



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

Division de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

04-118276

54 TITULO

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE DERIVADOS DE FOSFOLIPIDO

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/685,

71 SOLICITANTE

RUDOLF PERL

DOMICILIO

Pollau, Australia

74 APODERADO

EMILIO FERRERO

C C 438 019 de Usaquén

22 BOGOTA, D C ,

24/11/2004



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04118276 00000000

Folios: 78

Fecha (Año): 2004-11-24 16:58:03

Trámite : 011 PCT-POTENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1	SOLICITUD DE:		
	☒ Patente de Invención.	☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
	☐ Capítulo I.	☒ Capítulo II.	
2	SOLICITANTE (71)	Nombre: RUDOLF PERL Dirección: Prätis 178, A-8225 Pöllau, Austria Domicilio: Pöllau, Austria	IDENTIFICACION 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: 217 92 11 E-mail: clientes@camvp.com. Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: <u>438.019</u> T.P. <u>31.929</u>
4	INVENTOR (ES) (72)	Rudolf PERL Prätis 178, A-8225 Pöllau, Austria	
5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/IB02/02786</u> Fecha: <u>26 de abril de 2002</u> Publicación Internacional No. <u>WO 03/090757 A1</u> Fecha: <u>06 de noviembre de 2003</u>		
6	Título (54) COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE DERIVADOS DE FOSFOLÍPIDO		
7	Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/885, 9/48, 47/36, 47/38, A61P 33/02, 35/00</u>		
8	Prioridad SI ☐ NO ☒	(33) País de Origen _____	(32) Fecha _____
		(31) Número de Solicitud _____	
9	Comprobante de pago No.: <u>04 - 87.145</u> Fecha: <u>06 de noviembre de 2004</u>		

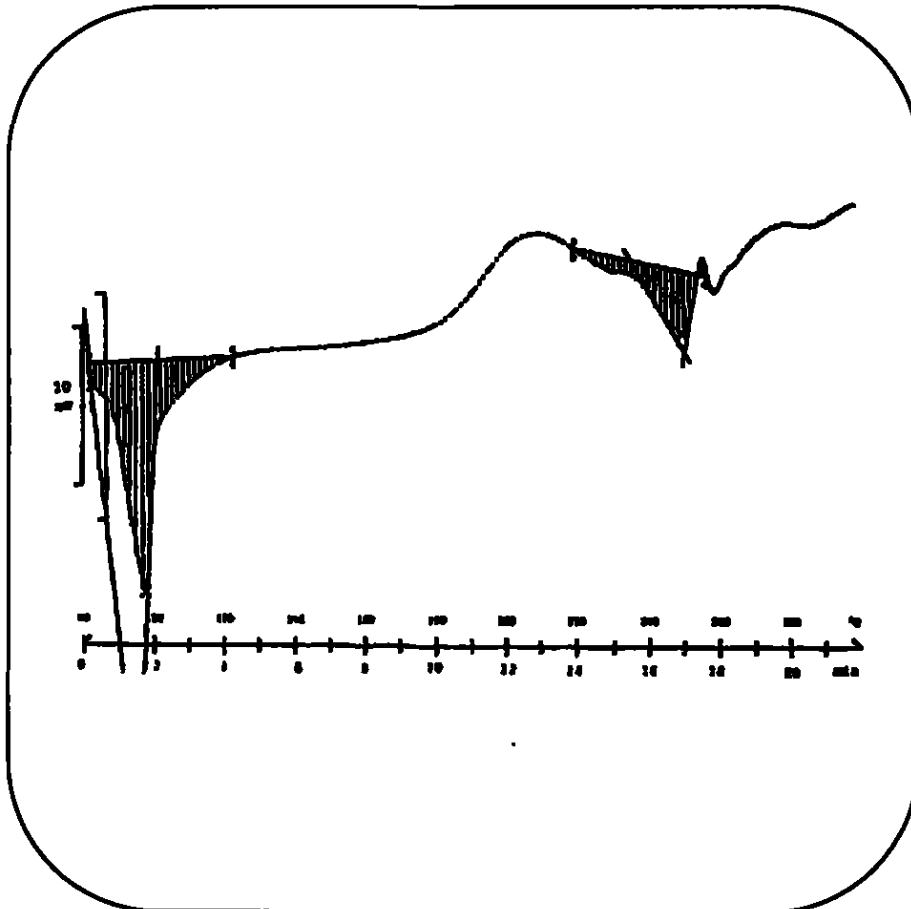
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 422.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredita 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 CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DLM

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the below named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition for which purpose (we) authorize the said attorneys to represent me before all authorities or persons, with or without jurisdiction, judicial, administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtaining of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade evidence, 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

penales, administrativas o contencioso-administrativas relacionadas con estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, podamos sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistír, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

5

instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/en _____

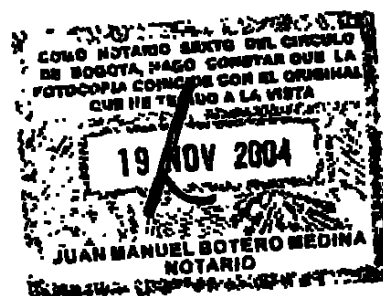
por/by _____

Firma _____

Signature _____

Wien, am 14. OKT. 2004

R. Paul



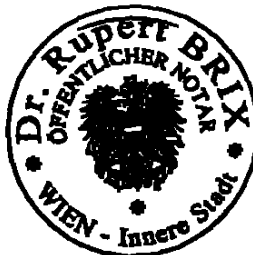
B. Z. 2004/7090

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Herrn Rudolf Perl, geboren am 16. (sechzehnten) Juni 1959 (neunzehnhundertneunundfünfzig), 8225 Pöllau, Prätis 178 wird bestätigt. —
Wien, am 14. (vierzehnten) Oktober 2004 (zweitausendvier) —

Gebühr € 13,- (Euro dreizehn) entrichtet. —

I herewith certify that the signature of Mr. Rudolf Perl, born on 16th (sixteenth) June 1959 (One Thousand Nine Hundred Fifty-Nine) residing at 8225 Pöllau, Prätis 178, is authentic. —
Vienna, 14th (fourteenth) October 2004 (Two Thousand Four). —

Fee Euro 13.00 (Euro thirteen) paid. —



DR. RUPERT BRIX
Öff. Notar

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

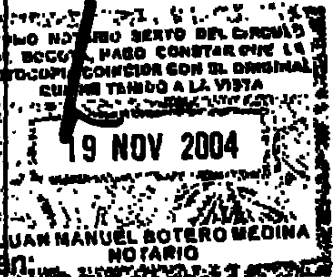
- Land: **ÖSTERREICH**
Pays:
- Diese öffentliche Urkunde / Le présent document officiel
ist unterzeichnet von **Dr. Rupert Brix**
a été signé par
- in seiner Eigenschaft als **Öffentlicher Notar**
agissant en qualité de
- ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der) **Wien**
le sceau/timbre qui y figure est celui de
- Bestätigt / Ainsi fait
WIEN
- in **WIEN**
à (lieu)
- durch / par (autorité d'attestation)
Präsident des Landesgerichtes
für ZRS Wien
- unter Zl. **Jv 16732/04**
sous N° du registre
- Für den Präsidenten
Unterschrift **Fl. Murlinger**
- Signature



Gebühr € **2,90**
entrichtet

Landesgericht für ZRS Wien
1040 Wien Schwarzenbergplatz 11

19. Okt. 2004



TRADUCCION OFICIAL No. 10467

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 el señor Rudolf Perl, nacido el 16.06.1959, domiciliado en 8225 Pöllau, Pratis 178, Austria, 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 14de octubre de 2004, en Viena, Austria. Hay una firma ilegible.

Protocolo notarial No. 2004/7090

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del señor Rudolf Perl, nacido el 16 (dieciseis) de junio de 1959 (mil novecientos cincuenta y nueve), domiciliado en domiciliado en 8225 Pöllau, Pratis 178. _____

Viena, 14 (catorce) de octubre de 2004 (dosmilcuatro). _____

Cancelados derechos por valor de € 13,- (trece euros) . _____

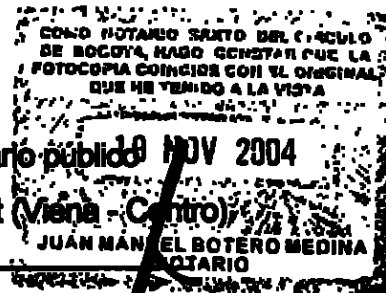
(Sigue la misma certificación en inglés).

(sello redondo notarial, en tinta)

Fdo.: firma ilegible

Rupert BRIX - Notario público 19 NOV 2004

Wien - Innere Stadt (Viena - Centro)



Cancelados derechos por valor de € 2,90
Tribunal Regional para Asuntos Civiles de Viena
1040 Viena, Schwarzenbergplatz 11
19 de octubre 2004
Fdo.: firma ilegible

(dorso:) Hilo y oblea notarial

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herber
Resolución No.599 Minjusticia

8
2

APOSTILLE

(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)

1. País: Austria

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Dr. Rupert Brix

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del notario del Dr. Rupert Brix

Certificado

5. en Viena

6. el 19 de octubre 2004

7 por el Presidente del Tribunal Regional de Viena

8. bajo el No ZI Jv 16732/04

9. Sello

10. Firma

(sello redondo en tinta No. 2)

Fdo.: ilegible

El presidente del Tribunal Regional

FI Murtinger

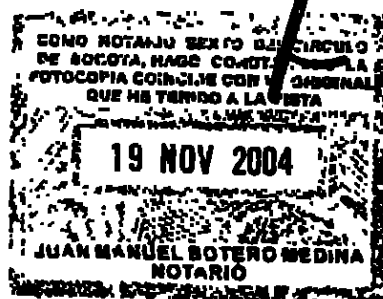
Para Asuntos Civiles de Viena

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

Bogotá, 09 de noviembre de 2004.

c. 2230

LUZ ARRIAGA DE HEREDIA
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 599 Minjusticia



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTISFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE
Luz Arriaga de Heredia
CONCIDE CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTISFE DE BOGOTA, 18 NOV. 2004



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2004 NOV 18 P 12:22
Luz
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
19 NOV 2004
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
Luz Arriaga
286405
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 November 2003 (06.11.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/090757 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/685,
9/48, 47/36, 47/38, A61P 33/02, 35/00

(21) International Application Number: PCT/IB02/02786

(22) International Filing Date: 26 April 2002 (26.04.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(71) Applicant and

(72) Inventor: PERL, Rudolf [AT/AT]; Prätis 178, A-8225
Pöllau (AT).

(74) Agents: BARGER, Werner et al.; Mahlerstrasse 9,
A-1010 Wien (AT).

CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

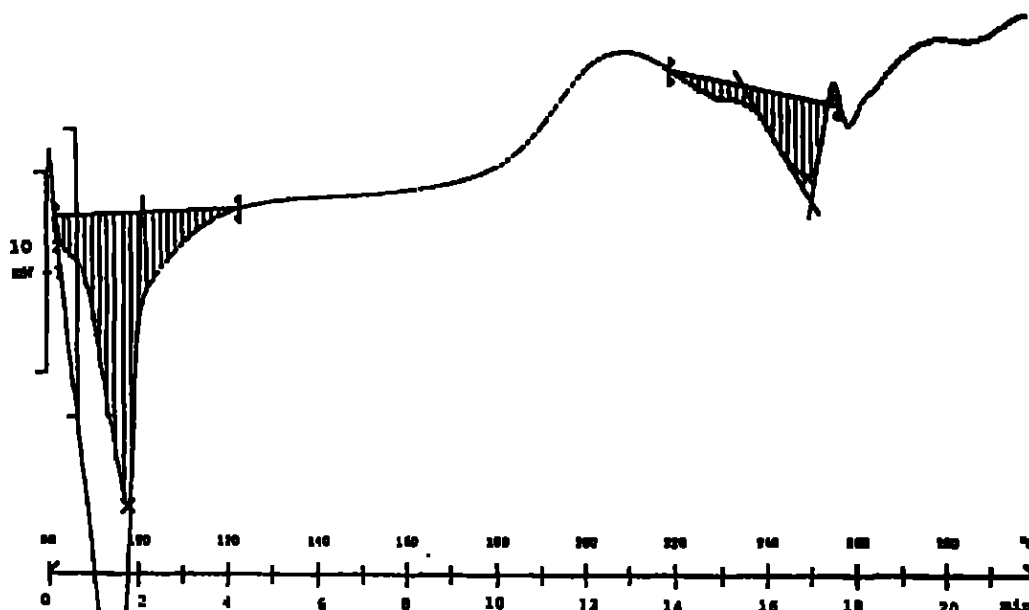
Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF PHOSPHOLIPID DERIVATIVES



(57) Abstract: The present invention relates to stable pharmaceutical formulations of phospholipid derivatives. The compositions are non-hydroscopic, stable and easily manufactured, because they are lactose-free or at least not containing more lactose than 1 % per weight.

WO 03/090757 A1

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



INTERNATIONAL BUREAU OF PATENT COOPERATION
3, rue de la Harpe, CH-1015, Genève, Suisse
P.O. Box 6809, CH-1211, Genève, Suisse
P.O. Box 18, Armonk, NY 10504, USA
P.O. Box 17, Lüscherquai 15, CH-8001, Zurich, Suisse

(43) International Publication Date
6 November 2003 (06.11.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/090757 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/685,
9/48, 47/36, 47/38, A61P 33/02, 35/00

(21) International Application Number: PCT/IB02/02786

(22) International Filing Date: 26 April 2002 (26.04.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(71) Applicant and
(72) Inventor: PERL, Rudolf [AT/AT]; Prätis 178, A-8225
Pollau (AT).

CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

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

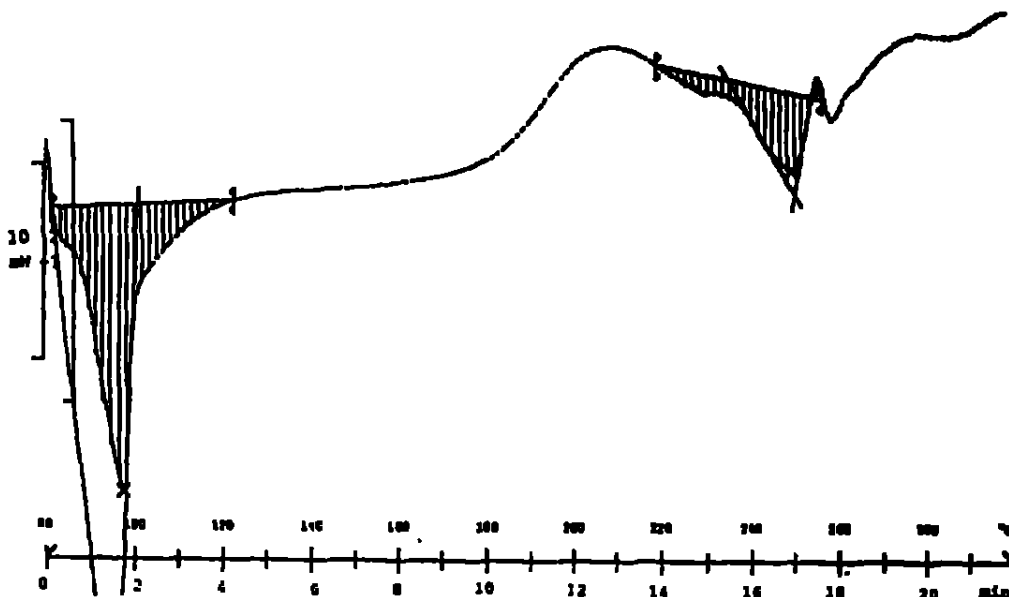
(74) Agents: BARGER, Werner et al.; Mahlerstrasse 9,
A-1010 Wien (AT).

Published:
— with international search report

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF PHOSPHOLIPID DERIVATIVES



(57) Abstract: The present invention relates to stable pharmaceutical formulations of phospholipid derivatives. The compositions are non-hygroscopic, stable and easily manufactured, because they are lactose-free or at least not containing more lactose than 1 % per weight.

WO 03/090757 A1

eingereicht am
26. APR. 2002
filed on

✓
2

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF PHOSPHOLIPID DERIVATIVES

The invention relates to oral dosage forms containing phospholipid derivatives.

5 Background of the Invention:

US Patent 4,837,023 discloses preparation of hard capsule form through suspending of Aerosil in solution of miltefosine in chloroform (1:1), evaporating of the solvent under vacuum, passing of dry mass through a 1 mm sieve and again drying in vacuum at 30°C for eliminating solvents residues. But Chloroform is classified as toxic and carcinogenic compound and that's why it is not approved by the regulatory agencies, for example the FDA in the USA.

Hard dosage forms are known, containing miltefosine and excipients: diluting substances (fillers) – lactose, mannitol, calcium phosphates, microcrystalline cellulose and their mixtures; glidants – silicon dioxide, talc; lubricants – magnesium stearate and their mixtures in stated relations, as disclosed in the WO 99/37289.

15 It is known that miltefosine is a highly hygroscopic phosphocholine substance, with a structure of zwitterion. That is why the excipients or the impurities contained in them could interfere with the active substance and do influence the analysis or stability of the medicinal form.

A similar structure and similar properties possess phospholipid derivatives, which are described in EP 0 108 565 A, glycerol-phosphoryl choline derivatives (US Patent 4,493,832),
20 phospholipid derivatives from US Patent 5,158,942, soybean phospholipids, Lecithin (the United States Pharmacopoeia), α -phosphatidyl choline, α -phosphatidyl-ethanolamine and alkyl phosphocholine.

Summary of the Invention:

25 The stability of a certain pharmaceutical product depends on various factors: compatibility of the active substance with the excipients, sensitivity to humidity and others.

With the help of differential scanning calorimetry (DSC) are examined the possible interactions between the active ingredient and the excipients. An additional examination is carried out of the interaction by the method of thin-layer chromatography (TLC). Lactose exhibits some kind of reaction with miltefosine in the conditions of the DSC-test. In addition,
5 Lactose exercises obstructive influence during the analysis of "related substances" by the method of thin-layer chromatography (TLC). On the basis of those data pharmaceutical compositions without lactose are developed. There are included excipients with low content of moisture content, in correspondence with the hygroscopic properties of miltefosine.

10 Detailed Description of the Invention:

The scope of the invention is development of compositions for capsule forms, where the interaction between phospholipid and the excipients is avoided.

Differential Scanning Calorimetry (DSC) is used for screening of excipients in drug-excipient compatibility studies. It is assumed that the thermal characteristics of mixtures are a sum of
15 the individual components, if there is no interaction between the components.

The studies were conducted on apparatus Mettler DSC 821[®] Module 1, software Star[®] system, in temperature interval from 80 to 280[°]C, heating speed 10[°]C/min in air medium. At first the thermal characteristics of the pure substances were observed: miltefosine, microcrystalline cellulose PH112, lactose (spray dried), starch 1500 LM, sodium starch glycollate, corn starch
20 Aerosil 200, talc.

The results are shown in Table 1 and Fig. 1:

Substances	Temperature of the thermal effects, °C
Miltefosine	Two peaks 95.42; 251.57 (Fig. 1)
Microcrystalline cellulose	No peak (does not melt)
Lactose (spray dried)	Two peaks 150.08; 225.14
Starch 1500 LM	No peak (does not melt)

Sodium starch glycollate	No peak (does not melt)
Corn starch	No peak (does not melt)
Aerosil 200	No peak (does not melt)
Talc	No peak (does not melt)

The possible interactions are studied between the active ingredient and the excipients by DSC-thermograms of samples – physical mixtures in relation (3:1), also in relation in which they are in the capsule mixture.

- 5 The measured thermal effects are shown in Table 2 and Fig. 2 to Fig. 4.

Substances	Temperature of the thermal effects, °C
Miltefosine /Microcrystalline cellulose PH 112	Two peaks 104.43; 255.05 (Fig. 2)
Miltefosine/ Lactose (spray dried)	Three peaks 103.12; 148.97; 214.54 – interaction (Fig. 3)
Miltefosine/ Starch 1500 LM	Two peaks 104.32; 251.67 (Fig. 4)
Miltefosine/ Sodium starch glycollate	Two peaks 100.80; 252.13
Corn starch	Two peaks 105.34; 251.73
Aerosil 200	Two peaks 103.68; 255.83
Talc	Two peaks 98.10; 256.31

The thermogram of miltefosine shows two endotherms: endotherm of elimination of water at 95.42°C, corresponding to 1 mol hydrated water and endotherm, corresponding to melting at 251.57°C, followed by decomposition of the substance.

- 10 With the mixture miltefosine/lactose the higher endotherm of melting of lactose and endotherm of melting of miltefosine merge in one endotherm of melting, which is indicative of interaction between the active and the excipients, probably formation of solid dispersion. It

is also possible electrostatic interaction between the reactive OH-groups of lactose and zwitterion of miltefosine.

An additional study has been carried out on the interaction of miltefosine with the excipients by the method of Thin-layer Chromatography (TLC). Mixtures of miltefosine are prepared
5 with each separate of the studied excipients, and also a reference standard of miltefosine.

The same condition as the one stated in the study for "related substances" in medicinal form according to Ph.Eur. 2.2.27 "Thin-layer chromatography". Sorbent – Silicagel 60 F₂₅₄ plate (Merck), with layertickness 0.25 mm. Test solution – 100 mg are dissolved in 4 ml of Chloroform. 20 µl are applied at the starting point.

10 Mobile phase – Chloroform : methanol : sodium acetate solution (1 mol/l) in concentrated ammonium hydroxide = 70:40:10.

Development – sprayed with cerium reactive.

Evaluation - the plates are densitometered at wavelength 530 nm (Densitometer Camag). The main spot in the chromatograms obtained at $R_f \sim 0.38$ corresponds to miltefosine. The
15 specified impurities in the active substance (total 1.0%) are with R_f values higher than 0.38.

