid and active substance by the insulating layer. A further advantage of the construction of the pellets as described above is the fact that the organic acid does not go into solution until after the preparation has been taken and then produces an acid microclimate in which the active substance can dissolve.

The core material used is a pharmaceutically acceptable organic acid with a water solubility of $> 1 \text{ g} / 250 \text{ ml}$ at 20°C , such as e.g. tartaric acid, fumaric acid, succinic acid, citric acid, malic acid, glutamic acid and aspartic acid including the hydrates and acid salts thereof, to which a small amount of 1 to 10 % by weight, preferably 3 to 6 % by weight of a suitable binder is optionally added. The use of a binder may be necessary, for example, if the starting acids are produced by a pan build-up process. If the method used is extrusion or spheronisation, other technological adjuvants such as microcrystalline cellulose will be needed instead of binders. It is also possible to use pure (100 %) acid as the starting material if it can be obtained in a sufficiently narrow range of particle sizes. The pharmaceutically acceptable organic acids used are preferably tartaric acid, fumaric acid, succinic acid or citric acid; tartaric acid is particularly preferred. As binder, it is possible to use gum arabic or a partially or totally synthetic polymer selected from among the hydroxypropyl-celluloses, hydroxypropylmethylcelluloses, methylcelluloses, hydroxyethylcelluloses, carboxymethylcelluloses, polyvinylpyrrolidone, the

copolymers of N-vinylpyrrolidone and vinyl acetate, or combinations of these polymers; gum arabic is preferred. The spherical core material preferably has an average diameter of 0.4 – 1.5 mm. The content of the pharmaceutically acceptable organic acid is usually between 30 and 100 % in the core material, corresponding to an amount of between 20 and 90 %, preferably between 20 and 80 % in the finished pellet (i.e. in the pharmaceutical composition).

To increase the durability of the finished product it is advantageous to coat the core material before the application of the active substance with an insulating layer based on a water-soluble, pharmaceutically acceptable polymer.

Examples of such water-soluble polymers include for example gum arabic or a partially or totally synthetic polymer selected from among the hydroxypropyl-celluloses, hydroxypropylmethylcelluloses, methylcelluloses, hydroxyethylcelluloses, carboxymethylcelluloses, polyvinylpyrrolidone, the copolymers of N-vinylpyrrolidone and vinyl acetate, or combinations of these polymers. Gum arabic or a hydroxypropylmethylcellulose is preferably used. If desired, the coating with the water-soluble, pharmaceutically acceptable polymer may be carried out with the addition of suitable plasticisers, separating agents and pigments, such as for example triethylcitrate, tributylcitrate, triacetin, polyethyleneglycols (plasticisers), talc, silicic acid (separating agents), titanium dioxide or iron oxide pigments (pigments).

The active substance layer contains the active substance ethyl 3-[(2-[[4-(hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionate (BIBR 1048) or one of the pharmaceutically acceptable salts thereof as well as binders and optionally separating agents. A preferred salt of the active substance is the mesylate (methanesulphonate) of the compound of formula I. Suitable binders include for example hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, methylcellulose, hydroxyethylcellulose, carboxymethylcellulose, polyvinylpyrrolidone, copolymers of N-vinylpyrrolidone and vinyl acetate or combinations of these polymers. Preferably, hydroxypropylcellulose or copolymers of N-vinylpyrrolidone and vinyl acetate are used. The addition of

separating agents such as e.g. talc or silicic acid serves to prevent the particles from aggregating during the process. The active substance content is 5 to 60 %, preferably 10 to 50 % of the pharmaceutical composition.

The optional outermost layer, which serves to reduce any increased abrasion during packing into capsules and/or to increase the shelf life, consists of pharmaceutically conventional film-forming agents, plasticisers and optionally pigments. Suitable film-forming agents include for example hydroxypropyl-cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, methylcellulose, polymers and copolymers of acrylic and methacrylic acid and the esters thereof, or combinations of these polymers. Suitable plasticisers include *inter alia* triethylcitrate, tributylcitrate, triacetin or polyethyleneglycols. The pigments used may be e.g. titanium dioxide or iron oxide pigments. Preferably, the outer coating consists of hydroxypropylmethylcellulose and/or methylcellulose, optionally with the addition of polyethyleneglycols as plasticisers.

The pellets may be prepared by the method described hereinafter.

The acid-containing core material consists either of crystals of the particular organic acid used or, more advantageously, of roughly spherical particles of the desired size containing a large amount of organic acid, which can be produced by methods known and established in pharmaceutical technology. The core material may be produced, in particular, by pan methods, on pelleting plates or by extrusion/spheronisation. Then the core material thus obtained may be divided into fractions of the desired diameter by screening. Suitable core material has an average diameter of 0.4 to 1.5 mm, preferably 0.6 to 0.8 mm.

First, the insulating layer is applied to this acid-containing core material. This can be done by conventional methods, e.g. by applying an aqueous dispersion of the water-soluble, pharmaceutically acceptable polymer, optionally with the addition of plasticisers, separating agents and/or pigments,

in a fluidised bed, in coating pans or in conventional film coating apparatus. If necessary the product can then be screened again.

Then the active substance is applied from a dispersion containing binder and optionally separating agent. The volatile dispersant is removed during or after the process by drying. Suitable binders in the dispersion may be for example hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, methylcellulose, hydroxyethylcellulose, carboxymethylcellulose, polyvinylpyrrolidone, copolymers of N-vinylpyrrolidone and vinyl acetate or combinations of these polymers. Preferably, hydroxypropylcellulose or copolymers of N-vinylpyrrolidone and vinyl acetate are used. Suitable separating agents include e.g. talc or silicic acid; preferably, talc is used. The dispersants may be for example ethanol, 2-propanol, acetone or mixtures of these solvents with one another or with water, preferably 2-propanol. The application of active substance to the core material may be carried out by established methods known in pharmaceutical technology, e.g. in coating pans, conventional film coating apparatus or by the fluidised bed method. Then a further screening process may be carried out.

To reduce any increased abrasion during transfer into capsules or to increase the shelf life the system may finally be coated with a coating of a pharmaceutically conventional film forming agent, plasticiser and optionally pigment. This may be done by conventional methods as mentioned earlier in the description of the application of the insulating layer.

When core material with an average diameter of 0.4 – 1.5 mm is used, the process described above produces pellets containing active substance, which can then be packed into hard capsules, for example. To do this, a number of these units corresponding to the required dosage are packed into hard capsules in a standard capsule filling machine. Suitable hard capsules include, for example, hard gelatine capsules or hard capsules of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC); HPMC capsules are preferred. The active substance content of the pharmaceutical composition is 5 to 60 %,.

preferably 10 to 50 %; the content of the pharmaceutically acceptable organic acid is usually between 20 and 90 %, preferably between 20 and 80 %.

Unless otherwise stated, percentages specified are always percent by weight. All the data on the active substance content relate to the active substance base of formula I (not to a specific salt) unless otherwise stated.

Clinical trials

In preliminary tests on test subjects with conventional tablets containing the compound of formula I it had been established that highly variable plasma levels occurred, with individual cases of malabsorption. The variability of the plasma level patterns is significantly lower after the administration of the compound of formula I as an orally administered solution; there were no cases of malabsorption under these circumstances.

Tests have shown that the compound of formula I dissolves relatively well in water at low pH levels, whereas at pH levels above 5 in accordance with the definition of the European Pharmacopoeia it is virtually insoluble. Therefore the volunteers in one branch of the clinical trials were given pantoprazole, which serves to produce an elevated gastric pH.

For example, the pharmaceutical compositions according to Examples 1 and 2 were tested for their bioavailability by comparison with a conventional tablet.

To do this, the formulation prepared according to Example 1 containing 50 mg of active substance base per capsule was clinically tested for its bioavailability on a total of 15 volunteers. In one branch of the treatment, the volunteers were given the composition by mouth (= orally) on an empty stomach without any pre-treatment. In another branch of the treatment the same volunteers were pre-treated, prior to the oral administration of the composition, with 40 mg of pantoprazole b.i.d. (= twice a day) for three days by mouth to increase the gastric pH; the treatment with pantoprazole was continued during the administration of the formulation according to the invention.

The degree of absorption was determined by measuring the quantity of active metabolite of formula II excreted in the urine.

The relative bioavailability after pre-treatment with pantoprazole was 94% on average compared with administration without any pre-treatment.

Under comparable conditions of administration, the relative bioavailability (based on the area under the plasma concentration/time curve) of a tablet containing 50 mg of active substance, developed and produced according to the prior art and containing no water-soluble organic acid, after corresponding pre-treatment with pantoprazole, is 18 %. The following list shows the precise composition of the tablet used:

	Ingredient	mg/tablet
Core	mesylate of the compound of form. I	57.7
	lactose monohydrate	58.0
	microcrystalline cellulose	48.3
	crospovidone	3.4
	magnesium stearate	2.6
Film coating	polyethyleneglycol 6000	0.56
	titanium dioxide	0.80
	talc	0.64
	hydroxypropylmethylcellulose	1.92
	iron oxide yellow	0.08
	Total	174.0

The relative bioavailability was thus improved by about a factor of 5 by using the formulation according to the invention.

The formulation prepared according to Example 2 containing 50 mg of active substance base per capsule was also clinically tested for its bioavailability on a total of 15 volunteers. In one branch of the treatment, the volunteers were given the composition by mouth on an empty stomach without any pre-treatment. In another branch of the treatment the same volunteers were pre-treated, prior to the oral administration of the composition, with 40 mg of pantoprazole b.i.d. for three days by mouth to increase the gastric pH; the

treatment with pantoprazole was continued during the administration of the formulation according to the invention.

The degree of absorption was determined by measuring the quantity of the active metabolite of formula II excreted in the urine.

The relative bioavailability after pre-treatment with pantoprazole was 76% on average compared with administration without any pre-treatment.

Under comparable conditions of administration, the relative bioavailability (based on the area under the plasma concentration/ time curve) of a tablet containing 50 mg of active substance, developed and produced according to the prior art and containing no water-soluble organic acid, after corresponding pre-treatment with pantoprazole, is 18 %. The following list shows the precise composition of the tablet used:

	Ingredient	mg/tablet
Core	mesylate of the compound of form. I	57.7
	lactose monohydrate	58.0
	microcrystalline cellulose	48.3
	crospovidone	3.4
	magnesium stearate	2.6
Film coating	polyethyleneglycol 6000	0.56
	titanium dioxide	0.80
	talc	0.64
	hydroxypropylmethylcellulose	1.92
	iron oxide yellow	0.08
	Total	174.0

The relative bioavailability of the active substance compared with conventional formulations was thus improved by about a factor of 4 by using the formulation according to the invention. The bioavailability of the two formulations according to the invention compared with the tablet described above with and without the simultaneous administration of pantoprazole is graphically illustrated in Figure 2.

The clinical trials show another advantage of the preparation according to the invention containing the compound of formula I, which is that it ensures adequate bioavailability of the active substance, better than that of a conventional pharmaceutical preparation and largely independent of the gastric pH, it reduces fluctuations in the bioavailability of the active substance and it prevents malabsorption. Another advantageous property of the pharmaceutical composition according to the invention is the fact that it is suitable for all patients, i.e. including those in whom the gastric pH is increased by normal physiological variability, by disease or by co-medication with drugs which raise the gastric pH.

The dosage for oral use is expediently 25 to 300 mg of the active substance base (per capsule), preferably 50 to 200 mg, most preferably 75 to 150 mg of the active substance base, in each case once or twice a day.

