

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Organización y
Digitalización CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09 - 2751

PCT

INVENTARIO

21 EXPEDIENTE No. _____

54 TÍTULO _____
NUEVAS INDICACIONES PARA LOS INHIBIDORES DIRECTOS
DE LA TROMBINA EN EL CAMPO CARDIOVASCULAR

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71 SOLICITANTE _____
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO _____
INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74 APODERADO _____
EMILIO FERRERO
C C 438 019 de Usaquén

12 BOGOTÁ, D C , _____



PETITORIO



FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE			
☒ Patente de Invencion		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capitulo I		☐ Capitulo II	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania Direccion Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Alemania Domicilio Ingelheim am Rhein Alemania		IDENTIFICACION C C ☐ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Numero _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre EMILIO FERRERO Direccion Carrera 4ª No 72 35 Telefono 347 36 11 Fax 211 86 50 E mail clientes@cavelier.com Domicilio Bogota Colombia		IDENTIFICACION C C ☒ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Numero <u>438 019</u> T P <u>31 929</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1 Andreas CLEMENS Nibelungenstrasse 6 65187 Wiesbaden Alemania 2 Paul A REILLY 900 Ridgebury Road P O Box 368 Ridgefield Connecticut 06877 Estados Unidos de America 3 Bernd PLOHMANN Siedlungstrasse 67 88433 Schemmerhofen Alemania		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No <u>PCT/EP2007/057255</u> Fecha <u>13 de julio de 2007</u> Publicacion Internacional No <u>WO 2008/009638 A2</u> Fecha <u>24 de enero de 2008</u>			
6 Titulo (54) <u>NUEVAS INDICACIONES PARA LOS INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA EN EL CAMPO CARDIOVASCULAR</u>			
7 Clasificacion Internacional (51) <u>A61K 031/397</u>			
8 Prioridad	(33) Pais de Origen	(32) Fecha	(31) Numero de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>EP</u> <u>EP</u>	<u>17 de julio de de 2006</u> <u>15 de febrero de 2007</u>	<u>06117341 5</u> <u>07102512 6</u>
9 Comprobante de pago No <u>09-3,060 y 09-3,137</u> Fecha <u>14 de enero de 2009</u> Comprobante de pago No <u>08-93,587</u> Fecha <u>1 de diciembre de 2008</u>			

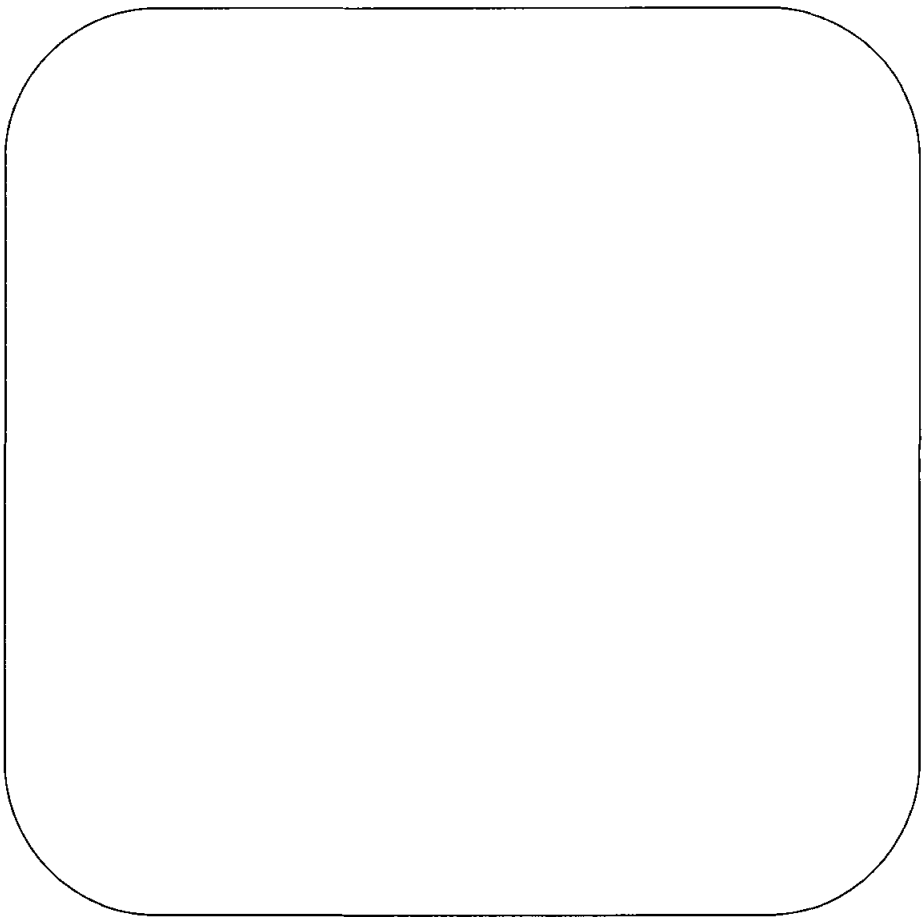
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentacion de la solicitud por \$ 540 000 oo
- ☒ Comprobante de pago por concepto de 17 reivindicaciones adicionales a la decimo quinta reivindicacion por \$425 000 oo
- ☒ Documento que acredita la existencia y representacion legal cuando el solicitante sea persona juridica
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☒ Documento de cesion del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen descripcion reivindicaciones dibujos)
- ☒ Traduccion de la solicitud internacional al castellano (Resumen descripcion reivindicaciones dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ Traduccion del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorizacion de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indigenas
- ☐ De ser el caso certificado de deposito del material biologico
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso informacion sobre otras solicitudes de patente o titulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionadas parcial o totalmente con la invencion de esta solicitud
- ☒ Otros VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