All of the excipients with the exception of lactose exhibit properties of placebo, i.e. they do not show obstructive influence in the evaluation of miltefosine and do not show additional spots out of those specified for miltefosine. Just with the sample with lactose is observed one additional spot at the start ($R_f \sim 0.0$) and content $\sim 0.5\%$. That fact confirms also the
20 supposition for existence of interaction between miltefosine and lactose.

The present invention ensures stable pharmaceutical compositions which do not contain lactose and which as a whole are non-hygroscopic and are with low content of humidity.

The suitable excipients for such compositions is microcrystalline cellulose (Vivapur type 112) with low content of moisture (< 3%).

25 Microcrystalline cellulose can be used in quantity from 20% to about 90% of the mass of the composition, it is preferable 60% to 85%. Other suitable excipients for non-aqueous compositions is Starch 1500 LM, a type with low content of moisture, < 6%, exhibiting properties of binding, disintegrating, improving the flowability and lubricating substance.

Superdisintegrating substance sodium starch glycollate is used in optimal concentration 2 ÷ 4%.

Because of the comparatively low dosage of the active substance and its hygroscopic properties it is chosen as a technological method dry mixing of the components with suitable
5 reological properties for filling.

Examples:

The invention is illustrated with the following Examples.

10 Example 1

Preparation of hard gelatin capsules, containing 50 mg of miltefosine.

Name	Content per 1 capsule	%
Miltefosine	50.00 mg	26.32
Microcrystalline cellulose (Vivapur PH 112)	131.00 mg	68.94
Colloidal hydrated silica (Aerosil 200)	2.00 mg	1.05
Sodium starch glycollate	4.00 mg	2.11
Talc	3.00 mg	1.58

The theoretical mass of one capsule is 190 mg. The process of mixing is carried out in diffuse
15 mixer type "Turbula". At first the concentrate of the active substance and 50% of microcrystalline cellulose is prepared. After that are added the rest of the components and at the end talc. The finished mixer is filled in hard gelatin capsules with size 1 on capsule automate. During encapsulation the mass and disintegration of the capsules are observed periodically.

Example 2

Preparation of hard gelatin capsules, containing 10 mg of miltefosine.

Name	Content per 1 capsule	%
Miltefosine	10.00 mg	8.33
Microcrystalline cellulose (Vivapur PH 112)	102.00 mg	85.00
Colloidal hydrated silica (Aerosil 200)	1.00 mg	0.83
Sodium starch glycollate	4.00 mg	4.17
Talc	2.00 mg	1.67

- 5 The theoretical mass of one capsule is 120 mg.

Example 3

Content of capsules 50 mg of miltefosine.

Name	Content per 1 capsule	%
Miltefosine	50.00 mg	26.32
Microcrystalline cellulose (Vivapur PH 112)	73.64 mg	38.76
Colloidal hydrated silica (Aerosil 200)	2.00 mg	1.05
Starch 1500 LM	61.34 mg	32.29
Talc	3.00 mg	

17

Example 4
Content of capsules 10 mg of miltefosine.

Name	Content per 1 capsule	%
Miltefosine	10.00 mg	8.33
Microcrystalline cellulose (Vivapur PH 112)	58.36 mg	48.64
Colloidal hydrated silica (Aerosil 200)	1.00 mg	0.83
Starch 1500 LM	48.64 mg	40.53
Talc	2.00 mg	1.67

5 The invention is not restricted to the embodiments disclosed in the description. Although it is the best mode of carrying out the invention, to keep the pharmaceutical composition as free from lactose as possible, very small amounts of lactose may be added with small deteriorating effects. After all, not more than 1% per weight, better not more than 0,5% per weight, always in relation to the whole composition, and at best no lactose at all, may be mentioned as limits
10 in order to reach the aims of the invention.

15 Detailed information concerning the Figs. 1 to 4:

Fig. 1:

20 IHPC 80/300/10
HPC 80/300/10, 2.6000 mg

Fig. 1/Tab1

Integral -355.21 mJ
25 normalized -136.62 Jg⁻¹

	Onset	82.00 °C
	Peak Height	2.03 Wg ⁻¹
	Peak	97.49 °C
	Extrapol. Peak	95.42 °C
5	Endset	101.28 °C
	Peak Width	8.12 °C
	Left Limit	82.00 °C
	Right Limit	123.57 °C
	Left b1 Limit	82.00 °C
10	Rigth b1 Limit	123.57 °C
	Heating Rate	10.00 °Cmin ⁻¹
	Baseline Type	line
	Result Mode	Sample Temp
	Left Area	58.79 %
15	Rigth Area	41.21 %

Fig. 1/Tab2

	Integral	-117.83 mJ
	normalized	-45.32 Jg ⁻¹
20	Onset	236.25 °C
	Peak Height	0.54 Wg ⁻¹
	Peak	250.87 °C
	Extrapol. Peak	251.57 °C
	Endset	255.40 °C
25	Peak Width	11.87 °C
	Left Limit	220.15 °C
	Right Limit	258.04 °C
	Left b1 Limit	220.15 °C
	Right b1 Limit	258.04 °C
30	Heating Rate	10.00 Cmin ⁻¹
	Baseline Type	line
	Result Mode	Sample Temp
	Left Area	83.07%
	Right Area	16.93%

Fig. 2:

Fig.2/Text2

5 Milt. : MKC1123:1 80/300/10, 20.12.2001 17:43:56
Milt. : MKC1123:1 80/300/10, 12.7000 mg

Fig.2/Tab3

	Integral	-652.03 mJ
10	normalized	-51.34 Jg ⁻¹
	Onset	97.19 °C
	Peak Height	11.22 mW
	Peak	103.02 °C
	Extrapol. Peak	104.43 °C
15	Endset	110.72 °C
	Peak Width	9.06 °C
	Left Limit	89.22 °C
	Right Limit	124.80 °C
	Left b1 Limit	89.22 °C
20	Right b1 Limit	124.80 °C
	Heating Rate	10.00 Cmin ⁻¹
	Baseline Type	line
	Result Mode	Sample Temp
	Left Area	39.03%
25	Right Area	60.97%

Fig.2/Tab4

	Integral	-256.58 mJ
	normalized	-20.20 Jg ⁻¹
30	Onset	248.27 °C
	Peak Height	5.99 mW
	Peak	255.11 °C
	Extrapol. Peak	255.05 °C
	Endset	259.27 °C
35	Peak Width	7.49 °C

- 10 -

Left Limit 241.05 °C
 Right Limit 261.03 °C
 Left b1 Limit 241.05 °C
 Right b1 Limit 261.03 °C
 5 Heating Rate 10.00 Cmin⁻¹
 Baseline Type line
 Result Mode Sample Temp
 Left Area 66.42 %
 Right Area 33.58 %
 10

Fig. 3:**Fig.3/Text3**

15 Milt. : Lact (s.d.) 3:1 80/300/10, 12.12.2001 15:52:14
 Milt. : Lact (s.d.) 3:1 80/300/10, 12.2000 mg

Fig.3/Tab5

Integral -514.42 mJ
 20 normalized -42.17 Jg⁻¹
 Onset 93.47 °C
 Peak Height 8.36 mW
 Peak 102.34 °C
 Extrapol. Peak 103.12 °C
 25 Endset 108.52 °C
 Peak Width 9.08 °C
 Left Limit 86.13 °C
 Right Limit 119.34 °C
 Left b1 Limit 86.13 °C
 30 Right b1 Limit 119.34 °C
 Heating Rate 10.00 Cmin⁻¹
 Baseline Type line
 Result Mode Sample Temp
 Left Area 52.43%
 35 Right Area 47.57%

Fig.3/Tab6

	Integral	-510.91 mJ
	normalized	-41.88 Jg ⁻¹
5	Onset	144.43 °C
	Peak Height	9.56 mW
	Peak	149.25 °C
	Extrapol. Peak	148.97 °C
	Endset	156.81 °C
10	Peak Width	7.23 °C
	Left Limit	130.01 °C
	Right Limit	168.28 °C
	Left b1 Limit	130.01 °C
	Right b1 Limit	168.28 °C
15	Heating Rate	10.00 Cmin ⁻¹
	Baseline Type	line
	Result Mode	Sample Temp
	Left Area	47.12 %
	Right Area	52.88 %
20		

Fig.3/Tab7

	Integral	-305.91 mJ
25	normalized	-25.07 Jg ⁻¹
	Onset	209.84 °C
	Peak Height	4.38 mW
	Peak	214.53 °C
	Extrapol. Peak	214.54 °C
30	Endset	219.02 °C
	Peak Width	5.52 °C
	Left Limit	199.64 °C
	Right Limit	242.19 °C
	Left b1 Limit	199.64 °C
35	Right b1 Limit	242.19 °C

Heating Rate 10.00 Cmin⁻¹
Baseline Type line
Result Mode Sample Temp
Left Area 14.40 %
5 Right Area 85.60 %

Fig. 4

10

Fig.4/Text4
Milt. : Starch 1500 3:1 80/300/10, 20.12.2001 16:33:13
Milt. : Starch 1500 3:1 80/300/10, 13.8000 mg

15

Fig.4/Tab8
Integral -489.96 mJ
normalized -35.50 Jg⁻¹
Onset 99.51 °C
Peak Height 10.72 mW
20 Peak 104.19 °C
Extrapol. Peak 104.32 °C
Endset 109.39 °C
Peak Width 6.13 °C
Left Limit 85.71 °C
25 Right Limit 126.63 °C
Left b1 Limit 85.71 °C
Right b1 Limit 126.63 °C
Heating Rate 10.00 Cmin⁻¹
Baseline Type line
30 Result Mode Sample Temp
Left Area 46.23%
Right Area 53.77%

35

Fig.4/Tab9

	Integral	-95.00 mJ
	normalized	-6.88 Jg ⁻¹
5	Onset	245.43 °C
	Peak Height	2.13 mW
	Peak	251.34 °C
	Extrapol. Peak	251.67 °C
	Endset	257.93 °C
10	Peak Width	7.79 °C
	Left Limit	242.38 °C
	Right Limit	261.08 °C
	Left b1 Limit	242.38 °C
	Right b1 Limit	261.08 °C
15	Heating Rate	10.00 Cmin ⁻¹
	Baseline Type	line
	Result Mode	Sample Temp
	Left Area	47.05 %
	Right Area	52.95 %

24

- 14 -

eingereicht am
26. APR. 2002
filed on

Claims:

1. An oral pharmaceutical composition, which contains phospholipid derivatives and at least a nonreactive excipient (filler), characterized in that it contains not more than 1 % per weight of lactose.
2. A stable oral pharmaceutical composition as in claim 1, characterized in that it contains not more than 0,5 % per weight of lactose.
3. A stable oral pharmaceutical composition as in claim 2, characterized in that it is essentially lactose-free.
4. A stable oral pharmaceutical composition as in any of the preceding claims, characterized in that the phospholipid derivatives are alkylphosphocholines.
5. A stable oral pharmaceutical composition as in any of the preceding claims, wherein the alkylphosphocholine is miltefosine.
6. A stable oral pharmaceutical composition as in any of the preceding claims, characterized in that it contains in addition disintegrating excipient, glidant and lubricant.
7. Stable hard dosage form according to any of the preceding claims, which contains 5% to 85% miltefosine and accordingly 95% to 15% acceptable excipients, but is essentially lactose-free.
8. Pharmaceutical composition according to claim 5, in which the excipients are non-hygroscopic or with low content of moisture.
9. Pharmaceutical composition according to any of the preceding claims, characterized in that it contains microcrystalline cellulose or starch 1500 LM.