The preferred ratio of acid to active substance is about 0.9 : 1 to about 4 : 1, most preferably between about 1:1 and 3:1. Preferably, at least one equivalent of acid is used per mol of the compound of formula I. The upper limit of about 4:1 (acid to active substance) is generally determined by the maximum acceptable size of the preparation in the desired dosages (number of pellets per capsule).

The Examples that follow are intended to illustrate the invention:

Example 1

	percentage composition				per capsule [mg]	per capsule [mg]
	core material	insulating layer	active substance layer	total		
tartaric acid	61.3	-	-	61.3	176.7	353.4
gum arabic	3.1	2.8		5.9	17.0	34.0
talc	-	5.6	3.2	8.8	25.4	50.7
hydroxypropylcellulose	-	-	4.0	4.0	11.5	23.1
active substance (mesylate of the compound of formula I)	-	-	20.0	20.0	57.7*	115.3**
total				100.0	288.3	576.5

*) corresponds to 50 mg of the compound of formula 1 (active substance base)

**) corresponds to 100 mg of the compound of formula 1 (active substance base)

a) Production of core material containing tartaric acid

Composition:

gum arabic 1 part by weight
tartaric acid 20 parts by weight

1 part by weight of gum arabic is dissolved in 4 parts by weight of purified water at 50°C with stirring. Then 5 parts by weight of tartaric acid are dissolved in this solution with stirring.

8.3 parts by weight of tartaric acid crystals with an average particle size of 0.4 to 0.6 mm are placed in a suitable coating apparatus fitted with an air inlet and exhaust, and the pan is set in rotation. At an air inlet temperature of 60° –

80°C the tartaric acid crystals are sprayed at intervals with the solution of tartaric acid and gum arabic and sprinkled with a total of 6.7 parts by weight of powdered tartaric acid, so that roughly spherical particles are formed.

The spherical tartaric acid core material is then dried in the rotating pan at an air inlet temperature of 60° - 80° C.

The core material is fractionated using a tumbler screening machine with perforated plates with a nominal mesh size of 0.6 and 0.8 mm. The product fraction between 0.6 and 0.8 mm is used in the rest of the process.

b) Insulation of the core material containing tartaric acid

Composition:

core material containing tartaric acid	23 parts by weight
gum arabic	1 part by weight
talc	2 parts by weight

1 part by weight of gum arabic is dissolved in a mixture of 6.7 parts by weight of 96 % ethanol and 13.5 parts by weight of purified water with stirring. Then 2 parts by weight of talc are dispersed in the solution with stirring.

In a fluidised bed processing apparatus, 23 parts by weight of core material containing tartaric acid are sprayed at an air inlet temperature of 35° – 40° C with the dispersion of gum arabic and talc by the under-bed spraying process.

The insulated core material containing tartaric acid is then dried in the circulating air drier at 40°C for 8 hours.

To remove any lumps the dried insulated core material containing tartaric acid is screened through a screen with a nominal mesh size of 1.0 mm. The fraction of material with a particle size of < 1 mm is further processed.

c) Production of the active substance layer

Composition:

insulated core material containing tartaric acid	91 parts by weight
hydroxypropylcellulose	5 parts by weight
talc	4 parts by weight
active substance (mesylate of BIBR 1048)	25 parts by weight

Hydroxypropylcellulose is dissolved in 168 parts by weight of 2-propanol with stirring and then the active substance and talc are dispersed in this solution with stirring.

In a fluidised bed processing apparatus, 91 parts by weight of insulated core material containing tartaric acid are sprayed at an air inlet temperature of 20° - 30°C with the dispersion containing the active substance by the under-bed spraying process.

The pellets containing the active substance are then dried in the circulating air drier at 35°C for 8 hours.

To remove any lumps the pellets containing the active substance are screened through a screen with a nominal mesh size of 1.25 mm. The fraction of material with a particle size of < 1.25 mm is further processed.

d) Packing into capsules

A quantity of active substance pellets containing in each case 50 or 100 mg of active substance base is packed into size 1 or size 0 elongated hard gelatine capsules or HPMC capsules by means of a capsule filling machine.

Example 2

	percentage composition				per capsule [mg]	per capsule [mg]
	core material	insulating layer	active substance layer	total		
tartaric acid	38.5	-	-	38.5	55.5	166.5
gum arabic	1.9	1.7		3.6	5.2	15.6
talc	-	3.5	6.4	9.9	14.3	42.8
hydroxypropylcellulose	-	-	8.0	8.0	11.5	34.6
active substance (mesylate of the compound of formula I)	-	-	40.0	40.0	57.7*	173.0**
total				100.0	144.2	432.5

*) corresponds to 50 mg of the compound of formula 1 (active substance base)
**) corresponds to 150 mg of the compound of formula 1 (active substance base)

a) Production of core material containing tartaric acid

Composition:

gum arabic 1 part by weight
tartaric acid 20 parts by weight

1 part by weight of gum arabic is dissolved in 4 parts by weight of purified water at 50°C with stirring. Then 5 parts by weight of tartaric acid are dissolved in this solution with stirring.

8.3 parts by weight of tartaric acid crystals with an average particle size of 0.4 to 0.6 mm are placed in a suitable coating apparatus fitted with an air inlet and exhaust, and the pan is set in rotation. At an air inlet temperature of 60° – 80°C the tartaric acid crystals are sprayed at intervals with the solution of

15

tartaric acid and gum arabic and sprinkled with a total of 6.7 parts by weight of powdered tartaric acid, so that roughly spherical particles are formed.

The spherical tartaric acid core material is then dried in the rotating pan at an air inlet temperature of 60° - 80° C.

The core material is fractionated using a tumbler screening machine with perforated plates with a nominal mesh size of 0.6 and 0.8 mm. The product fraction between 0.6 and 0.8 mm is used in the rest of the process.

b) Insulation of the core material containing tartaric acid

Composition:

core material containing tartaric acid	23 parts by weight
gum arabic	1 part by weight
talc	2 parts by weight

1 part by weight of gum arabic is dissolved in a mixture of 6.7 parts by weight of 96 % ethanol and 13.5 parts by weight of purified water with stirring. Then 2 parts by weight of talc are dispersed in the solution with stirring.

In a fluidised bed processing apparatus, 23 parts by weight of core material containing tartaric acid are sprayed at an air inlet temperature of 35° – 40°C with the dispersion of gum arabic and talc by the under-bed spraying process.

The insulated core material containing tartaric acid is then dried in the circulating air drier at 40°C for 8 hours.

To remove any lumps the dried insulated core material containing tartaric acid is screened through a screen with a nominal mesh size of 1.0 mm. The fraction of material with a particle size of < 1 mm is further processed.

c) Production of the active substance layer

Composition:

insulated core material containing tartaric acid	57 parts by weight
hydroxypropylcellulose	10 parts by weight
talc	8 parts by weight
active substance (mesylate of BIBR 1048)	50 parts by weight

Hydroxypropylcellulose is dissolved in 335 parts by weight of 2-propanol with stirring and then the active substance and talc are dispersed in this solution with stirring.

In a fluidised bed processing apparatus, 91 parts by weight of insulated core material containing tartaric acid are sprayed at an air inlet temperature of 20° - 30°C with the dispersion containing the active substance by the under-bed spraying process.

The pellets containing the active substance are then dried in the circulating air drier at 35°C for 8 hours.

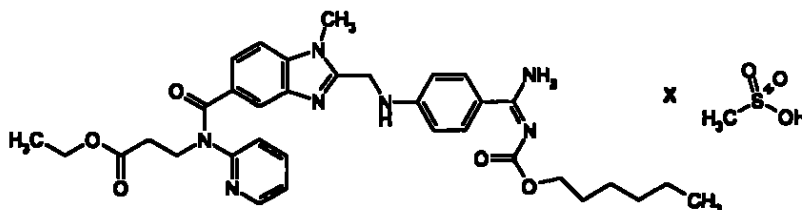
To remove any lumps the pellets containing the active substance are screened through a screen with a nominal mesh size of 1.25 mm. The fraction of material with a particle size of < 1.25 mm is further processed.

d) Packing into capsules

A quantity of active substance pellets containing in each case 50 or 150 mg of active substance base is packed into size 2 or size 0 hard gelatine capsules or HPMC capsules by means of a capsule filling machine.

Example 3

Preparation of ethyl 3-[(2-[[4-(hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionate methanesulphonate



A solution of 5.0 mmol of methanesulphonic acid in 25 ml ethyl acetate was added dropwise, with stirring, to a solution of 3139 mg (5.0 mmol) of ethyl 3-[(2-[[4-(hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionate base (prepared as described in WO 98/37075) in 250 ml ethyl acetate, at ambient temperature. After a few minutes the product began to crystallise out. It was stirred for another hour at ambient temperature and then for one more hour while cooling with ice, the precipitate was suction filtered, washed with about 50 ml of ethyl acetate and 50 ml of diethyl ether and dried at 50°C in a circulating air drier.

Yield: 94% of theory

melting point: 178 - 179°C

C₃₄H₄₁N₇O₅ x CH₄SO₃ (723.86)

Elemental analysis: calc.:	C 58.07%	H 6.27%	N 13.55%	S 4.43%
found:	58.11%	6.30%	13.50%	4.48%

Patent Claims:

1. Pharmaceutical composition for oral administration comprising at least
a) ethyl 3-[(2-[[4-(hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionate or one of the pharmaceutically acceptable salts thereof and
b) one or more pharmaceutically acceptable organic acids with a water solubility of > 1 g / 250 ml at 20° C.
2. Pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable organic acid is tartaric acid, fumaric acid, succinic acid, citric acid, malic acid, glutamic acid or aspartic acid or one of the hydrates or acid salts thereof.
3. Pharmaceutical composition according to claim 2, characterised in that the pharmaceutically acceptable organic acid is tartaric acid, fumaric acid, citric acid or succinic acid.
4. Pharmaceutical composition according to claim 3, characterised in that the pharmaceutically acceptable organic acid is tartaric acid.
5. Pharmaceutical composition according to one of claims 1 to 4, wherein the content of ethyl 3-[(2-[[4-(hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionate or the salts thereof in the pharmaceutical composition is 5 to 60 %.
6. Pharmaceutical composition according to claims 1 to 5, wherein the content of pharmaceutically acceptable organic acid is 20 to 90 %.
7. Pharmaceutical composition according to claim 1 to 6 comprising a substantially spherical core material which consists of or contains the

pharmaceutically acceptable organic acid, and an active substance layer containing binder and optionally separating agent, which encloses the core material.

8. Pharmaceutical composition according to claim 7, wherein the binder is selected from the group of hydroxypropylcelluloses, hydroxypropylmethylcelluloses, methylcelluloses, hydroxyethylcelluloses, carboxymethylcelluloses, the polyvinylpyrrolidones, the copolymers of N-vinylpyrrolidone and vinyl acetate or of combinations of these polymers.
9. Pharmaceutical composition according to claim 7, wherein the core material has an average particle size of 0.4 to 1.5 mm.
10. Pharmaceutical composition according to claim 7, wherein the core material and the active substance layer are separated from one another by an insulating layer consisting of a water-soluble polymer, optionally with the addition of suitable plasticisers, separating agents and pigments.
11. Pharmaceutical composition according to claim 10, wherein the water-soluble polymer consists of gum arabic or a partially or totally synthetic polymer from the group of hydroxypropylcelluloses, hydroxypropylmethylcelluloses, methylcelluloses, hydroxyethylcelluloses, carboxymethylcelluloses, the polyvinylpyrrolidones, the copolymers of N-vinylpyrrolidone and vinyl acetate, or of combinations of these polymers.
12. Pharmaceutical composition according to claim 7, wherein the product containing the active substance is packed into hard capsules.
13. Pharmaceutical composition according to one of claims 1 to 12, wherein ethyl 3-[(2-[[4-(hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazole-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionate mesylate is used as the active substance.