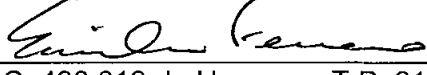
FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesion de la patente

NOMBRE EMILIO FERRERO

FIRMA 

C C 438 019 de Usaquen T P 31 929

266 JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

- 1 ☒ Publicacion Internacional WO 2008/009638 A2

Descripcion

Paginas 24 en el idioma original

Paginas 19 en español

Reivindicaciones Numero (s) 32

Figuras Numero (s)

- 2 ☒ **Forma PCT/ISA/210** Informe de Busqueda Internacional

- 3 ☒ Extracto de publicacion

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
MUNICH

Nr 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

Que el Dr Hanns Paul Tutenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Mainz

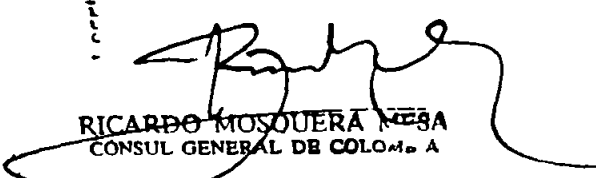
Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER

quien (es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior

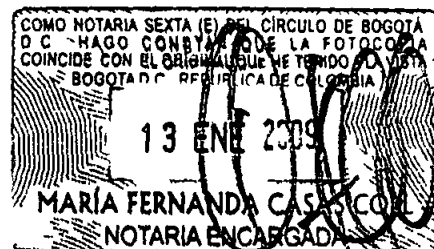
Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA A

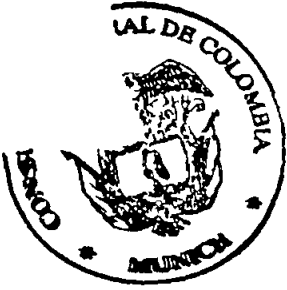


Derechos para la Nación US \$ 6 -
Fondo Rotatorio US \$ 100 -
Tasa consular US \$ 1 x DM 1 60 = DM 1 69 60

PAGADO

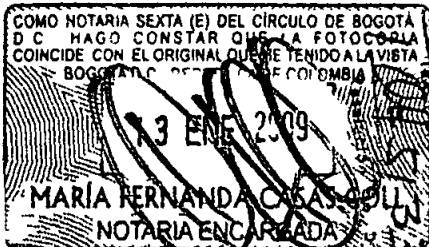


BOGOTÁ D.C. 1999



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
BOGOTÁ D.C.