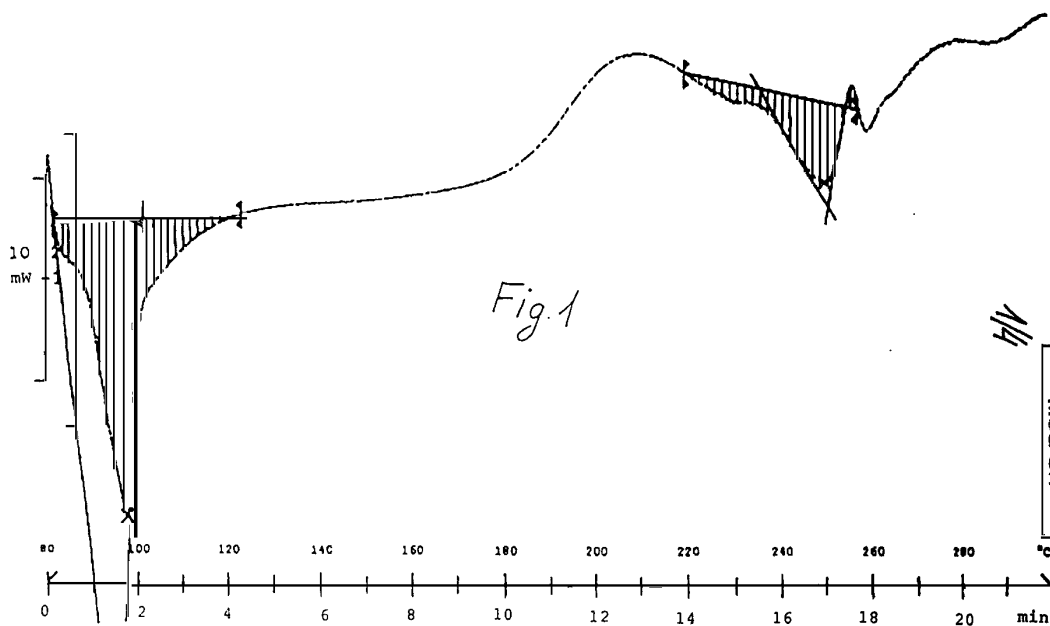
eingereicht am
26. APR. 2002
filed on

- 15 -

Abstract:

Phospholipid derivatives

- 5 The present invention relates to stable pharmaceutical formulations of phospholipid derivatives. The compositions are non-hydroscopic and stable and easily manufactured, because it is lactose-free or at least not containing more lactose than 1 % per weight.



eingereicht am
26. APR. 2002
filed on

26

27

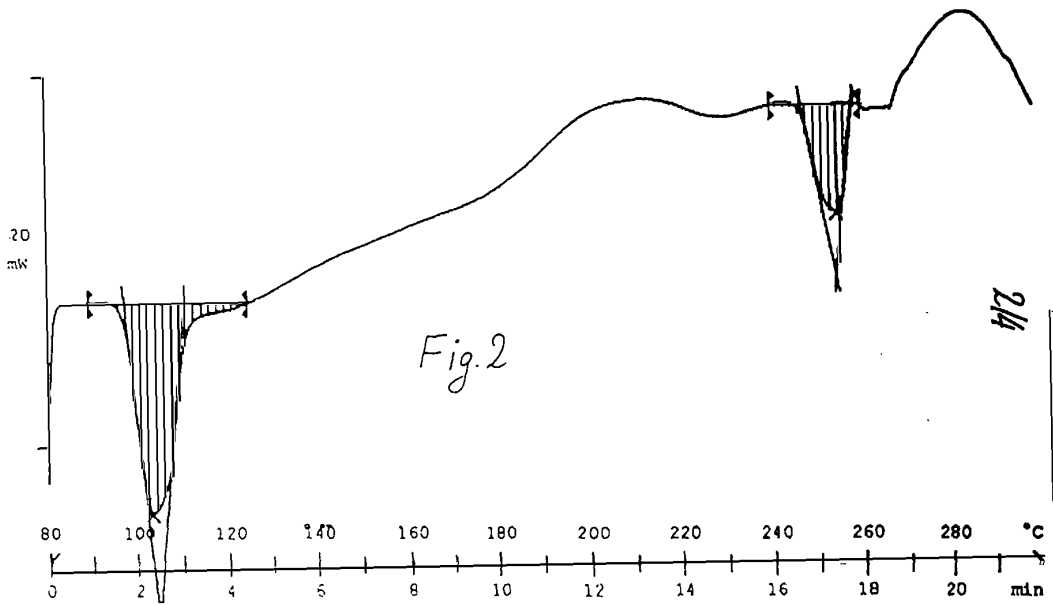


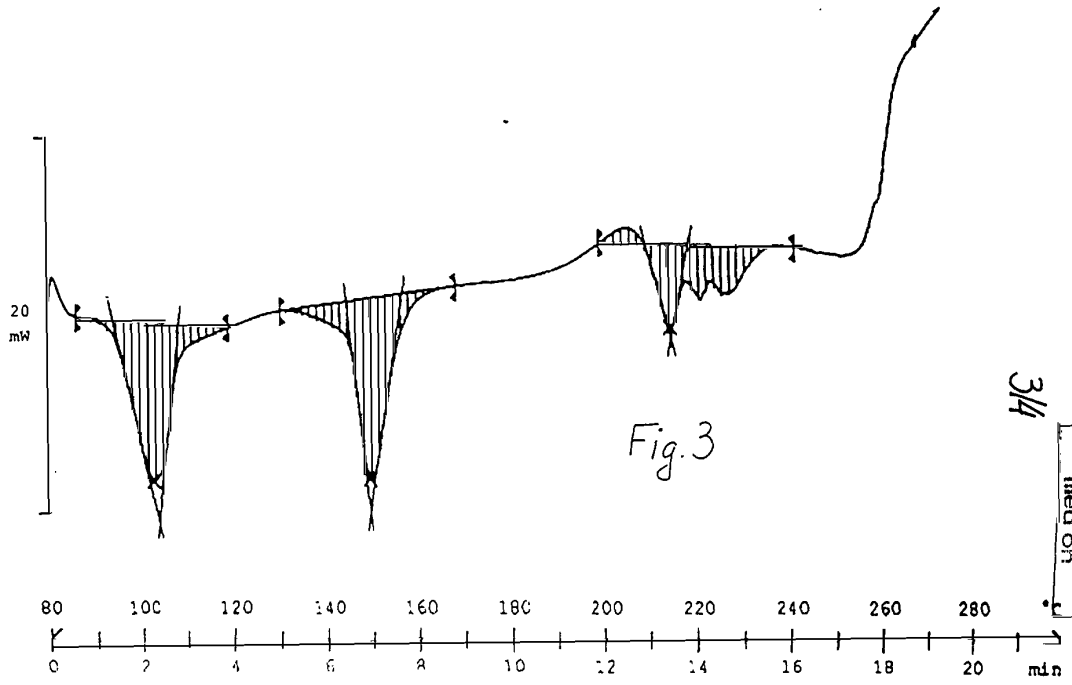
Fig. 2

2/4

eingereicht am
26. APR. 2002
filed on

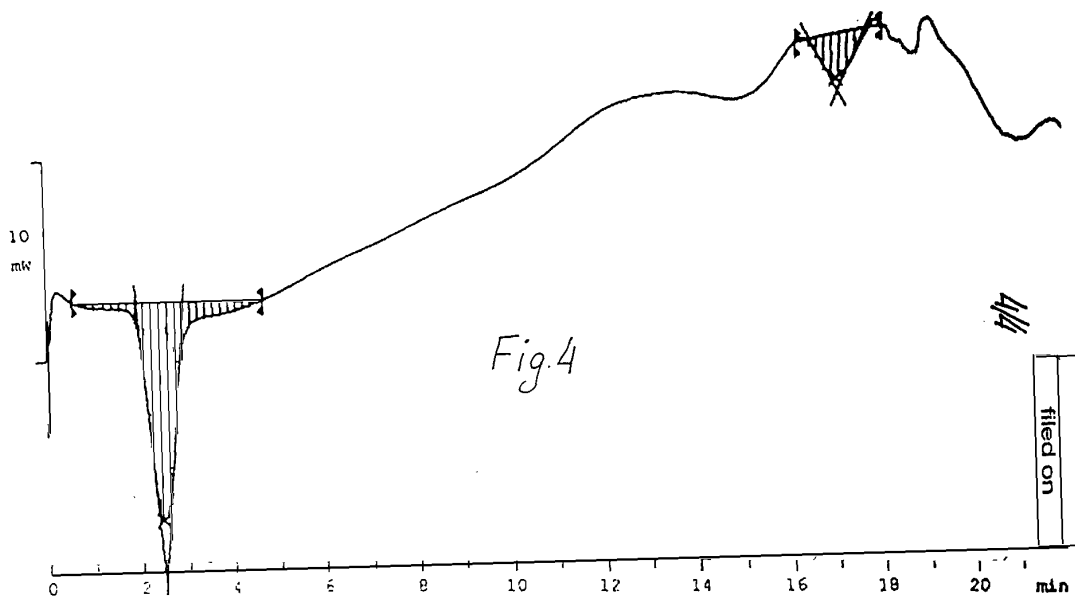
AN/CINCEM/LAI

27



AKIENEXEMPLAR
eingereicht am 26. APR. 2002
titel on

3/4



4/4

eingereicht am
26. APR. 2002
filed on

AKIENEXEMPLAR

PATENT COOPERATION TREATY

30

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

BARGER, PISO, ISRAILOFF & BARGER
Mahlerstrasse 9
A-1010 WIEN
AUSTRIA

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
 THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 OR THE DECLARATION

27. DEZ. 2002

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference

P42128

Date of mailing
 (day/month/year)

27/12/2002

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/IB 02/02786

International filing date
 (day/month/year)

26/04/2002

Applicant

PERL, Rudolf

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? Time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
 34, chemin des Colombettes
 1211 Geneva 20, Switzerland
 Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Further action(s):** The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau.

If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for International publication.

Within 19 months from the priority date, a demand for International preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



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

Authorized officer

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the letter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)".

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

27. DEC. 2002

Applicant's or agent's file reference P42128	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/IB 02/ 02786	International filing date (day/month/year) 26/04/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year)
Applicant PERL, Rudolf		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:



contained in the international application in written form.



filed together with the international application in computer readable form.



furnished subsequently to this Authority in written form.



furnished subsequently to this Authority in computer readable form.



the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.



the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.