14. Process for preparing a pharmaceutical composition for oral administration containing ethyl 3-[(2-[[4-(hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionate or one of the physiologically acceptable salts thereof, comprising the steps of:
- a) forming the core material from one or more pharmaceutically acceptable organic acid(s) with a water solubility of > 1 g / 250 ml at 20° C, optionally with the addition of binders or other technological adjuvants, by pan methods, on pelleting plates or by extrusion / spheronisation,
 - b) applying to the core material an insulating layer consisting of one or more water-soluble, pharmaceutically acceptable polymers optionally with the addition of plasticisers, separating agents and/or pigments,
 - c) applying the active substance from a dispersion which contains a binder and optionally separating agents and simultaneously and/or subsequently drying to eliminate the dispersant,
 - d) optionally applying a coating of film-forming agents, plasticisers and optionally pigments and
 - e) packing the active substance-containing pellets thus obtained into hard capsules.
15. Ethyl 3-[(2-[[4-(hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionate methanesulphonate.

Abstract

The invention relates to a new administration form for the oral application of the active substance ethyl 3-[(2-[4-(hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl)-1-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonyl]-pyridin-2-yl-amino]-propionate and the pharmacologically acceptable salts thereof.

Captions in the Figures:

Figure 1:

Schematic structure of the pharmaceutical composition

Kernmaterial enthaltend organische Säure = core material containing organic acid

Isolierschicht = insulating layer

Wirkstoffschicht = active substance layer

Überzug (optional) = coating (optional)

Figure 2:

Bioavailability of BIBR 1048

ohne Pantoprazol = without pantoprazole

mit Pantoprazol = with pantoprazole

Tablette = tablet

Kapsel = capsule

Bs. = Example

Figure 1:

Schematic structure of the pharmaceutical composition:

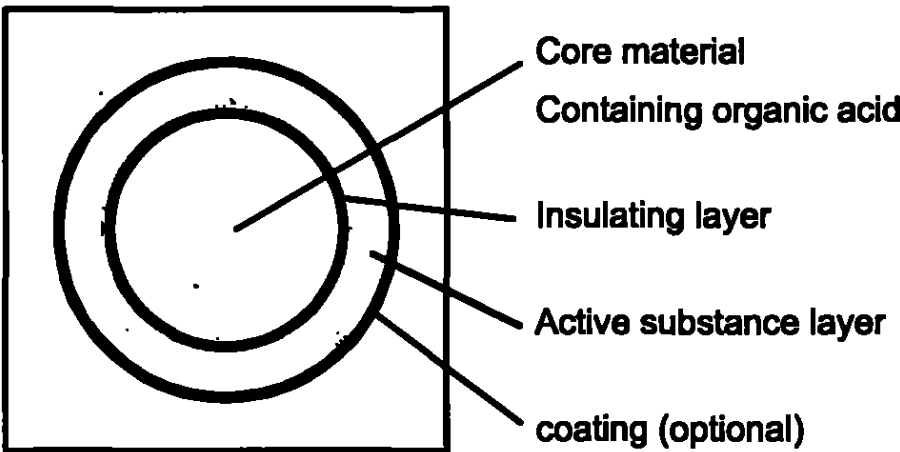
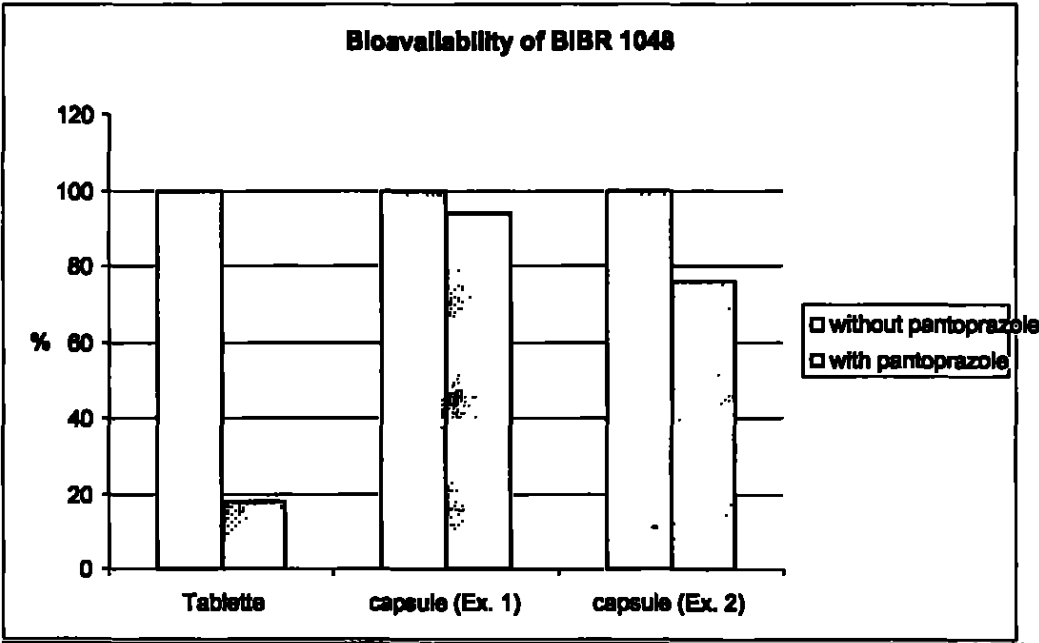


Figure 2:



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

WV 121

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

PCT

An BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG Binger Strasse 173 D-55216 Ingelheim GERMANY		MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERMITTLUNG DES INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHTS ODER DER ERKLÄRUNG (Regel 44.1 PCT)	
Eingang CD Patents 28. April 2003		EINGEGANGEN 29. April 2003	
SB EG	gesehen	erledigt	Absendetermin (Tag/Monat/Jahr) 29/04/2003
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1/1306		WEITERES VORGEHEN siehe Punkte 3 und 4 unten	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/02141		Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 03/03/2003	
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG			

- ☒ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß der Internationale Recherchenbericht erstellt wurde und ihm hiermit übermittelt wird.
Einreichung von Änderungen und einer Erklärung nach Artikel 18:
Der Anmelder kann auf eigenen Wunsch die Ansprüche der Internationalen Anmeldung ändern (siehe Regel 46):
Bis wann sind Änderungen einzureichen?
Die Frist zur Einreichung solcher Änderungen beträgt üblicherweise zwei Monate ab der Übermittlung des Internationalen Recherchenberichts; weitere Einzelheiten sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.
Wo sind Änderungen einzureichen?
Unmittelbar beim Internationalen Büro der WIPO, 34, CHEMIN des Colombettes, CH-1211 Genéve 19.
Telefaxnr.: (+41-22) 740.14.36
Nähere Hinweise sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.
- ☐ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß kein Internationaler Recherchenbericht erstellt wird und daß ihm hiermit die Erklärung nach Artikel 17(2)a) übermittelt wird.
- ☐ Hinsichtlich des Widerspruchs gegen die Entrichtung einer zusätzlichen Gebühr (zusätzlicher Gebühren) nach Regel 40.2 wird dem Anmelder mitgeteilt, daß
☐ der Widerspruch und die Entscheidung hierüber zusammen mit seinem Antrag auf Übermittlung des Wortlauts sowohl des Widerspruchs als auch der Entscheidung hierüber an die Bestimmungsämter der Internationalen Büro übermittelt worden sind.
☐ noch keine Entscheidung über den Widerspruch vorliegt; der Anmelder wird benachrichtigt, sobald eine Entscheidung getroffen wurde.
- Weiteres Vorgehen: Der Anmelder wird auf folgendes aufmerksam gemacht:
Kurz nach Ablauf von 18 Monaten seit dem Prioritätsdatum wird die Internationale Anmeldung vom Internationalen Büro veröffentlicht. Will der Anmelder die Veröffentlichung verhindern oder auf einen späteren Zeitpunkt verschieben, so muß gemäß Regel 90 bzw. 90^{bis} vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die Internationale Veröffentlichung eine Erklärung über die Zurücknahme der Internationalen Anmeldung oder des Prioritätsanspruchs beim Internationalen Büro eingehen.
Innerhalb von 19 Monaten seit dem Prioritätsdatum ist ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung einzureichen, wenn der Anmelder den Eintritt in die nationale Phase bis zu 30 Monaten seit dem Prioritätsdatum (in manchen Ämtern sogar noch länger) verschieben möchte.
Innerhalb von 20 Monaten seit dem Prioritätsdatum muß der Anmelder die für den Eintritt in die nationale Phase vorgeschriebenen Handlungen vor allen Bestimmungsämtern vornehmen, die nicht innerhalb von 19 Monaten seit dem Prioritätsdatum in der Anmeldung oder einer nachträglichen Auswahlklärung ausgewählt wurden oder nicht ausgewählt werden konnten, da für sie Kapitel II des Vertrages nicht verbindlich ist.

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentamt 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax (+31-70) 340-3018	Bevollmächtigter Beauftragter Natalia Moranco Alcaine
---	--

Formblatt PCT/ISA/220 (Juli 1998)

(Siehe Anmerkungen auf Beiblatt)

ANMERKUNGEN ZU FORMBLATT PCT/ISA/220

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

HINWEISE ZU ÄNDERUNGEN GEMÄSS ARTIKEL 19

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

Welche Teile der internationalen Anmeldung können geändert werden?

Im Rahmen von Artikel 19 können nur die Ansprüche geändert werden.

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

Beim Eintritt in die nationale Phase können alle Teile der internationalen Anmeldung nach Artikel 28 oder gegebenenfalls Artikel 41 geändert werden.

Bis wann sind Änderungen einzureichen?

Innerhalb von zwei Monaten ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts oder innerhalb von sechzehn Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft. Die Änderungen gelten jedoch als rechtzeitig eingereicht, wenn sie dem internationalen Büro nach Ablauf der maßgebenden Frist, aber noch vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung (Regel 48.1) zugehen.

Wo sind die Änderungen nicht einzureichen?

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

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

In welcher Form können Änderungen erfolgen?

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

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

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

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

Welche Unterlagen sind den Änderungen beizufügen?

Begleitschreiben (Abschnitt 205 b)):

Die Änderungen sind mit einem Begleitschreiben einzureichen.

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

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

ANMERKUNGEN ZU FORMBLATT PCT/ISA/220 (Fortsetzung)

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

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

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

1. [Wenn anstelle von ursprünglich 48 Ansprüchen nach der Änderung einiger Ansprüche 51 Ansprüche existieren]:
"Die Ansprüche 1 bis 28, 31, 32, 34, 35, 37 bis 48 werden durch geänderte Ansprüche gleicher Numerierung ersetzt; Ansprüche 30, 33 und 36 unverändert; neue Ansprüche 49 bis 51 hinzugefügt."
2. [Wenn anstelle von ursprünglich 15 Ansprüchen nach der Änderung aller Ansprüche 11 Ansprüche existieren]:
"Geänderte Ansprüche 1 bis 11 treten an die Stelle der Ansprüche 1 bis 15."
3. [Wenn ursprünglich 14 Ansprüche existierten und die Änderungen darin bestehen, daß einige Ansprüche gestrichen werden und neue Ansprüche hinzugefügt werden]:
"Ansprüche 1 bis 6 und 14 unverändert; Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt. "Oder" Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt; alle übrigen Ansprüche unverändert."
4. [Wenn verschiedene Arten von Änderungen durchgeführt werden]:
"Ansprüche 1-10 unverändert; Ansprüche 11 bis 13, 16 und 19 gestrichen; Ansprüche 14, 15 und 16 durch geänderten Anspruch 14 ersetzt; Anspruch 17 in geänderte Ansprüche 15, 16 und 17 unterteilt; neue Ansprüche 20 und 21 hinzugefügt."