1



None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB 02/02786

34

Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of Item 5 of the first sheet)

The present invention relates to stable pharmaceutical formulations of phospholipid derivatives. The compositions are non-hydroscopic, stable and easily manufactured, because they are lactose-free or at least not containing more lactose than 1% per weight.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB 02/02786

35

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7	A61K31/685	A61K9/48	A61K47/36	A61K47/38	A61P33/02
	A61P35/00				

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 37289 A (ENGEL JUERGEN ;HILGARD PETER (DE); ASTA MEDICA AG (DE); KLENNER TH) 29 July 1999 (1999-07-29) cited in the application * see in particular examples 7, 9 and 10 *	1-5,7-9
X	US 4 837 023 A (EIBL HANSJOERG) 5 June 1989 (1989-06-06) cited in the application * see in particular column 8, lines 53-64 *	1-5,7,8
X	US 4 687 766 A (GHYCZY MIKLOS ET AL) 18 August 1987 (1987-08-18) * see in particular examples 1, 2, 7 and 8 *	1-4,6,9

-/-

X Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

- **Special categories of cited documents :**

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T"** later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X"** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y"** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "Z"** document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 December 2002

Date of mailing of the international search report

27/12/2002

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rodriguez-Palmero, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

36

International Application No

PCT/IB 02/02786

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 684 632 A (DUERR MANFRED ET AL) 4 August 1987 (1987-08-04) * see in particular examples 11, 13, 15, 17, 19-25 *	1-4, 6, 9

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of several sheets) (July 1992)

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB 02/02786

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9937289	A	29-07-1999	WO	9937289 A1	29-07-1999
			AT	215817 T	15-04-2002
			AU	6212198 A	09-08-1999
			BG	104673 A	31-05-2001
			BR	9814772 A	24-10-2000
			CA	2318260 A1	29-07-1999
			DE	69804865 D1	16-05-2002
			DE	69804865 T2	07-11-2002
			DK	1051159 T3	05-08-2002
			EP	1051159 A1	15-11-2000
			HU	0004363 A2	28-04-2001
			JP	2002501015 T	15-01-2002
			NO	20003674 A	18-07-2000
			NZ	505648 A	25-10-2002
			PL	342838 A1	16-07-2001
			SI	1051159 T1	31-10-2002
			SK	9862000 A3	07-11-2000
			TR	200001717 T2	21-11-2000
US 4837023	A	06-06-1989	AT	64529 T	15-07-1991
			AT	75608 T	15-05-1992
			CA	1338627 A1	01-10-1996
			CA	1280369 A1	19-02-1991
			DD	281961 A5	29-08-1990
			DD	259405 A5	24-08-1988
			DD	285293 A5	12-12-1990
			DE	3641379 A1	03-09-1987
			DE	3641491 A1	17-09-1987
			DE	3679908 D1	25-07-1991
			DE	3685214 D1	11-06-1992
			DK	393187 A	28-07-1987
			DK	398587 A	30-07-1987
			WO	8703480 A2	18-06-1987
			WO	8703478 A2	18-06-1987
			EP	0225608 A2	16-06-1987
			EP	0230575 A2	05-08-1987
			EP	0248047 A1	09-12-1987
			EP	0248062 A1	09-12-1987
			ES	2032755 T3	01-03-1993
			ES	2038215 T3	16-07-1993
			FI	873363 A	03-08-1987
			FI	873364 A	03-08-1987
			GR	3002487 T3	30-12-1992
			GR	3005168 T3	24-05-1993
			HU	44431 A2	28-03-1988
			HU	44441 A2	28-03-1988
			HU	203201 B	28-06-1991
			IE	59777 B1	06-04-1994
			IE	59778 B1	06-04-1994
			JP	2857084 B2	10-02-1999
			JP	8059677 A	05-03-1996
			JP	2697736 B2	14-01-1998
			JP	63501874 T	28-07-1988
			JP	6037393 B	18-05-1994
			JP	63501719 T	14-07-1988
			NO	873243 A ,B,	02-10-1987
			NO	873244 A ,B,	01-10-1987
			PT	83872 A ,B	01-01-1987

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB 02/02786

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4837023	A	PT 83873 A ,B	01-01-1987
		US 5049552 A	17-09-1991
		US 5916884 A	29-06-1999
		ZA 8609119 A	26-08-1987
		ZA 8609121 A	26-08-1987
US 4687766	A	18-08-1987	
		DE 3346526 A1	04-07-1985
		AT 40793 T	15-03-1989
		AU 566974 B2	05-11-1987
		CA 1234049 A1	15-03-1988
		DD 233076 A5	19-02-1986
		DE 3476734 D1	23-03-1989
		DK 619484 A	23-06-1985
		EG 17137 A	30-12-1992
		EP 0147735 A2	10-07-1985
		ES 8707111 A1	01-10-1987
		FI 845019 A ,B,	23-06-1985
		GR 82545 A1	24-04-1985
		HU 35958 A2	28-08-1985
		IL 73849 A	31-07-1988
		IN 162327 A1	30-04-1988
		JP 1012729 B	02-03-1989
		JP 1531292 C	15-11-1989
		JP 60169420 A	02-09-1985
		KR 9203602 B1	04-05-1992
		MX 159874 A	25-09-1989
		NO 844889 A ,B,	24-06-1985
		NZ 210648 A	29-04-1988
		OA 7907 A	20-11-1986
		PH 21823 A	04-03-1988
		PT 79649 A	03-06-1985
		PT 79649 B	21-10-1986
		ZA 8409976 A	28-08-1985
US 4684632	A	04-08-1987	
		DE 3346525 A1	04-07-1985
		AT 45091 T	15-08-1989
		AU 3668584 A	27-06-1985
		DE 3479189 D1	07-09-1989
		DK 619884 A	23-06-1985
		EP 0147741 A2	10-07-1985
		GR 82544 A1	24-04-1985
		IE 57808 B1	21-04-1993
		JP 1868616 C	26-08-1994
		JP 5077653 B	27-10-1993
		JP 60169421 A	02-09-1985
		PT 79648 A ,B	01-01-1985
		ZA 8409975 A	28-08-1985

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

IPEA/ _____

PCT

KAPITEL II

ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

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

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

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

Feld Nr. I KENNZEICHNUNG DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG		Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P42128	
Internationales Aktenzeichen PCT/IB02/02786	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 26.04.2002	(Prüfhester) Prioritätstag (Tag/Monat/Jahr) -	
Bezeichnung der Erfindung Pharmaceutical compositions of phospholipid derivatives			
Feld Nr. II ANMELDER			
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) PERL, Rudolf Prätis 178 A-8225 Pöllau, Österreich		Telefonnr.:	
		Telefaxnr.:	
		Fernschreiber:	
		Registrierungs- des Anmelders beim Amt:	
Staatsangehörigkeit (Staat): AT		Sitz oder Wohnsitz (Staat): AT	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) 			
Staatsangehörigkeit (Staat):		Sitz oder Wohnsitz (Staat):	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) 			
Staatsangehörigkeit (Staat):		Sitz oder Wohnsitz (Staat):	
☐ Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.			

Feld Nr. III ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

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

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

Barger, Werner
 Piso, Eberhard
 Israiloff, Peter

Telefonnr.:
 +43 1 512 33 99

Telefaxnr.:
 +43 1 513 37 06

Fernschreiber.:

Registrierungs- des Anwalts beim Amt:

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

Feld Nr. IV GRUNDLAGE DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG

Erklärung betreffend Änderungen:*

- Der Anmelder wünscht, daß die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage
☒ der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung
 der Beschreibung ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34
 der Patentansprüche ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 19
 (ggf. zusammen mit Begleitschreiben)
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34
 der Zeichnungen ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34
 aufgenommen wird.
 - ☐ Der Anmelder wünscht, daß jegliche nach Artikel 19 eingereichte Änderung der Ansprüche als überholt angesehen wird.
 - ☐ Der Anmelder wünscht, daß der Beginn der internationalen vorläufigen Prüfung bis zum Ablauf von 20 Monaten ab dem Prioritätsdatum aufgeschoben wird, sofern die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde nicht eine Kopie nach Artikel 19 vorgesehener Änderungen oder eine Erklärung des Anmelders erhält, daß er keine solchen Änderungen vornehmen will (Regel 69.1 Absatz d). (Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Frist nach Artikel 19 noch nicht abgelaufen ist.)
- * Wenn kein Kästchen angekreuzt wird, wird mit der internationalen vorläufigen Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung begonnen; wenn eine Kopie der Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 und/oder Änderungen der internationalen Anmeldung nach Artikel 34 bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde eingeht, bevor diese mit der Erstellung eines schriftlichen Bescheids oder des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts begonnen hat, wird jedoch die geänderte Fassung verwendet.

Sprache für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung: Englisch ;

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

Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN

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

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

Feld Nr. VI KONTROLLISTE

Dem Antrag liegen folgende Unterlagen für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung in der in Feld Nr. IV angegebenen Sprache bei:

- | | | |
|--|---|---------|
| 1. Übersetzung der internationalen Anmeldung | : | Blätter |
| 2. Änderungen nach Artikel 34 | : | Blätter |
| 3. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) der Änderungen nach Artikel 19 | : | Blätter |
| 4. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) einer Erklärung nach Artikel 19 | : | Blätter |
| 5. Begleitschreiben | : | Blätter |
| 6. Sonstige (einzeln auführen) | : | Blätter |

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

erhalten nicht erhalten

☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

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

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

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterschreibt.