"Erläuterung nach Artikel 19(1)" (Regel 46.4)

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

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

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

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

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

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

Auswirkungen eines bereits gestellten Antrags auf internationale vorläufige Prüfung

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

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

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

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

VS

**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 1/1306	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/02141	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 03/03/2003	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 07/03/2002
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG		

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

Dieser internationale Recherchenbericht umfasst insgesamt 4 Blätter.
☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

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

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

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

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

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

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

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

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

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

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

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

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

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

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

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen ☒ keine der Abb.

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/4439 A61P7/02 C07D235/14

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

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoß (Qualifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P C07D

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

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 37075 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 27. August 1998 (1998-08-27) in der Anmeldung erwähnt Seite 39, Zeile 5 - Zeile 10; Beispiel 90	1-6
A	BERKOWITZ SCOTT D: "Antithrombotic therapy after prosthetic cardiac valve implantation: Potential novel antithrombotic therapies." AMERICAN HEART JOURNAL, Bd. 142, Nr. 1, Juli 2001 (2001-07), Seiten 7-13, XP001146897 ISSN: 0002-8703 Tabelle IV	1-15



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 erfindertätigkeit beruhend betrachtet werden

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

11. April 2003

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

29/04/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5518 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Blott, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 03 007984 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;HAUEL NORBERT (DE); WIENEN WOLFGANG () 30. Januar 2003 (2003-01-30) Seite 6, Zeile 11 - Zeile 12 Seite 9, Zeile 6 - Zeile 20	1-6
T	MUNGALL DENNIS: "BIBR-1048 Boehringer Ingelheim." CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS (LONDON, ENGLAND: 2000) ENGLAND JUN 2002, Bd. 3, Nr. 6, Juni 2002 (2002-06), Seiten 905-907, XP001147306 ISSN: 1472-4472 das ganze Dokument	1-15

28

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/02141

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9837075 A	27-08-1998	DE 19706229 A1	20-08-1998
		DE 19751939 A1	22-07-1999
		AU 742593 B2	10-01-2002
		AU 6399198 A	09-09-1998
		BG 103655 A	29-02-2000
		BR 9807843 A	19-06-2001
		CN 1248251 T	22-03-2000
		EE 9900359 A	15-02-2000
		WO 9837075 A1	27-08-1998
		EP 0966454 A1	29-12-1999
		HR 980082 A1	31-10-1998
		HU 0001116 A2	28-05-2001
		JP 3343359 B2	11-11-2002
		JP 2001509815 T	24-07-2001
		NO 993945 A	15-10-1999
		NZ 337323 A	24-11-2000
		PL 335154 A1	10-04-2000
		SK 112199 A3	16-05-2000
		TR 9902017 T2	21-10-1999
		US 6087380 A	11-07-2000
		US 2003004181 A1	02-01-2003
		US 6469039 B1	22-10-2002
		ZA 9801275 A	17-08-1999
WO 03007984 A	30-01-2003	DE 10133786 A1	06-02-2003
		WO 03007984 A1	30-01-2003

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Internationales Anmeldedatum

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht) (max. 12 Zeichen) 1/1308

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Oral zu applizierende Darreichungsform für 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester und dessen Salze

Feld Nr. II ANMELDER

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Boehringer Ingelheim
Pharma GmbH & Co. KG
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
DE

Telefonnr.:
07351-54-7592

Telefaxnr.:
07351-54-4377

Fernschreibnr.:

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☒ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Ulrich Brauns
Alleenstrasse 54
88400 Biberach
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

☐ Anwalt

☒ gemeinsamer Vertreter

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

Boehringer Ingelheim
Pharma GmbH & Co. KG
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
DE

Telefonnr.:
07351-54-7592

Telefaxnr.:
07351-54-4377

Fernschreibnr.:

Registrierungsnr. des Anwalts beim Amt:

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

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN Bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden.

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen:

Regionales Patent

- ☒ AP ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mosambik, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, TZ Vereinigte Republik Tansania, UG Uganda, ZM Sambia, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)
- ☒ EA Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ EP Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, BG Bulgarien, CH & LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, CZ Tschechische Republik, DE Deutschland, DK Dänemark, EE Estland, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden, SI Slowenien, SK Slowakei, TR Türkei und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ OA OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, GQ Äquatorialguinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE Vereinigte Arabische Emirate | ☒ GM Gambia | ☒ NZ Neuseeland |
| ☒ AG Antigua und Barbuda | ☒ HR Kroatien | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albanien | ☒ HU Ungarn | ☒ PH Philippinen |
| ☒ AM Armenien | ☒ ID Indonesien | ☒ PL Polen |
| ☒ AT Österreich | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australien | ☒ IN Indien | ☒ RO Rumänien |
| ☒ AZ Aserbaidschan | ☒ IS Island | ☒ RU Russische Föderation |
| ☒ BA Bosnien-Herzegowina | ☒ JP Japan | |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenia | ☒ SC Seychellen |
| ☒ BG Bulgarien | ☒ KG Kirgisistan | ☒ SD Sudan |
| ☒ BR Brasilien | ☒ KP Demokratische Volksrepublik Korea | ☒ SE Schweden |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republik Korea | ☒ SG Singapur |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kasachstan | ☒ SK Slowakei |
| ☒ CA Kanada | ☒ LC Saint Lucia | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ CH & LI Schweiz und Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tadschikistan |
| ☒ CN China | ☒ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CO Kolumbien | ☒ LS Lesotho | ☒ TN Tunesien |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Litauen | ☒ TR Türkei |
| ☒ CU Kuba | ☒ LU Luxemburg | ☒ TT Trinidad und Tobago |
| ☒ CZ Tschechische Republik | ☒ LV Letland | |
| ☒ DE Deutschland | ☒ MA Marokko | ☒ TZ Vereinigte Republik Tansania |
| ☒ DK Dänemark | ☒ MD Republik Moldau | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DM Dominica | | ☒ UG Uganda |
| ☒ DZ Algerien | ☒ MG Madagaskar | ☒ US Vereinigte Staaten von Amerika |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | |
| ☒ EE Estland | ☒ MN Mongolei | ☒ UZ Usbekistan |
| ☒ ES Spanien | ☒ MW Malawi | ☒ VC St. Vincent und die Grenadinen |
| ☒ FI Finnland | ☒ MX Mexiko | ☒ VN Vietnam |
| ☒ GB Vereinigtes Königreich | ☒ MZ Mosambik | ☒ YU Jugoslawien |
| ☒ GD Grenada | ☒ NO Norwegen | ☒ ZA Südafrika |
| ☒ GE Georgien | | ☒ ZM Sambia |
| ☒ GH Ghana | | ☒ ZW Simbabwe |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind.

- | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ | ☐ |

Erklärung bzgl. vorgelegter Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung (einschließlich der Gebühren) muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

Feld Nr. VI PRIORITY CLAIM

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung; Staat oder Mitglied der WTO	regionale Anmeldung- regionales Amt	internationale Anmeldung; Anmeldeamt
Zeile (1) 07.03.2002 (07. März 2002)	102 09 985.5	DE		
Zeile (2) 30.09.2002 (30. September 02)	102 45 624.0	DE		
Zeile (3)				
Zeile (4)				
Zeile (5)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist):

☐ sämtliche Zeilen ☐ Zeile (1) ☐ Zeile (2) ☐ Zeile (3) ☐ Zeile (4) ☐ Zeile (5) ☐ weitere, siehe Zusatzfeld

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde:

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):

ISA / EP

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):

Datum (Tag/Monat/Jahr)

Aktenzeichen

Staat (oder regionales Amt)

Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN

Die Felder Nr. VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an) :

☐ Feld Nr. VIII (i)

Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders

:

☐ Feld Nr. VIII (ii)

Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten

:

☐ Feld Nr. VIII (iii)

Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen

:

☐ Feld Nr. VIII (iv)

Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)

:

☐ Feld Nr. VIII (v)

Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit

:

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE																																																							
Diese internationale Anmeldung enthält: (a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter: <table border="0"> <tr> <td>Antrag (inklusive Erklärungsblätter) :</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Beschreibung (ohne Sequenzprotokolle und/oder diesbezügliche Tabellen) :</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Ansprüche :</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Zusammenfassung :</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Zeichnungen :</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Tellanzahl :</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>Sequenzprotokolle :</td> <td></td> </tr> <tr> <td>diesbezügliche Tabellen :</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2"><i>(für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerisierbarer Form eingereicht wird; siehe unter (c))</i></td> </tr> <tr> <td>Gesamtanzahl :</td> <td>28</td> </tr> </table> (b) ☐ ausschließlich in computerisierbarer Form (Abschnitt 801(a)(i)) (i) ☐ Sequenzprotokolle (ii) ☐ diesbezügliche Tabellen (c) ☐ auch in computerisierbarer Form (Abschnitt 801(a)(ii)) (i) ☐ Sequenzprotokolle (ii) ☐ diesbezügliche Tabellen Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden (i) ☐ Sequenzprotokolle: (ii) ☐ diesbezügliche Tabellen: <i>(zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) und/oder 10(ii) in der rechten Spalte angeben)</i> Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):	Antrag (inklusive Erklärungsblätter) :	4	Beschreibung (ohne Sequenzprotokolle und/oder diesbezügliche Tabellen) :	17	Ansprüche :	3	Zusammenfassung :	1	Zeichnungen :	1	Tellanzahl :	26	Sequenzprotokolle :		diesbezügliche Tabellen :		<i>(für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerisierbarer Form eingereicht wird; siehe unter (c))</i>		Gesamtanzahl :	28	Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Unterlagen bei (kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an) <table border="0"> <tr> <td>1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung :</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2. ☒ Original einer gesonderten Vollmacht :</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht :</td> <td></td> </tr> <tr> <td>4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):</td> <td></td> </tr> <tr> <td>5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift :</td> <td></td> </tr> <tr> <td>6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet: 10209985.5 + 10245824.0 :</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material :</td> <td></td> </tr> <tr> <td>9. ☐ Sequenzprotokolle in computerisierbarer Form (Art und Anzahl der Datenträger)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) :</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angegeben wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter :</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollen identisch ist (sind) :</td> <td></td> </tr> <tr> <td>10. ☐ Tabellen in computerisierbarer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokollen (Art und Anzahl der Datenträger)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) :</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte angegeben wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) :</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind) :</td> <td></td> </tr> <tr> <td>11. ☐ Sonstige (einseln auflisten):</td> <td></td> </tr> </table> Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird:	1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung :	1	2. ☒ Original einer gesonderten Vollmacht :	1	3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht :		4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):		5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift :		6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet: 10209985.5 + 10245824.0 :	2	7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:		8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material :		9. ☐ Sequenzprotokolle in computerisierbarer Form (Art und Anzahl der Datenträger)		(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) :		(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angegeben wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter :		(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollen identisch ist (sind) :		10. ☐ Tabellen in computerisierbarer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokollen (Art und Anzahl der Datenträger)		(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) :		(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte angegeben wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) :		(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind) :		11. ☐ Sonstige (einseln auflisten):	
Antrag (inklusive Erklärungsblätter) :	4																																																						
Beschreibung (ohne Sequenzprotokolle und/oder diesbezügliche Tabellen) :	17																																																						
Ansprüche :	3																																																						
Zusammenfassung :	1																																																						
Zeichnungen :	1																																																						
Tellanzahl :	26																																																						
Sequenzprotokolle :																																																							
diesbezügliche Tabellen :																																																							
<i>(für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerisierbarer Form eingereicht wird; siehe unter (c))</i>																																																							
Gesamtanzahl :	28																																																						
1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung :	1																																																						
2. ☒ Original einer gesonderten Vollmacht :	1																																																						
3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht :																																																							
4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):																																																							
5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift :																																																							
6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet: 10209985.5 + 10245824.0 :	2																																																						
7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:																																																							
8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material :																																																							
9. ☐ Sequenzprotokolle in computerisierbarer Form (Art und Anzahl der Datenträger)																																																							
(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) :																																																							
(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angegeben wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter :																																																							
(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollen identisch ist (sind) :																																																							
10. ☐ Tabellen in computerisierbarer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokollen (Art und Anzahl der Datenträger)																																																							
(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) :																																																							
(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte angegeben wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) :																																																							
(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind) :																																																							
11. ☐ Sonstige (einseln auflisten):																																																							
Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, DES ANWALTS ODER DES GEMEINSAMEN VERTRETERS Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet. <table border="0"> <tr> <td>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG</td> <td></td> </tr> <tr> <td>i.V. <i>Rothermel</i></td> <td>i.A. <i>Nähring</i></td> </tr> <tr> <td>Dr. Rothermel</td> <td>Dr. Nähring</td> </tr> </table>		Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG		i.V. <i>Rothermel</i>	i.A. <i>Nähring</i>	Dr. Rothermel	Dr. Nähring																																																
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG																																																							
i.V. <i>Rothermel</i>	i.A. <i>Nähring</i>																																																						
Dr. Rothermel	Dr. Nähring																																																						