Patentanwälte
Dipl.-Ing. Werner Barger
Dr. Eberhard Piso
Dipl.-Ing. Dr. techn. Peter Israiloff

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

- | | |
|--|---|
| 1. Datum des tatsächlichen Eingangs des ANTRAGS: | |
| 2. Geändertes Eingangsdatum des Antrags aufgrund von BERICHTIGUNGEN nach Regel 60.1 Absatz b: | |
| 3. ☐ Eingangsdatum des Antrags NACH Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum; Punkt 4 und Punkt 5, unten, finden keine Anwendung. | ☐ Der Anmelder wurde entsprechend unterrichtet |
| 4. ☐ Eingangsdatum des Antrags INNERHALB 19 Monate ab Prioritätsdatum wegen Fristverlängerung nach Regel 60.5. | |
| 5. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum, der verspätete Eingang ist aber nach Regel 82 ENTSCHULDIGT. | |

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Antrag vom IPEA erhalten am:

PCT

BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG

Anhang zum Antrag auf internationale vorläufige Prüfung

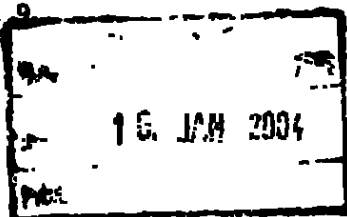
Internationales Aktenzeichen PCT/IB02/02786		Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen	
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P42128			
Anmelder PERL, Rudolf		Eingangsstempel der IPEA	
Berechnung der vorgeschriebenen Gebühren			
1. Gebühr für die vorläufige Prüfung EUR 1.530,- P			
2. Bearbeitungsgebühr (Anmelder aus einigen Staaten haben Anspruch auf eine Ermäßigung der Bearbeitungsgebühr um 75%. Hat der Anmelder (oder haben alle Anmelder) einen solchen Anspruch, so beträgt der in Feld H einzutragende Betrag 25 % der Bearbeitungsgebühr.) EUR 148,- H			
3. Gesamtbetrag der vorgeschriebenen Gebühren Addieren Sie die Beträge in den Feldern P und H und tragen Sie die Summe in das nebenstehende Feld ein		EUR 1.678,-	
		INSGESAMT	
Zahlungsart			
☒ Abbuchungsauftrag für das laufende Konto bei der IPEA (siehe unten) ☐ Barzahlung			
☐ Scheck ☐ Gebührenmarken			
☐ Postanweisung ☐ Kupons			
☐ Bankwechsel ☐ Sonstige (einzeln angeben):			
ABBUCHUNGS- bzw. GUTSCHREIBUNGS-AUFTRAG (diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldeämtern)			
☒ Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen.			
☐ (Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften der IPEA über laufende Konten dieses Verfahren erlauben) Ermächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehenden angegebenen Gesamtbetrages der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.			
		IPEA/ EP	
		Kontonummer: 28010058	
		Datum: 16. September 2003	
		Name: Dipl.-Ing. Werner Barger	
		Unterschrift: _____	

PATENT COOPERATION TREATY

AKT *
43From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

BARGER, PISO, ISRAILOFF & BARGER
Mahlerstrasse 9
A-1010 WIEN
AUTRICHENOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 14/01/2004Applicant's or agent's file reference
P42128

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/IB02/02786

International filing date (day/month/year)

26/04/2002

Priority date (day/month/year)

26/04/2002

Applicant

PERL, Rudolf

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

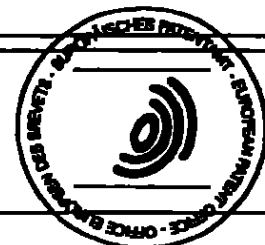
For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/

European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

OBERHAUSER A S
Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/416 (August 2002) P20473

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

PCT/AT 02 / 00131
Internationales Aktenzeichen

Internationales Anmeldedatum 26. APR. 2002

Österreichisches Patentamt
Einleit.- u. Abgangsstelle
A-1014 Wien, Kollnplatz 40
Name des Anmeldeamtes und Postfachnummer
"International Application"Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)
(max. 12 Zeichen) P42128

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG Pharmaceutical compositions of phopholipid derivatives	
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.) PERL, Rudolf Prätis 178 A-8225 Pölla, Österreich	
Telefonnr.:	
Telefaxnr.:	
Fernschreiber.:	
Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:	
Staatsangehörigkeit (Staat): Österreich	Sitz oder Wohnsitz (Staat): Österreich
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.)	
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):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
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.) BARGER, Werner PISO, Eberhard ISRAILOFF, Peter BARGER, Erich Mahlerstraße 9, A-1010 Wien	
Telefonnr.:	(0043 1) 512 33 99
Telefaxnr.:	(0043 1) 513 37 06
Fernschreiber.:	
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.)	

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) P42128

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Pharmaceutical compositions of phopholipid derivatives

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.)

PERL, Rudolf

Präts 178

A-8225 Pöllau, Österreich

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

Registrierungnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Österreich

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Österreich

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.)

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☐ Anmelder und Erfinder

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

Registrierungnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

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.)

BARGER, Werner

PISO, Eberhard

ISRAILOFF, Peter

BARGER, Erich

Telefonnr.:

(0043 1) 512 33 99

Telefaxnr.:

(0043 1) 513 37 06

Fernschreibnr.:

Registrierungnr. des Anwalts beim Amt:

Mahlerstraße 9, A-1010 Wien

☐ 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, CH & LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, 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, 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 | ☒ SD Sudan |
| ☒ BG Bulgarien | ☒ KG Kirgisistan | ☒ SE Schweden |
| ☒ BR Brasilien | ☒ KP Demokratische Volksrepublik Korea | ☒ SG Singapur |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republik Korea | ☒ SI Slowenien |
| ☒ 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 Lettland | ☒ TZ Vereinigte Republik Tansania |
| ☒ DE Deutschland | ☒ MA Marokko | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DK Dänemark | ☒ MD Republik Moldau | ☒ UG Uganda |
| ☒ DM Dominica | | ☐ US Vereinigte Staaten von Amerika |
| ☒ DZ Algerien | ☒ MG Madagaskar | |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | ☒ UZ Usbekistan |
| ☒ EE Estland | ☒ MN Mongolei | ☒ VN Vietnam |
| ☒ ES Spanien | ☒ MW Malawi | ☒ YU Jugoslawien |
| ☒ FI Finnland | ☒ MX Mexiko | ☒ ZA Südafrika |
| ☒ GB Vereinigtes Königreich | ☒ MZ Mosambik | ☒ ZM Sambia |
| ☒ GD Grenada | ☒ NO Norwegen | ☒ ZW Simbabwe |
| ☒ GE Georgien | | |
| ☒ GH Ghana | | |

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

- ☐ ☐ ☐
- ☐ ☐ ☐

Erklärung bzgl. vorsorglicher 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. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE	
Diese internationale Anmeldung enthält: (a) die folgende Anzahl an Blättern/Papier: Antrag (inklusive Erklärungsblätter) : 3 Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) : 13 Ansprüche : 1 Zusammenfassung : 1 Zeichnungen : 4 Teilanzahl : 22 Sequenzprotokollteil der Beschreibung (Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerlesbarer Form eingereicht wird) : 22 Gesamtanzahl : 22 (b) Sequenzprotokollteil der Beschreibung in computerlesbarer Form eingereicht (i) ☐ ausschließlich in dieser Form (nach Abschnitt 801(a)(i)) (ii) ☐ zusätzlich zur Einreichung auf Papier (nach Abschnitt 801(a)(ii)) Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige), auf denen der Sequenzprotokollteil enthalten ist (zusätzlich eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) in der rechten Spalte angeben):	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) 1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung : 2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht : 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: : 7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache: : 8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderen biologischen Material : 9. ☐ Sequenzprotokoll in computerlesbarer Form (geben Sie zusätzlich die Art und Anzahl der beiliegenden Datenträger an (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige)) (i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) : (ii) ☐ (nur falls Feld (b)(i) oder (b)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurde) 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 Sequenzprotokollteil identisch ist (sind) : 10. ☐ Sonstige (einzeln auflisten): :
Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.): 1	Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: Englisch
Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, DES ANWALTS ODER DES GEMEINSAMEN VERTRETERS Der Name jeder unterschreibenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, in welcher Eigenschaft die Person unterschreibt. Patentanwälte BARGER, PISO & PARTNER (Zusammenschluss Nr. 128)  Dipl.-Ing. Werner Barger	

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:

PCT

BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG
Anhang zum Antrag

Von Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Aktenzeichen des Anmelders
oder Anwalts

P42128

Eingangsstempel des Anmeldeamts

Anmelder

BERECHNUNG DER VORGESCHRIEBENEN GEBÜHREN

1. ÜBERMITTLUNGSGEBÜHR EUR 50,- T
2. RECHERCHENGEBÜHR EUR 945,- S

Die internationale Recherche ist durchzuführen von _____
(Sind zwei oder mehr Internationale Recherchenbehörden für die internationale Recherche zuständig,
ist der Name der Behörde anzugeben, die die internationale Recherche durchführen soll.)

3. INTERNATIONALE GEBÜHR

Grundgebühr

Soweit Punkt (b) von Feld Nr. IX Anwendung findet, Teilanzahl an Blättern

Soweit Punkt (b) von Feld Nr. IX keine Anwendung findet, Gesamtanzahl an Blättern

b1 die ersten 30 Blätter EUR 444,- b1

b2 _____ x _____ = _____ b2

Anzahl der Blätter
über 30

Zusatzgebühr

b3 zusätzliche Komponente (nur falls der Sequenzprotokollteil
der Beschreibung in computerisierbarer Form nach
Abschnitt 801(a)(i), oder sowohl in dieser Form als auch
auf Papier nach Abschnitt 801(a)(ii) eingereicht wird):

400 x _____ = _____ b3

Zusatzgebühr

Addieren Sie die in Feld b1, b2 und b3 eingetragenen
Beträge und tragen Sie die Summe in Feld B ein

EUR 444,- B

Bestimmungsgebühren

Die internationale Anmeldung enthält _____ Bestimmungen.

5

96

EUR 480,- D

Anzahl der zu zahlenden

Bestimmungsgebühr

Bestimmungsgebühren (maximal 5)

Addieren Sie die in Feld B und D eingetragenen

Beträge, und tragen Sie die Summe in Feld I ein

EUR 924,- I

(Anmelder aus einigen Staaten haben Anspruch auf eine Ermäßigung der
internationalen Gebühr um 75%. Hat der Anmelder (oder haben alle Anmelder)
einen solchen Anspruch, so beträgt der in Feld I einzutragende Gesamtbetrag
25% der Summe der in Feld B und D eingetragenen Beträge.)

4. GEBÜHR FÜR PRIORITÄTSBELEG (ggf) P

5. GESAMTBETRAG DER ZU ZAHLENDEN GEBÜHREN EUR 1.919,-

Addieren Sie die in Feldern T, S, I und P eingetragenen Beträge,
und tragen Sie die Summe in das nebenstehende Feld ein

INSGESAMT

☐ Die Bestimmungsgebühren werden jetzt noch nicht gezahlt.

ZAHLUNGSWEISE

☐ Abbuchungsauftrag
(siehe unten)

☐ Postanweisung

☐ Barzahlung

☐ Kupons

☐ Scheck

☐ Bankwechsel

☐ Gebührenmarken

☐ Sonstige (einzeln angeben):

ABBUCHUNGS- bzw. GUTSCHREIBUNGSauftrag
(diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldeämtern)

Anmeldeamt: RO/

☐ Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren
abzubuchen.

Kontonummer: _____

☐ (dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften des
Anmeldeamts über laufende Konten dieses Verfahren erlauben) Ermächtigung,
Fehlbeiträge oder Überzahlungen des vorstehend angegebenen Gesamtbetrags
der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.

Datum: _____

Name: _____

☐ Ermächtigung, die Gebühr für die Ausstellung des Prioritätsbeleges abzubuchen.

Unterschrift: _____

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference P42128	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/IB02/02786	International filing date (day/month/year) 26/04/2002	Priority date (day/month/year) 26/04/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/685		
Applicant PERL, Rudolf		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:
 - I ☒ Basis of the report
 - II ☐ Priority
 - III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 16/09/2003	Date of completion of this report 09/01/2004
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer SEEGERT K Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



50

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/IB02/02786

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

Traducción

TRATADO DE CO PERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

51

Referencia del expediente del agente o solicitante P42128	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)
Solicitud Internacional No. PCT/IB02/02786	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 28 de abril de 2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 28 de abril de 2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K 31/685		
Solicitante PERL, Rudolf		

1. Este Informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.

2. Este INFORME consta de una total de 2 hojas, incluyendo la portada

☐ Este informe también se acompaña de ANEXOS, esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

Estos anexos constan de un total de _____ hojas.

3. Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos:

I ☒ Fundamentos del Informe

II ☐ Prioridad

III ☐ No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación Industrial

IV ☐ Carencia de unidad de la invención

V ☒ Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración

VI ☐ Ciertos documentos citados

VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud internacional

VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 16/09/2003	Fecha de terminación de este reporte 09/01/2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar Oficina de Patentes Europea D-80286 Munich Tel. (+49 89) 2399-0, Tx: 523856 epmu d Fax: (+49 89) 2399-4465	Funcionario Autorizado SEEGERT K Teléfono No. (+49 89) 2399 2626

Formato PCT/IPEA/409 (portada) P20478 (octubre 2002)

52

I. Base del Informe

La base del informe de examen preliminar internacional es la solicitud de patente como se presentó originalmente.

V. Declaración motivada según la Regla 66.2(a)(II) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo o la aplicación Industrial

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda Internacional, se considera que la invención como se define en al menos algunas de las reivindicaciones no parece cumplir con los criterios mencionados en el artículo 33(1) del PCT, es decir, no parece ser novedosa y/o constituir un nivel inventivo (ver informe de búsqueda internacional, en particular los documentos citados con X y/o con Y y las correspondientes referencias a reivindicaciones).

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE
DERIVADOS DE FOSFOLÍPIDO

La invención se relaciona con formas de dosis oral que contienen derivados de fosfolípido.

Antecedentes de la Invención

La Patente US 4,837,023 describe la preparación de una forma de cápsula dura a través de suspender Aerosil en solución de miltefosina en cloroformo (1:), evaporar el solvente bajo vacío, pasar masa seca a través de un tamiz de 1 mm y de nuevo secar al vacío a 30° C para eliminar los residuos de solvente. Pero el cloroformo es un compuesto que está clasificado como tóxico y carcinógeno y por eso es que no está aprobado por las agencias regulatorias, por ejemplo la FDA en los Estados Unidos.

Las formas de dosis duras son conocidas, que contienen miltefosina y sustancias diluyentes excipientes (llenadores) - lactosa, manitol, fosfatos de calcio, celulosa microcristalina y sus mezclas; deslizante-dióxido de silicio, talco, lubricantes-estearato de

magnesio y sus mezclas en relaciones establecidas, como se describió en la WO 99/37289.

Es conocido que el miltefosina es una sustancia de fosfocolina altamente higroscópica, con una estructura de zwitterión, Esta es la razón por la cual los excipientes o las impurezas contenidas en ellos podrían interferir con la sustancia activa en influenciar el análisis o estabilidad de la forma medicinal.

Una estructura similar y propiedades similares poseen los derivados de fosfolípido, que son descritos en la EP 0 108 565 A, derivados de colina glicerol-fosforil (Patente US 4,493,832), derivados de fosfolípido de la Patente US 5,158,942, fosfolípidos de soya, Lecitina (la Pharmacopoeia de los Estados Unidos), α -fosfatidil colina, α -fosfatidil-etanolamina y alquil fosfocolina.

Resumen de la Invención

La estabilidad en ciertos productos farmacéuticos depende de varios factores compatibilidad de la sustancia activa con los excipientes, sensibilidad a la humedad y otros.

Con la ayuda de la calorimetría de **expoliación** diferencial (DSC) son examinadas las posibles interacciones entre el ingrediente activo y los excipientes. Un examen adicional es llevado a cabo sobre la interacción por el método de cromatografía de capa delgada (TLC). La lactosa exhibe alguna clase de reacción con miltefosina en las condiciones del ensayo DSC. Además, la Lactosa ejerce influencia obstructiva durante el análisis de las "sustancias relacionadas" mediante el método de cromatografía de capa delgada (TLC). Sobre la base de aquellos datos farmacéuticos son desarrolladas composiciones sin lactosa. Se incluyen excipientes con bajo contenido de humedad, en correspondencia con las propiedades higroscópicas del miltefosina.

Descripción Detallada de la Invención

El alcance de la invención es el desarrollo de composiciones para formas de cápsula, donde se evitan las interacciones entre fosfolípidos y los excipientes.

La Calorimetría de **exploración** diferencial (DSC) se utiliza para seleccionar los excipientes en estudios de compatibilidad de excipientes en drogas. Se asume que las

características técnicas de las mezclas son una suma de los componentes individuales, sino existe interacción entre los componentes.

Los estudios fueron conducidos sobre aparatos Mettler DSC 821 módulo 1, software Star® system, en un intervalo de temperatura de 80 a 280C, La velocidad de calentamiento 10°C/min en aire medio. Primero fueron observadas: características técnicas de sustancias puras miltefosina, celulosa microcristalina PH112, lactosa (rociado en seco), almidón 1500 LM, glicolato de almidón de sodio, almidón de maíz Aerosil 200, talco.

Los resultados son mostrados en la Tabla 1 en la Figura 1:

Sustancias	Temperatura de los efectos térmicos °C
Miltefosina	Dos picos (95,42; 251,57 (Figura 1)
Celulosa microcristalina	Sin pico (no se funde)
Lactosa (roseada en seco)	Dos picos 150,08; 225,14
Almidón 1500 LM	Sin pico (no se funde)
Glicolato de almidón de sodio	Sin pico (no de funden)
Almidón de maíz	Sin pico (no de funden)
Aerosol 200	Sin pico (no de funden)
Talco	Sin pico (no de funden)

Las interacciones posibles son estudiadas entre los ingredientes activos y los excipientes mediante termogramas DSC de muestras- mezclas físicas en relación (3:1), también en relación con la cual ellos están en la mezcla de la cápsula.

Los efectos térmicos medidos son mostrados en la Tabla 2 en la Figura 2 a la figura 4.

Sustancias	Temperatura de los efectos térmicos ° C
Miltefosina/Celulosa Microcristalina PH 112	Dos picos 104.43; 255.05 (Figura 2)
Miltefosina/Lactosa (rociado secado)	Tres picos 103.12; 148.97; 214.54-interacción (Figura 3)
Miltefosina/Algodón 1500 LM	Dos picos 104.32; 251.67 (Figura 4)
Miltefosina/glicolato almidón de sodio	Dos picos 100.80; 252.13
Almidón de maíz	Dos picos 105.34; 251.73
Aerosil 200	Dos picos 103.68; 255.83
Talco	Dos picos 98.10; 256.31

El termograma de miltefosina muestra dos endotermas: la endoterma de eliminación de agua a 95.42° C, que corresponde a un mol de agua hidratada y la endoterma, que corresponde a la fusión a 251.57° C, seguida por la descomposición de la sustancia.

Con la mezcla de miltefosina/lactosa la endoterma mayor de fusión de de lactosa y la endoterma de fusión de miltefosina se fusionan en una endoterma de fusión, que es indicativa de la interacción entre el activo y los excipientes, probablemente una formación de la dispersión sólida. También es posible las interacciones electrostáticas entre los grupos OH reactivos de lactosa y zwiterion de miltefosina.

Un estudio adicional se ha llevado a cabo sobre la interacción de miltefosina con los excipientes por el método de cromatografía de capa delgada (TLC). Las mezclas de miltefosina se preparan con cada uno de los excipientes separados del estudio, y también una referencia estándar de miltefosina.

La misma condición que la establecida e el estudio para "sustancias relacionadas" en forma medicinal de acuerdo con Ph. Eur. 2.2.27 "cromatografía de capa Delgada" Sorbente-Sílicagel 60 F₂₅₄ plato (Merck), con grosor de capa 0.25 mm. Solución de ensayo -100 mg son disueltos en 4 ml de cloroformo 20 µl son aplicados en el punto de partida.

Fase móvil - Cloroformo: metanol: solución de Caetano de sodio (1 mol/l) en hidróxido de amonio concentrado = 70:40:10.

Desarrollo - rociado con reactivo de cerio.

Evaluación - los `latos son densitomedidos a una longitud de onda de 530 nm (Densitómetro Camag). La principal mancha en los cromatogramas obtenida a un $R_f \sim 0,38$ corresponde a miltefosina. Las impurezas especificadas en la sustancia activa (total 1,0%) están con R_f valores mayores de 0,38.

Todos los excipientes con la excepción de lactosa exhiben propiedades de placebo, es decir, ellos no muestran influencia obstructiva de la evaluación del miltefosina y no muestran manchas adicionales de aquellas especificadas para miltefosina. Justo con la muestra con lactosa se observa un avance adicional en el inicio ($R_f \sim 0,0$) y contenido $\sim 0,05\%$. El hecho confirma también la suposición de la existencia de interacciones entre miltefosina y lactosa.

La presente invención asegura las composiciones farmacéuticas estables que no contienen lactosa y que como un todo son no higroscópicas y poseen bajo contenido de humedad.

Los excipientes adecuados para tales composiciones son la celulosa microcristalina (tipo Vivapur 112) con bajo contenido de humedad (< 3%).

La celulosa microcristalina puede ser utilizada en cantidades de 20% a aproximadamente 90% de la masa de la composición, es preferible 60%, a 85%. Otros excipientes adecuados para composiciones no acuosas es almidón 1500 LM, un tipo con bajo contenido de humedad, < 6%, exhibir propiedades de unión, desintegrantes, mejorar la fluibilidad y la sustancia lubricante.

La sustancia superdesintegrante glicolato de almidón de sodio se utiliza en concentración óptima 2 ÷ 4%.

En razón de la comparativamente baja dosis de sustancia activa en sus propiedades hidrosópicas esta se escoge como una mezcla seca de método tecnológico de los

componentes con propiedades reológicas adecuadas para el llenado.

Ejemplos

La invención se ilustra con los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Preparación de cápsulas de gelatina dura, que contiene 50 mg de miltefosina.

Nombre	Contenido por 1 cápsula	%
Miltefosina	50,00 mg	26,32
Celulosa microcristalina (Vivapur PH 112)	131,00 mg	68,94
Sílice hidratado coloidal (Aerosil 200)	2,00 mg	1,05
Glicolato de almidón de sodio	4,00 mg	2,11
Talco	3,00 mg	1,58

La masa teórica de un cápsula de 190 mg. El proceso de mezclado es llevado a cabo en un mezclador difuso tipo "Túrbula". Primero el concentrado de la sustancia activa y el 50% de la celulosa microcristalina se preparan. Después desde que son agregados los restos de los componentes y al final el talco. El mezclador determinado

es llenado en las cápsulas de gelatina dura con tamaño 1 en la cápsula automáticamente. Durante la encapsulación la masa y la desintegración de las cápsulas se observan periódicamente.

Ejemplo 2

Preparación de cápsulas de gelatina dura, que contienen 10 mg de miltefosina.

Nombre	Contenido por 1 cápsula	%
Miltefosina	10,00 mg	8,33
Celulosa microcristalina (Vivapur PH 112)	102,00 mg	85,00
Sílice hidratado coloidal (Aerosil 200)	1,00 mg	0,83
Glicolato de almidón de sodio	4,00 mg	4,17
Talco	2,00 mg	1,67

La masa teórica de una cápsula de 120 mg.