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	2. Zeichnungen: ☐ eingegangen: ☐ nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA /	6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben
Vom Internationalen Büro auszufüllen	
Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:	

Eingang CD Patents		
23 April 2003		
SB	gesehen	erledigt
26		
PCT		

34
PCT/EP03/0214

PATENT COOPERATION TREATY

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

INGEGANGEN

24 April 2003

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

Date of mailing (day/month/year) 11 April 2003 (11.04.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 1/1306	
International application No. PCT/EP03/02141	
International publication date (day/month/year) Not yet published	
International filing date (day/month/year) 03 March 2003 (03.03.03)	Priority date (day/month/year) 07 March 2002 (07.03.02)
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et al	

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

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
07 Marc 2002 (07.03.02)	102 09 985.5	DE	26 Marc 2003 (26.03.03)
30 Sept 2002 (30.09.02)	102 45 624.0	DE	26 Marc 2003 (26.03.03)

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

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

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

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &
CO. KGBinger Strasse 173a CD Patents
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

28. Juni 2004

SB gesehen erledigt

75
IMPORTANT NOTIFICATION

Date of mailing (day/month/year) 10 June 2004 (10.06.2004)	International filing date (day/month/year) 03 March 2003 (03.03.2003)
Applicant's or agent's file reference 1/1306	
International application No. PCT/EP2003/002141	

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

EINGEGANGEN

29. Juni 2004

Erled.

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

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

Name and Address

HAUEL, Norbert
Marderweg 12
88433 Schemmerhofen
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The person in Box 2 has been recorded as additional applicant for US and inventor for all designated contracting states.

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

☒ the receiving Office
 ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority
 ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority
 ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.88.70	Authorized officer Elisabeth KÖNIG (Fax 338 8970) Telephone No. (41-22) 338 8748
--	--

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

Eingang CD Patent

22 Sep. 2003

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Binger-Strasse 173
55126 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

EINGEGANGEN

23 Sep. 2003

Erledigt

Date of mailing(day/month/year)
12 September 2003 (12.09.03)

SB

gesehen

erledigt

Applicant's or agent's file reference
1/1306

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/EP03/02141International filing date(day/month/year)
03 March 2003 (03.03.03)Priority date(day/month/year)
07 March 2002 (07.03.02)

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

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

AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DE, DZ, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM, US

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

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

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

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

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 12 September 2003 (12.09.03) under No. 03/074056

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

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

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

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

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

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

Authorized officer

Judith Zahra

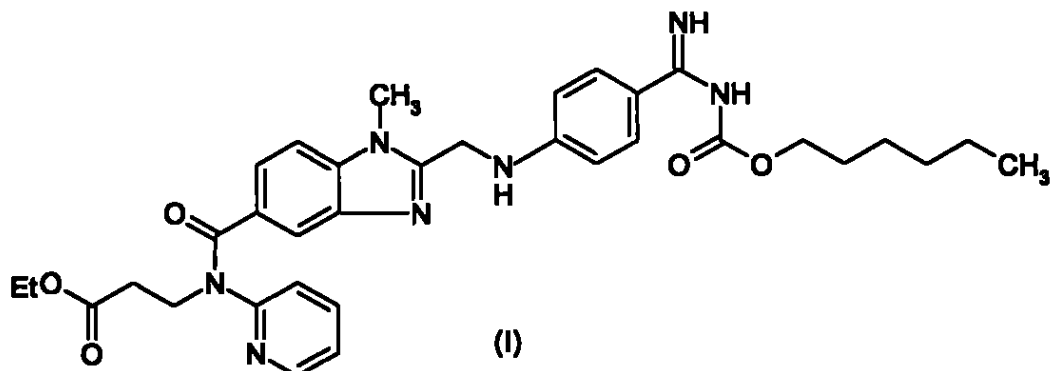
Facsimile No.(41-22) 740.14.35

Telephone No.(41-22) 338.91.11

Forma de presentación para administración por vía oral, para éster etílico de ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico y sus sales

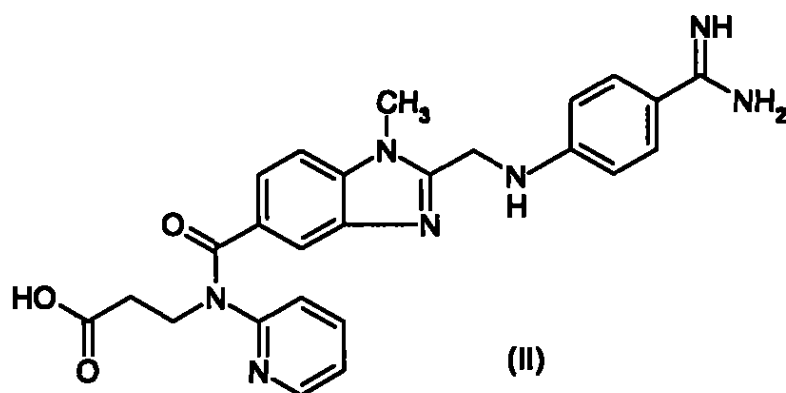
5 La invención se refiere a una forma de presentación para administración por vía oral para la sustancia activa éster etílico de ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico y sus sales farmacológicamente tolerables. Esta sustancia activa, con la fórmula química

10



es ya conocida a partir del documento WO 98/37075, en la cual se describen compuestos con acción inhibidora de trombina y prolongadora del tiempo de trombina, bajo el nombre de *N*-(2-piridil)-*N*-(2-etoxycarboniletil)-amida de ácido 1-metil-2-[*N*-(*N*-n-hexiloxycarbonilamidino)fenil]-amino-metil]-bencimidazol-5-il-carboxílico. En el caso

15 del compuesto de fórmula I se trata del doble profármaco del compuesto



es decir, el compuesto de fórmula I es transformado primeramente dentro del organismo en el compuesto propiamente activo, concretamente el compuesto de fórmula II. El ámbito de indicación principal del compuesto de fórmula química I es la profilaxis postoperatoria de trombosis de venas profundas.

5

Es misión de la invención poner a disposición para el compuesto de fórmula I (que es denominado en lo sucesivo "sustancia activa") una formulación mejorada para la administración por vía oral.

- 10 Se ha hallado ahora, sorprendentemente, que el empleo de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables con una solubilidad en agua > 1 g / 250 ml a 20°C, preferentemente > 1 g / 160 ml a 25°C, en formas de presentación para administración por vía oral, sólidas, conduce a una formulación claramente mejorada de éster etílico de ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1H-
15 -bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico y de sus sales farmacológicamente tolerables

- 20 Son ácidos farmacéuticamente adecuados en el sentido de esta invención, por ejemplo, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido glutámico y ácido aspártico, incluyendo sus hidratos y sales ácidas. Son especialmente adecuados en el sentido de esta invención el ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico y ácido cítrico.

- 25 Una forma de ejecución preferida de la invención es una forma de presentación multiparticulada, en la cual las partículas individuales están constituidas como se muestra en la Figura 1.

- La Figura 1 representa la estructura esquemática de la composición farmacéutica por medio de un corte a través de un gránulo adecuado para preparar la composición
30 farmacéutica de acuerdo con la invención. La zona central de este gránulo, aproximadamente esférica, contiene o se compone del ácido orgánico farmacéuticamente aceptable. Después viene una capa, denominada capa aislante, que separa el núcleo de ácido de la capa que contiene sustancia activa. La capa aislante está rodeada a su vez de la capa de sustancia activa, que tiene asimismo forma de casquete esférico, y
35 que por su parte puede estar rodeada por un revestimiento que incrementa la resistencia del gránulo a la abrasión y su estabilidad durante el almacenamiento.

Una ventaja de la forma de presentación así constituida es la separación espacial del ácido orgánico y la sustancia activa gracias a la capa aislante. Una ventaja adicional de la estructura antes descrita del gránulo es el hecho de que el ácido orgánico sólo se disuelve tras la administración de la forma de presentación, y produce entonces un microclima en el cual puede disolverse la sustancia activa.

Como material del núcleo se utiliza un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable con una solubilidad en agua $> 1 \text{ g} / 250 \text{ ml}$ de 20°C , tal como, por ejemplo, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido glutámico y ácido aspártico, incluyendo sus hidratos y sales ácidas, al cual se ha añadido eventualmente una pequeña porción, de 1 a 10% en peso, preferentemente 3 a 6% en peso, de un agente aglutinante apropiado. El empleo de un agente aglutinante es necesario, por ejemplo, cuando se prepara el iniciador ácido en un procedimiento de elaboración en bombo. Si se emplea un procedimiento de extrusión o de esferonización se precisan, en lugar de agentes aglutinantes, otras sustancias auxiliares tecnológicas, por ejemplo celulosa microcristalina. También es concebible utilizar como material de partida ácido puro (del 100%), si se puede disponer del mismo con una distribución de tamaño de partícula suficientemente estrecha. Como ácido orgánico farmacéuticamente aceptable se emplean preferentemente el ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico o ácido cítrico; se prefiere especialmente el ácido tartárico. Como agente aglutinante se puede emplear goma arábiga o un polímero parcial o totalmente sintético del grupo de las hidroxipropilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas, metilcelulosas, hidroxietilcelulosas, carboximetilcelulosas, polivinilpirrolidonas, copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo, o combinaciones de estos polímeros; se prefiere la goma arábiga. El material del núcleo esférico tiene preferentemente un diámetro medio de 0,4 – 1,5 mm. El contenido de ácido orgánico farmacéuticamente aceptable se sitúa usualmente entre 30 y 100% en el material del núcleo, lo que corresponde a una proporción entre 20 y 90%, preferentemente entre 20 y 80%, en el gránulo terminado (es decir, en la composición farmacéutica).

Para incrementar la estabilidad del producto terminado durante el almacenamiento resulta ventajoso revestir el material del núcleo, antes de aplicar la sustancia activa, con una capa aislante basada en un polímero soluble en agua, farmacéuticamente aceptable. Como dicho polímero soluble en agua entran en consideración, por ejemplo, goma arábiga o un polímero parcial o totalmente sintético del grupo de las hidroxipropilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas, metilcelulosas, hidroxietilcelulosas,

- carboximetilcelulosas, polivinilpirrolidonas, copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo, o combinaciones de estos polímeros. Se emplea preferentemente la goma arábiga o una hidroxipropilmetilcelulosa. Eventualmente se puede efectuar el revestimiento con el polímero soluble en agua, farmacéuticamente aceptable,
- 5 añadiendo plastificantes, agentes disgregantes y pigmentos adecuados, tales como, por ejemplo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, triacetina, polietilenglicoles (plastificantes), talco, ácido silícico (agentes disgregantes), dióxido de titanio o pigmentos de óxido de hierro (pigmentos).
- 10 La capa de sustancia activa contiene la sustancia activa éster etílico de ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino)-metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico (BIBR 1048) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, así como agentes aglutinantes y eventualmente agentes disgregantes. Una sal preferida de la sustancia activa es el mesilato (metanosulfonato) del
- 15 compuesto de fórmula I. Como agentes aglutinantes se pueden utilizar, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo, o combinaciones de estos polímeros. Se emplean preferentemente hidroxipropilcelulosa o copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo. La adición de
- 20 agentes disgregantes tales como, por ejemplo, talco o ácido silícico sirve para evitar la adhesión de las partículas durante el proceso. El contenido de sustancia activa asciende a 5 hasta 60% de la composición farmacéutica, preferentemente 10 hasta 50%.
- 25 La capa más externa opcional, que sirve para disminuir la abrasión que se incrementa durante el llenado en cápsulas y/o para aumentar la estabilidad durante el almacenamiento, se compone de formadores de película, plastificantes y eventualmente pigmentos, farmacéuticamente usuales. Como formadores de película se pueden utilizar, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa,
- 30 polímeros y copolímeros de ácido acrílico y de ácido metacrílico, y sus ésteres, o combinaciones de estos polímeros. Como plastificantes entran en consideración, entre otros, citrato de trietilo, citrato de tributilo, triacetina o polietilenglicoles. Como pigmentos se pueden emplear dióxido de titanio o pigmentos de óxido de hierro. Preferentemente, el revestimiento externo se compone de hidroxipropilmetilcelulosa
- 35 y/o metilcelulosa, eventualmente con adición de polietilenglicoles como plastificantes.

Los gránulos pueden ser preparados por el procedimiento que se describe a continuación:

El material del núcleo que contiene ácido puede estar constituido por cristales del ácido orgánico que se emplee en cada caso o bien, ventajosamente, por partículas
5 aproximadamente esféricas, del tamaño deseado, con un elevado contenido de ácido orgánico, que pueden ser preparadas mediante procedimientos que son conocidos y están bien establecidos en la tecnología farmacéutica. Entran en consideración, en especial, la elaboración del material del núcleo en procedimientos en bombo, en
10 discos peletizadores, o por medio de extrusión / esferonización. A continuación se puede dividir por tamizado el material así obtenido en fracciones con el diámetro deseado. El material de núcleo apropiado tiene un diámetro medio de 0,4 a 1,5 mm, preferentemente 0,6 a 0,8 mm.

15 Sobre este material de núcleo que contiene ácido se aplica en primer lugar la capa aislante. Esto puede realizarse mediante procedimientos usuales, por ejemplo mediante la aplicación de una dispersión acuosa del polímero soluble en agua, farmacéuticamente aceptable, eventualmente con adición de plastificantes, agentes disgregantes y/o pigmentos en lecho fluidizado, en bombos grageadores o en
20 instalaciones usuales de revestimiento con película. En caso necesario se puede tamizar de nuevo a continuación.

Después de esto se aplica la sustancia activa a partir de una solución que contiene agentes aglutinantes y eventualmente agentes disgregantes. El agente dispersante
25 líquido es eliminado por secado durante el proceso y/o después del mismo. Como agente aglutinante en la dispersión se pueden emplear, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo, o combinaciones de estos polímeros. Se emplean preferentemente hidroxipropilcelulosa o
30 copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo. Son apropiados como agentes disgregantes, por ejemplo, talco o ácido silícico; preferentemente se utiliza talco. Como agentes dispersantes entran en consideración, por ejemplo, etanol, 2-propanol, acetona o mezclas de estos disolventes entre sí o con agua, preferentemente el 2-propanol. La aplicación de la sustancia activa sobre el material del núcleo puede
35 efectuarse mediante procedimientos conocidos y establecidos en la tecnología farmacéutica, por ejemplo en bombos grageadores, en instalaciones usuales de

revestimiento con película o en lecho fluidizado. A continuación se puede llevar a cabo de nuevo un proceso de tamizado.

5 Para disminuir la abrasión que se incrementa durante el llenado en cápsulas, o para aumentar la estabilidad durante el almacenamiento, se puede revestir el sistema con otra capa a base de formadores de película, plastificantes y eventualmente pigmentos, farmacéuticamente usuales. Esto se puede realizar con ayuda de procedimientos usuales, tales como los que ya se han mencionado en la descripción de la aplicación de la capa aislante.

10

Al utilizar material del núcleo con un diámetro medio de 0,4 – 1,5 mm, se obtienen mediante el procedimiento que se acaba de describir gránulos que pueden ser llenados a continuación, por ejemplo, en cápsulas duras. Para ello se llenan en cápsulas duras un número de estas unidades correspondiente a una dosis, en 15 máquinas corrientes de llenado de cápsulas. Entran en consideración como cápsulas duras adecuadas, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o cápsulas duras a base de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); se prefieren cápsulas de HPMC. El contenido de sustancia activa de la composición farmacéutica asciende a 5 hasta 60%, preferentemente 10 hasta 50%; el contenido de ácido orgánico farmacéuticamente aceptable se 20 sitúa usualmente entre 20 y 90%, preferentemente entre 20 y 80%.

Si no se indica otra cosa, los datos en porcentaje se refieren siempre a porcentajes en peso. Todos los datos acerca del contenido de sustancia activa se refieren, en tanto no se indique otra cosa, a la sustancia activa base de fórmula I (no a una determinada 25 sal).

Ensayos clínicos

En los primeros ensayos con sujetos de experimentación, empleando comprimidos convencionales que contenían el compuesto de fórmula I, se comprobó que aparecían 30 niveles plasmáticos muy variables, que llegaban en casos particulares hasta la malabsorción. La variabilidad de los perfiles de niveles plasmáticos es claramente inferior tras la administración del compuesto de fórmula I como solución administrada por vía oral; en este caso no se observó malabsorción.

35 Las investigaciones han demostrado que el compuesto de fórmula I es relativamente soluble en agua a valores bajos de pH, mientras que es prácticamente insoluble, de

acuerdo con la definición de la Farmacopea Europea, a valores de pH superiores a 5. Por tanto, en una línea de tratamiento de los ensayos clínicos se administró a los sujetos de experimentación pantoprazol, que sirve para provocar un pH gástrico elevado.

5

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con los Ejemplos 1 y 2 fueron ensayadas, por ejemplo, en cuanto a su biodisponibilidad en comparación con un comprimido convencional.

- 10 Para ello se investigó clínicamente en cuanto a su biodisponibilidad, en un total de 15 sujetos de experimentación, la formulación preparada conforme al Ejemplo 1, con un contenido de base de sustancia activa de 50 mg por cápsula. En una línea de tratamiento los sujetos recibieron la composición por vía oral en ayunas, sin tratamiento previo. En otra línea de tratamiento, para elevar el pH gástrico se trató
- 15 previamente durante tres días a los mismos sujetos, antes de la administración por vía oral de la composición, con 40 mg de pantoprazol por vía oral b.i.d (dos veces al día); el tratamiento con pantoprazol se continuó durante la administración de la formulación de acuerdo con la invención.

- 20 El grado de absorción fue establecido mediante la determinación cuantitativa de la eliminación del metabolito activo de fórmula II a través de la orina.

- La biodisponibilidad relativa tras el pretratamiento con pantoprazol se situó por término medio en un 94% en comparación con la administración sin haber realizado el
- 25 pretratamiento.

- En condiciones de administración comparables, la biodisponibilidad relativa (basada en el área bajo la curva de concentración plasmática – tiempo) de un comprimido con un contenido de 50 mg, desarrollado y preparado según el estado de la técnica, y que
- 30 no contienen ningún ácido orgánico soluble en agua, se sitúa en 18% tras el correspondiente pretratamiento con pantoprazol. La siguiente lista ofrece la composición aproximada de los comprimidos utilizados:

35

	Componente	mg/comprimido
Núcleo	Mesllato del compuesto de fórmula I	57,7
	Lactosa monohidratada	58,0
	Celulosa microcristalina	48,3
	Crospovidona	3,4
	Estearato magnésico	2,6
Revestimiento de película	Polietilenglicol 6000	0,56
	Dióxido de titanio	0,80
	Talco	0,64
	Hidroxipropilmetilcelulosa	1,92
	Amarillo de óxido de hierro	0,08
	Total	174,0

Por tanto, mediante el empleo de la formulación de acuerdo con la invención la
5 biodisponibilidad relativa mejoró en un factor cercano a 5.

Del mismo modo, la formulación preparada conforma al ejemplo 2, con un contenido
de sustancia activa base de 50 mg por cápsula fue ensayada clínicamente en cuanto a
su biodisponibilidad en un total de 15 sujetos de experimentación. En una línea de
10 tratamiento, los sujetos recibieron la composición por vía oral en ayunas, sin
tratamiento previo. En otra línea de tratamiento, para elevar el pH gástrico se trató
previamente durante tres días a los mismos sujetos, antes de la administración por vía
oral de la composición, con 40 mg de pantoprazol por vía oral, dos veces al día; el
tratamiento con pantoprazol continuó durante la administración de la formulación de
15 acuerdo con la invención.

El grado de absorción fue establecido mediante la determinación cuantitativa de la
eliminación del metabolito activo de fórmula II a través de la orina.

20 La biodisponibilidad relativa tras el pretratamiento con pantoprazol se situó por término
medio en un 76% en comparación con la administración sin haber realizado el
pretratamiento.

En condiciones de administración comparables, la biodisponibilidad relativa (basada en el área bajo la curva de concentración plasmática – tiempo) de un comprimido con un contenido de 50 mg, desarrollado y preparado según el estado de la técnica, y que no contiene ningún ácido orgánico soluble en agua, se sitúa en 18% tras el correspondiente pretratamiento con pantoprazol. La siguiente lista ofrece la composición aproximada de los comprimidos utilizados:

	Componente	mg/comprimido
Núcleo	Mesilato del compuesto de fórmula I	57,7
	Lactosa monohidratada	58,0
	Celulosa microcristalina	48,3
	Crospovidona	3,4
	Estearato magnésico	2,6
Revestimiento de película	Polietilenglicol 6000	0,56
	Dióxido de titanio	0,80
	Talco	0,64
	Hidroxipropilmetilcelulosa	1,92
	Amarillo de óxido de hierro	0,08
	Total	174,0

10

Por tanto, mediante el empleo de la formulación de acuerdo con la invención la biodisponibilidad relativa de la sustancia activa mejoró en un factor cercano a 4, comparada con las formulaciones usuales. En la Figura 2 está representada gráficamente la biodisponibilidad de las dos formulaciones de acuerdo con la invención en comparación con los comprimidos antes descritos, con o sin administración simultánea de pantoprazol.