Ejemplo 3

El contenido de las cápsulas es 50 mg de miltefosina.

Nombre	Contenido por 1 cápsula	%
Miltefosina	50,00 mg	26,32
Celulosa microcristalina	73,64 mg	38,76

(Vivapur PH 112)		
Sílice hidratado coloidal (Aerosil 200)	2,00 mg	38,76
Almidón 1500 LM	61,34 mg	1,05
Talco	3,00 mg	32,29

Ejemplo 4

Contenido de cápsulas de 10 mg de miltefosina

Nombre	Contenido por 1 cápsula	%
Miltefosina	10,00 mg	8,33
Celulosa microcristalina (Vivapur PH 112)	58,36 mg	48,64
Sílice hidratado coloidal (Aerosil 200)	1,00 mg	0,83
Almidón 1500 LM	48,64 mg	40,53
Talco	2,00 mg	1,67

La invención no está restringida a las modalidades descritas en la descripción. Aunque es el mejor modo de llevar a cabo la invención para mantener la composición farmacéutica tan libre de lactosa como sea posible, muy pequeñas cantidades de lactosa pueden ser agregadas con pequeños efectos de deterioro. Después de todo, no más del 1% en peso, mejor no más del 0,5% en peso, siempre en relación con la composición total, y como lo mejor sin lactosa, se pueden mencionar como los límites con el fin de alcanzar los objetivos de la invención.

Información detallada relacionada con las figuras 1 a 4:

Figura 1:

1HPC 80/300/10

HPC 80/300/10, 2.6000 mg

Fig.1/Tab1

Integral	-355.21 mJ
Normalizado	-136.62 Jg ⁻¹
Irrupción	82,00° C
Altura de Pico	2,03 Wg [^]
Pico	97,49° C
Pico Extrapol.	95,42° C
Endset	101,28° C
Ancho de Pico	8,12° C
Límite Izquierdo	82,00° C
Límite Derecho	123,57° C
Límite Izquierdo b1	82,00 ° C
Límite Derecho b1	123,57 ° C
Índice de	
Calentamiento	10,00 ° C min ⁻¹
Tipo de Línea base	línea
Modo de Resultado	Temperatura de Muestra

Área Izquierda	58,79 %
Área Derecha	41,21%

Fig.1/Tab2

Integral	-117.83 mJ
Normalizado	-45.32 Jg ⁻¹
Irrupción	236,25° C
Altura de Pico	0,54 Wg ⁻¹
Pico	250,87° C
Pico Extrapol.	251,57° C
Endset	255,40° C
Ancho de Pico	11,87° C
Límite Izquierdo	220,15° C
Límite Derecho	258,04 ° C
Límite Izquierdo b1	220,15 ° C
Límite Derecho b1	258,04
Índice de	
Calentamiento	10,00 C min ⁻¹
Tipo de Línea base	línea
Modo de Resultado	Temperatura de Muestra
Área Izquierda	83,07 %
Área Derecha	16,93%

Fig.2:Fig.2/Text

Milt.:MKC1123:1 80/300/10, 20.12.2001 17:43:56

Milt.:MKC1123:1 80/300/10, 12.7000 mg

Fig.2/Tab 3

Integral	-6525.03 mJ
Normalizado	-51.34 Jg ⁻¹
Irrupción	97,19° C
Altura de Pico	11,22 m W
Pico	103,02° C
Pico Extrapol.	104,43° C
Endset	110,72° C
Ancho de Pico	9,06° C
Límite Izquierdo	89,22° C
Límite Derecho	124,80° C
Límite Izquierdo b1	89,22 ° C
Límite Derecho b1	124,80 ° C
Índice de	
Calentamiento	10,00 C min ⁻¹
Tipo de Línea base	línea
Modo de Resultado	Temperatura de Muestra
Área Izquierda	39,03 %

Área Derecha 60,97%

Fig.2/Tab 4

Integral	-256.58 mJ
Normalizado	-20.20 Jg ⁻¹
Irrupción	248,27° C
Altura de Pico	5,99 m W
Pico	255,11° C
Pico Extrapol.	255,05° C
Endset	259,27° C
Ancho de Pico	7,49° C
Límite Izquierdo	241,05° C
Límite Derecho	261,03° C
Límite Izquierdo b1	241,05° C
Limite Derecho b1	261,03 ° C
índice de	
Calentamiento	10,00 C min ⁻¹
Tipo de Línea base	línea
Modo de Resultado	Temperatura de Muestra
Área Izquierda	66,42 %
Área Derecha	33,58%

Fig.3**Fig.3 Text3**

Milt.: Lact (s.d) 3:1 80/300/10, 12.12.2001 15:52:14

Milt.: Lact (s.d) 3:1 80/300/10, 12.2000 mg

Fig.3/Tab5

Integral	-514.42 mJ
Normalizado	-42.17 Jg ⁻¹
Irrupción	93,47° C
Altura de Pico	8,36 m W
Pico	102,34° C
Pico Extrapol.	103,12° C
Endset	108,52° C
Ancho de Pico	9,08° C
Límite Izquierdo	86,13° C
Límite Derecho	119,34° C
Límite Izquierdo b1	86,13 ° C
Límite Derecho b1	119,34 ° C
índice de	
Calentamiento	10,00 C min ⁻¹
Tipo de Línea base	línea
Modo de Resultado	Temperatura de Muestra
Área Izquierda	52,43 %
Área Derecha	47,57%

Fig.3/Tabl6

Integral	-510.91 mJ
Normalizado	-41.88 Jg ⁻¹
Irrupción	144,43° C
Altura de Pico	9,56, m W
Pico	149,25° C
Pico Extrapol.	148,97° C
Endset	156,81° C
Ancho de Pico	7,23° C
Límite Izquierdo	130,01° C
Límite Derecho	168,28° C
Límite Izquierdo b1	130,01 ° C
Limite Derecho b1	168,28 ° C
índice de	
Calentamiento	10,00 Cmin ⁻¹
Tipo de Línea base	línea
Modo de Resultado	Temperatura de Muestra
Área Izquierda	47,12 %
Área Derecha	52,88 %

70

Fig.3/Tab7

Integral	-305.91 mJ
Normalizado	-25.07 Jg ⁻¹
Irrupción	209,84° C
Altura de Pico	4,38 m W
Pico	214,53° C
Pico Extrapol.	214,54° C
Endset	219,02° C
Ancho de Pico	5,52° C
Límite Izquierdo	199,64° C
Límite Derecho	242,19° C
Límite Izquierdo b1	199,64 ° C
Límite Derecho b1	242,19 ° C
Índice de	
Calentamiento	10,00 Cmin ⁻¹
Tipo de Línea base	línea
Modo de Resultado	Temperatura de Muestra
Área Izquierda	14,40 %
Área Derecha	85,60%

Fig.4Fig.4Text4

Milt.: Algodón 1500 3:1 80/300/10, 20.12.2001 16:33:13

Milt.: Algodón 1500 3:1 80/300/10, 13.8000 mg

Fig.4/Tab8

Integral	-489.96 mJ
Normalizado	-35.50 Jg ⁻¹
Irrupción	99,51° C
Altura de Pico	10,72 m W
Pico	104,19° C
Pico Extrapol.	104,32° C
Endset	109,39° C
Ancho de Pico	6,13° C
Límite Izquierdo	85,71° C
Límite Derecho	126,63° C
Límite Izquierdo b1	85,71 ° C
Limite Derecho b1	126,63 ° C
Índice de	
Calentamiento	10,00 C min ⁻¹
Tipo de Línea base	línea

Modo de Resultado	Temperatura de Muestra
Área Izquierda	46,23 %
Área Derecha	53,77%

Fig. 4/Tab9

Integral	-95.00 mJ
Normalizado	-6.88 Jg ⁻¹
Irrupción	245,43° C
Altura de Pico	2,13, m W
Pico	251,34° C
Pico Extrapol.	251,67° C
Endset	257,93° C
Ancho de Pico	7,79° C
Límite Izquierdo	242,38° C
Límite Derecho	261,08° C
Límite Izquierdo b1	242,38 ° C
Límite Derecho b1	261,08 ° C
Índice de	
Calentamiento	10,00 Cmin ⁻¹
Tipo de Línea base	línea
Modo de Resultado	Temperatura de Muestra
Área Izquierda	47,05 %
Área Derecha	52,95 %

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oral, que contiene derivados de fosfolípido y al menos un excipiente no reactivo (llenador) caracterizado por que este contiene no más del 1% en peso de lactosa.
2. Una composición farmacéutica oral estable como en la reivindicación 1, caracterizada por que esta contiene no más de 0,5% en peso de lactosa.
3. Una composición farmacéutica oral estable como en la reivindicación 1, caracterizada por que esta es esencialmente libre de lactosa.
4. Una composición farmacéutica oral estable como en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que los derivados de fosfolípido son alquilfosfocolinas.

5. Una composición farmacéutica oral estable como e cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la alquilfosfocolina es miltefosina.
6. Una composición farmacéutica oral estable como en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que esta contiene además excipientes desintegrantes, deslizantes y lubricantes.
7. Forma de dosis dura estable de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que contienen 5% a 85% de miltefosina y de acuerdo con esto 95% a 15% de excipientes aceptables, pero es esencialmente libre de lactosa.
8. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 5, e la cual los excipientes no son giroscópicos o un poco contenido de humedad.

9. Composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que esta contiene celulosa cristalina o almidón 1500 ML.

RESUMEN**Derivados de Fosfolípido**

La presente invención se relaciona con formulaciones farmacéuticas estables o derivados de fosfolípido. Las composiciones son no hidroscópicas y estables y fácilmente elaboradas, por que son libres de lactosa o al menos no contienen más lactosa que el 15 en peso.

! !
FD



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Jalisco, México

77

Expediente No		04118276	No de Folia
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	1	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

curc final

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04110276 00000000

Folios: 78

Fecha (MM): 2004-11-24 16:58:03

Transite : 011 PCT-PATENT 379 FREE INCI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS COLACIONES

REF : 89-76989-2

RECIBO OFICIAL DE CASH : 04 - 87,245

FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2004

******* CONSIDERATION *******

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAG	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32758694	08/11/2024	55,446,000.00

***** C O N C E P T *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-C1	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. _____

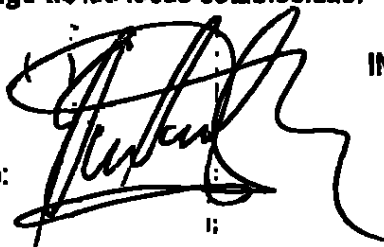
Qdo 14504-841-001-6

79

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION		
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
Descripción de la invención.	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:



Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04118276 00000000

Folios: 76

Fecha (HH): 2004-11-24 16:58:03

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

82
80

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)
RUDOLF PERL.

Oficio N° **11324**

ASUNTO:

Radicación N°	04-118276
Solicitud internacional	PCT/IB02/02786
Fecha inicio fase nacional	26/11/2004
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:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
17 de Dic. 2004.

202044