15

Los ensayos clínicos muestran una ventaja adicional de la forma de presentación de acuerdo con la invención que contiene el compuesto de fórmula I, que consiste en garantizar una biodisponibilidad suficiente de la sustancia activa, mejorada en comparación con una preparación farmacéutica convencional, así como ampliamente independiente del pH gástrico, disminuir variaciones de la biodisponibilidad, y evitar maleabsorciones. Otra propiedad ventajosa de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención es su idoneidad para todos los pacientes, es decir, también para

20

aquellas personas en las cuales el pH gástrico es elevado, sea por la normal variabilidad fisiológica, por una enfermedad, o a causa de una co-medicación con medicamentos que elevan el pH gástrico.

- 5 En el caso de la administración por vía oral, la dosis asciende convenientemente a 25 hasta 300 mg de sustancia activa base (por cápsula), preferentemente a 50 hasta 200 mg, y de manera especialmente preferida a 75 hasta 150 mg de sustancia activa base, en cada caso 1 a 2 veces al día.
- 10 La relación preferida de ácido a sustancia activa asciende a aproximadamente 0,9 : 1 hasta aproximadamente 4 : 1, y se prefiere especialmente una proporción de aproximadamente 1 : 1 y de aproximadamente 3 : 1. Se utiliza preferentemente al menos un equivalente de ácido por mol de compuesto de fórmula I. El límite superior de aproximadamente 4:1 (de ácido respecto a sustancia activa) viene determinado, por
- 15 regla general, por el tamaño máximo aceptable de la forma de presentación para la dosis deseada (cantidad de gránulos por cápsula).

Los siguientes ejemplos deben ilustrar con más detalle la invención:

20 Ejemplo 1

	Composición porcentual				por cápsula [mg]	por cápsula [mg]
	Material del núcleo	Capa aislante	Capa de sustancia activa	Total		
Acido tartárico	61,3	-	-	61,3	176,7	353,4
Goma arábiga	3,1	2,8	-	5,9	17,0	34,0
Talco	-	5,6	3,2	8,8	25,4	50,7
Hidroxipropilcelulosa	-	-	4,0	4,0	11,5	23,1
Sustancia activa (mesilato del com- puesto de fórmula I)	-	-	20,0	20,0	57,7*	115,3**
Suma				100,0	288,3	576,5

*) corresponde a 50 mg del compuesto de fórmula I (sustancia activa base)

**) corresponde a 100 mg del compuesto de fórmula I (sustancia activa base)

a) Elaboración del material del núcleo que contiene ácido

Composición:

	Goma arábica	1 parte en peso
5	Acido tartárico	20 partes en peso

En 4 partes en peso de agua purificada, a 50°C, se disuelve con agitación 1 parte en peso de goma arábica. A continuación se disuelven en esta solución, con agitación, 5 partes en peso de ácido tartárico.

10

En una instalación de grageado adecuada, provista de dispositivo de impulsión y de extracción de aire, se disponen previamente 8,3 partes en peso de cristales de ácido tartárico con un tamaño medio de partícula de 0,4 a 0,6 mm, y se pone a girar el bombo. Con una temperatura de entrada de aire de 60 – 80°C se rocían los cristales de ácido tartárico, a intervalos, con la solución de ácido tartárico y goma arábica, y se empolvan con un total de 6,7 partes en peso de ácido tartárico pulverizado, de manera tal que se originan partículas aproximadamente esféricas.

15

A continuación se seca prolongadamente el material esférico del núcleo de ácido tartárico, en el bombo giratorio, con una temperatura de entrada de aire de 60 – 80°C.

20

Se fracciona el material del núcleo a través de una máquina tamizadora oscilante, con tamices de una anchura nominal de malla de 0,6 y 0,8 mm. Se utiliza en el proceso ulterior la fracción útil, entre 0,6 y 0,8 mm.

25

b) Aislamiento del material del núcleo que contiene ácido

Composición:

	Material del núcleo que contiene ácido tartárico	23 partes en peso
30	Goma arábica	1 parte en peso
	Talco	2 partes en peso

En una mezcla de 6,7 partes en peso de etanol de 96% y 13,5 partes en peso de agua purificada se disuelve, con agitación, 1 parte en peso de goma arábica. A continuación se dispersan en la solución, con agitación, 2 partes en peso de talco.

35

En una instalación de elaboración en lecho fluidizado se rocían con la dispersión de talco y goma arábica, mediante el procedimiento de rociado por la parte inferior del lecho, 23 partes en peso de material del núcleo que contiene ácido tartárico, con una temperatura de entrada de aire de 35 – 40°C.

5

A continuación se somete a secado intenso el material del núcleo que contiene ácido tartárico, aislado, en una estufa de secado por aire circulante, a 40°C durante 8 horas.

Para eliminar aglomerados se tamiza a continuación el material del núcleo que
10 contiene ácido tartárico, aislado y secado, en un tamiz de anchura nominal de malla 1,0 mm. Se continúa elaborando la fracción útil (tamaño de partícula < 1 mm).

c) Elaboración de la capa de sustancia activa

15 Composición:

Material del núcleo que contiene ácido tartárico, aislado	91 partes en peso
Hidroxipropilcelulosa	5 partes en peso
Talco	4 partes en peso
Sustancia activa (mesilato de BIBR 1048)	25 partes en peso

20

En 168 partes en peso de 2-propanol se disuelve hidroxipropilcelulosa, con agitación, y a continuación se dispersan en esta solución, con agitación, la sustancia activa y talco.

En una instalación de elaboración en lecho fluidizado se rocían con la dispersión que
25 contiene sustancia activa, mediante el procedimiento de rociado por la parte inferior del lecho, 91 partes en peso de material del núcleo que contiene ácido tartárico, aislado, con a una temperatura de entrada de aire de 20 – 30°C.

A continuación se someten a secado intenso los gránulos que contienen sustancia
30 activa, en una estufa de secado por aire circulante, a 35°C durante 8 horas.

Para eliminar aglomerados se tamizan a continuación los granulados que contienen sustancia activa, con un tamiz de anchura nominal de malla 1,25 mm. Se continúa elaborando la fracción útil (tamaño de partícula < 1,25 mm).

35

d) Llenado en cápsulas

Por medio de una máquina llenadora de cápsulas se llena en cápsulas de gelatina dura o en cápsulas de HPMC, alargadas, del tamaño 1 o del tamaño 0, una cantidad de gránulos que contienen sustancia activa, que contiene en cada caso 50 o 100 mg, respectivamente, de sustancia activa base.

Ejemplo 2

	Composición porcentual				por cápsula [mg]	por cápsula [mg]
	Material del núcleo	Capa aislante	Capa de sustancia activa	Total		
Acido tartárico	38,5	-	-	38,5	55,5	166,5
Goma arábiga	1,9	1,7	-	3,6	5,2	15,6
Talco	-	3,5	8,4	9,9	14,3	42,8
Hidroxipropilcelulosa	-	-	4,0	8,0	11,5	34,6
Sustancia activa (mesilato del compuesto de fórmula I)	-	-	40,0	40,0	57,7*	173,0
Suma				100,0	144,2	576,5

- *) corresponde a 50 mg del compuesto de fórmula I (sustancia activa base)
**) corresponde a 150 mg del compuesto de fórmula I (sustancia activa base)

a) Elaboración del material del núcleo que contiene ácido

- Composición:
- Goma arábiga 1 parte en peso
Acido tartárico 20 partes en peso
- En 4 partes en peso de agua purificada, a 50°C, se disuelve con agitación 1 parte en peso de goma arábiga. A continuación se disuelven en esta solución, con agitación, 5 partes en peso de ácido tartárico.

En una instalación de grageado adecuada, provista de dispositivo de impulsión y de extracción de aire, se disponen previamente 8,3 partes en peso de cristales de ácido tartárico con un tamaño medio de partícula de 0,4 a 0,6 mm, y se pone a girar el bombo. Con una temperatura de entrada de aire de 60 – 80°C se rocían los cristales de ácido tartárico, a intervalos, con la solución de ácido tartárico y goma arábiga, y se empolvan con un total de 6,7 partes en peso de ácido tartárico pulverizado, de manera tal que se originan partículas aproximadamente esféricas.

A continuación se seca prolongadamente el material esférico del núcleo de ácido tartárico, en el bombo glratorio, con una temperatura de entrada de aire de 60 – 80°C.

Se fracciona el material del núcleo a través de una máquina tamizadora oscilante, con tamices de una anchura nominal de malla de 0,6 y 0,8 mm. Se utiliza en el proceso ulterior la fracción útil, entre 0,6 y 0,8 mm.

b) *Aislamiento del material del núcleo que contiene ácido*

<u>Composición:</u>		
Material del núcleo que contiene ácido tartárico	23 partes en peso	
Goma arábiga	1 parte en peso	
Talco	2 partes en peso	

En una mezcla de 6,7 partes en peso de etanol de 96% y 13,5 partes en peso de agua purificada se disuelve, con agitación, 1 parte en peso de goma arábiga. A continuación se dispersan en la solución 2 partes en peso de talco.

En una instalación de elaboración en lecho fluidizado se rocían con la dispersión de talco y goma arábiga, mediante el procedimiento de rociado por la parte inferior del lecho, 23 partes en peso de material del núcleo que contiene ácido tartárico, con una temperatura de entrada de aire de 35 – 40°C.

A continuación se somete a secado intenso el material del núcleo que contiene ácido tartárico, aislado, en una estufa de secado por aire circulante, a 40°C durante 8 horas.

Para eliminar aglomerados se tamiza a continuación el material del núcleo que contiene ácido tartárico, aislado y secado, con un tamiz de anchura nominal de malla 1,0 mm. Se continúa elaborando la fracción útil (tamaño de partícula < 1 mm).

5 **c) Elaboración de la capa de sustancia activa**

Composición:

	Material del núcleo que contiene ácido tartárico, aislado	57 partes en peso
	Hidroxipropilcelulosa	10 partes en peso
10	Talco	8 partes en peso
	Sustancia activa (mesilato de BIBR 1048)	50 partes en peso

En 335 partes en peso de 2-propanol se disuelve hidroxipropilcelulosa, con agitación, y a continuación se dispersan en esta solución, con agitación, la sustancia activa y talco.

15

En una instalación de elaboración en lecho fluidizado se rocían con la dispersión que contiene sustancia activa, mediante el procedimiento de rociado por la parte inferior del lecho, 91 partes en peso de material del núcleo que contiene ácido tartárico, aislado, con a una temperatura de entrada de aire de 20 – 30°C.

20

A continuación se somete a secado intenso los gránulos que contienen sustancia activa, en una estufa de secado por aire circulante, a 35°C durante 8 horas.

25 Para eliminar aglomerados se tamizan a continuación los granulados que contienen sustancia activa, en un tamiz de anchura nominal de malla 1,25 mm. Se continúa elaborando la fracción útil (tamaño de partícula < 1,25 mm).

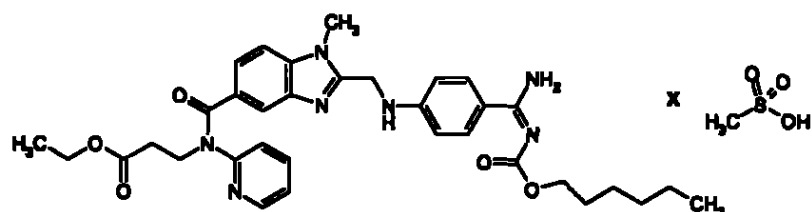
d) Llenado en cápsulas

30 Por medio de una máquina llenadora de cápsulas se llena en cápsulas de gelatina dura o en cápsulas de HPMC, del tamaño 2 o del tamaño 0, una cantidad de gránulos que contienen sustancia activa, que contiene en cada caso 50 o 150 mg, respectivamente, de sustancia activa base.

35

Ejemplo 3

Preparación de metanosulfonato de éster etílico de ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxycarbonil-amino-imino-metil)-fenilamino)-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico



A una solución de 3139 mg (5,0 mmol) de éster etílico de ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxycarbonil-amino-imino-metil)-fenilamino)-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico base (preparado tal como se describe en el documento WO 98/37075) en 250 ml de acetato de etilo se añadió gota a gota una solución de 5,0 mmol de ácido metanosulfónico en 25 ml de acetato de etilo, con agitación y a temperatura ambiente. Al cabo de escasos minutos comenzó a separarse por cristalización el producto. Se continuó agitando durante una hora más a temperatura ambiente, y se agitó otra hora más enfriando con hielo, después se filtró con succión el precipitado, se lavó con unos 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de dietiléter, y se secó a 50°C en una estufa de secado por aire circulante.

Rendimiento: 94% del teórico

Punto de fusión: 178 - 179°C

$C_{34}H_{41}N_7O_5 \times CH_4SO_3$ (723,86)

Análisis elemental: calculado:	C 58,07%	H 6,27%	N 13,55%	S 4,43%
hallado:	58,11%	6,30%	13,50%	4,48%

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para administración por vía oral, que comprende al menos
- 5 a) éster etílico de ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino)-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y
- b) uno o varios ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables, con una solubilidad en agua > 1 g / 250 ml a 20°C.
- 10 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la cual el ácido orgánico farmacéuticamente aceptable es ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido glutámico y ácido aspártico, o uno de sus hidratos o sales ácidas.
- 15 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, caracterizada porque el ácido orgánico farmacéuticamente aceptable es ácido tartárico, ácido fumárico, ácido cítrico o ácido succínico.
- 20 4. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, caracterizada porque el ácido orgánico farmacéuticamente aceptable es ácido tartárico.
5. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 4, en la cual el contenido de éster etílico de ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino)-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico o
- 25 de sus sales en la composición farmacéutica asciende a 5 hasta 60%.
6. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 5, en la cual el contenido de ácido orgánico farmacéuticamente aceptable asciende a 20 hasta 90%.
- 30 7. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 a 6, que comprende un material de núcleo aproximadamente esférico, que está compuesto por el ácido orgánico farmacéuticamente aceptable, o lo contiene, y una capa de sustancia activa que contiene agente aglutinante y eventualmente agente disgregante, que circunda al
- 35 material de núcleo.

8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la cual el agente aglutinante pertenece al grupo de las hidroxipropilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas, metilcelulosas, hidroxietilcelulosas, carboximetilcelulosas, polivinilpirrolidonas, copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo, o combinaciones de estos polímeros.

9. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la cual el material de núcleo tiene un tamaño medio de partícula de 0,4 a 1,5 mm.

10. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la cual el material de núcleo y la capa de sustancia activa están separados entre sí por una capa aislante compuesta por un polímero soluble en agua, eventualmente con adición de plastificantes, agentes disgregantes y pigmentos, adecuados.

11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, en la cual el polímero soluble en agua consiste en goma arábiga o un polímero parcial o totalmente sintético del grupo de las hidroxipropilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas, metilcelulosas, hidroxietilcelulosas, carboximetilcelulosas, polivinilpirrolidonas, copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo, o combinaciones de estos polímeros.

12. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la cual el producto que contiene sustancia activa es envasado en cápsulas duras.

13. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 12, en la cual se emplea como sustancia activa mesilato de éster etílico de ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino)-metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico.

14. Procedimiento para preparar una composición farmacéutica para administración por vía oral que contiene éster etílico de ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxycarbonil amino-imino-metil)-fenilamino)-metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico o una de sus sales fisiológicamente tolerables, que comprende los pasos de:

a) elaborar el material del núcleo a partir de uno o varios ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables con una solubilidad en agua > 1 g / 250 ml a 20°C, eventualmente con adición de agentes aglutinantes u otras sustancias auxiliares tecnológicas, en

7/

procedimientos en bombo, en discos granuladores, o por medio de extrusión / esferonización.

5 b) aplicar una capa aislante compuesta por uno o varios polímeros solubles en agua, farmacéuticamente aceptables, eventualmente con adición de plastificantes, agentes disgregantes y/o pigmentos sobre el material del núcleo,

10 c) aplicar la sustancia activa desde una dispersión que contiene agente aglutinante y eventualmente agente disgregante, y secar simultánea y/o ulteriormente, para eliminar el agente dispersante,

d) eventualmente aplicar un revestimiento a base de formadores de película, plastificantes y eventualmente pigmentos, y

15 e) llenar los gránulos así obtenidos, que contienen sustancia activa, en cápsulas duras.

20 15. Metanosulfonato de éster etílico de ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico.

25

30

75

RESUMEN

La invención se refiere a una nueva forma de presentación para administración por vía oral, para la sustancia activa éster etílico de ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxycarbonylamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico y sus sales farmacológicamente tolerables.

COLO 13736-841-040-3

PRP/WPC13736/ID-000307

Figura 1:

Representación esquemática de la composición farmacéutica:

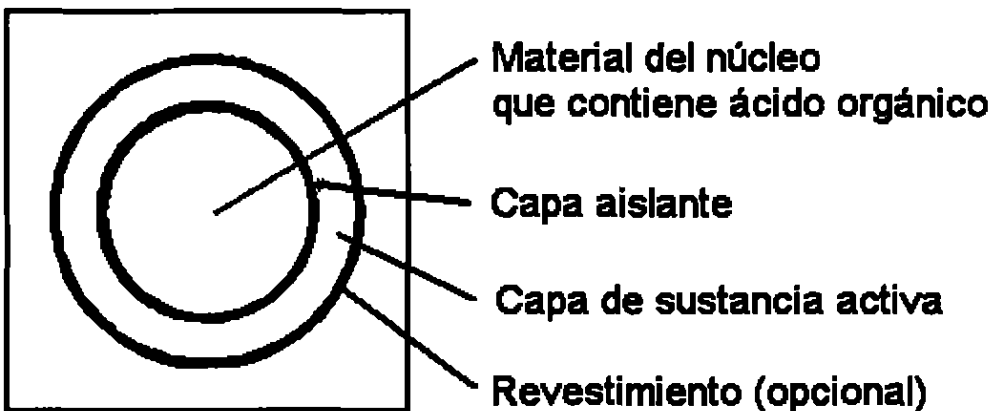
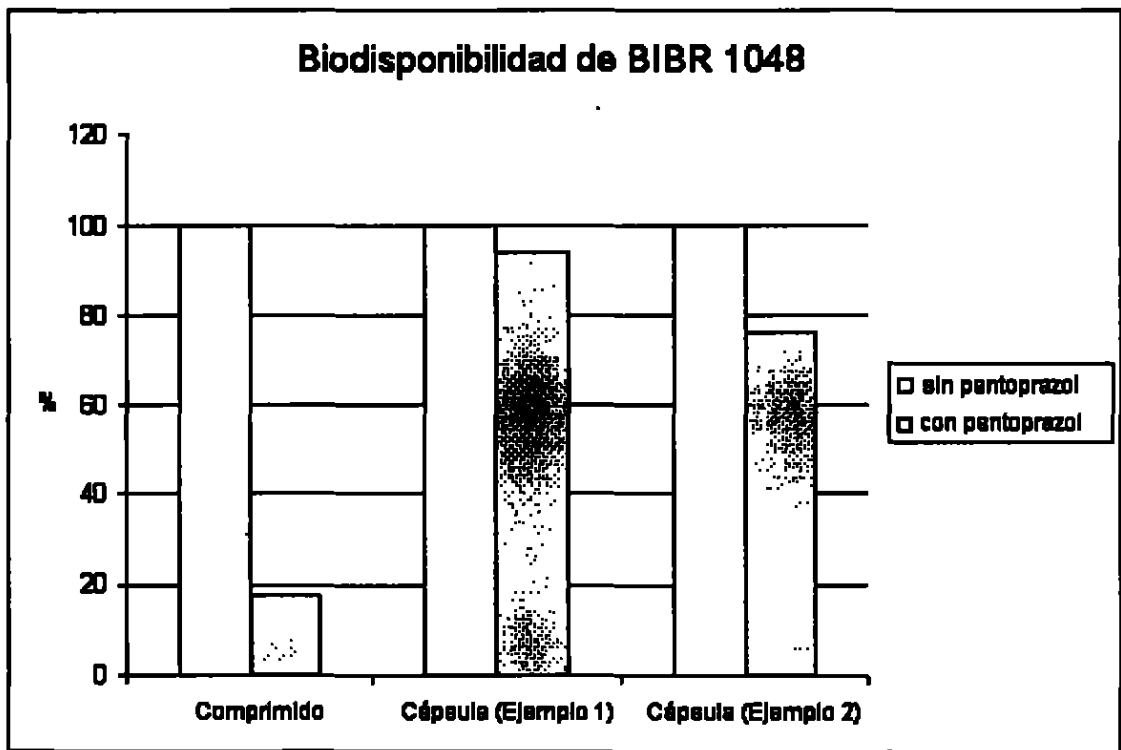


Figura 2:



77

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon : 04079830 00000000 Folios: 77
Fecha (IMP): 2004-10-06 17:39:34
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2920 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 76,094
FECHA : SEPTIEMBRE 27 DE 2004

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32758604	27/09/2004	39,426,000.00

CONCEPTO

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 13736-841-040-3

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	☒	☒
MODELO DE UTILIDAD	☒	☒
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	☒	☒
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	☒	☒
- Descripción de la invención.	☒	☒
- Dibujos de ser estos pertinentes.	☒	☒
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	☒	☒
COMPLETA	☒	☐
INCOMPLETA	☐	☐

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

ESQUEMA DE TRAZADO	☐	☐
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	☐	☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	☐	☐
- Representación gráfica del esquema de trazado	☐	☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	☐	☐
COMPLETA	☐	☐
INCOMPLETA	☐	☐

Firma Responsable: 

Fecha:

2020

Bogotá D C

Doctor(a)
EMILIO FERREROOficio N°
10059

Apoderado

B EHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.KG**ASUNTO:**

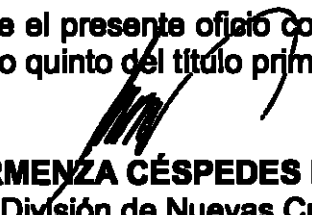
Radicación N°	04-99830
Solicitud internacional	PCT/EP03/02141
Fecha inicio fase nacional	2004-10-07
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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

- El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al Capítulo I ó II del PCT, porque la indicación en el petitorio no corresponde a los documentos del expediente, en caso necesario adjuntar los documentos que corresponden.

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

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


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

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

29 OCT. 2004

202063