JOSE ASUA
ESPON ABOGADO DEL TEXTO
HABE EN - 4 A 11 44
E D - GALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



CUZ AI

1027

For patents utility models, industrial design
trademarks commercial names trade emblem
slogans

Para patentes, modelos de utilidad, diseño
industriales, marcas de fábrica nombre
comerciales, enseñas, lemas comerciales

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

925'
0569

I (we) the undersigned /Yo (nosotros) abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of/ domiciliado (s) en **D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY**

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

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

In due compliance with the terms of paragraph 1st of article 54 of the Commercial Code do hereby appoint GERMAN CAVELIER tpa 832 GONZALO PERDOMO, tpa 831 EMILIO FERRERO tpa 31929 and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ tpa 23555, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35 Bogotá Colombia the first as principal and the others as alternates in the order of their appointment as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one or when the third is to replace the first or second alternates in their turn or both of them second. In such cases the principal representative or the first or second alternates in their turn or both of them shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative or of the first or second alternate in their turn ceases the representation can be taken again in their sequence by the principal the first or second alternate depending on case and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first second or third alternates in their turn shall end at such time.

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

Given and signed this / Dado y firmado hoy

**BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH**

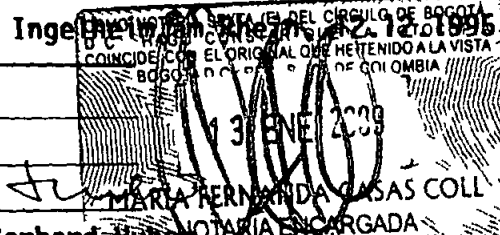
In/en

Dr. Dieter Laudien

Sigra

Dr. Gerhard Huber

Firma



LEGALIZATION

El Seno Consul de Colombia debe expedir un certificado consular sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder (2) que esta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Consul las pruebas que acreditan esos hechos (1) (2) y (3)

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a consular certificate on (1), the legal existence of the company which grants Power of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3)



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA Según los artículos 65 del C de P.C. y 480 del C de C si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante

6

use a consular certificate in (1)
a company which grants
it to be in actual exercise of the
that the persons who exercise the
to do so. To this effect please
note the above facts (1) (2)

UR. Nr. 2659 / 95 V

Vorseitige vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren

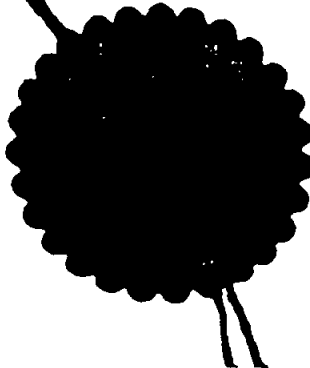
- 1 Dr. Dieter Laudien Dipl. Chemiker wohnhaft in 55127 Mainz
- 2 Dr. Gerhard Huber Rechtsanwalt wohnhaft in 55411 Bingen

mir bekannt

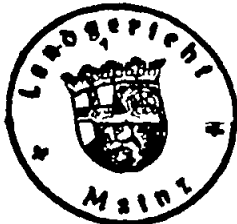
beglaubige ich hiermit

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind

Ingelheim am Rhein den 12. Dezember 1995/hün



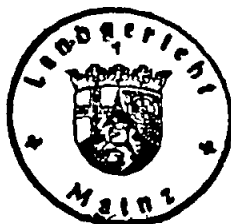
[Signature]
Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -

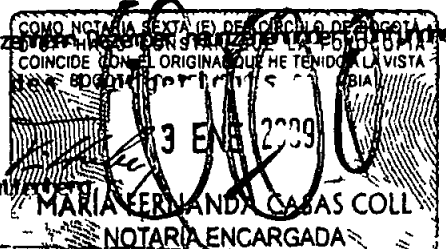
Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des bedruckten Dienst - ~~sieges~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befähigt war.

Kostenberechnung
Gebühr für Legalisation
(Wert DM 500,-)
JVKostO v. 26.7.1987
BGBl. I S. 881
DM 20,-
13. DEZ. 1995
Mainz, den



Mainz den dreizehnten Dezember 1995
Der Präsident

[Signature]
Dr. Hans-Paul Tinn



7

TRADUCCION OFICIAL No 5177

es un documento escrito en Alemán el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente -

A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER tpa 832, JONZALO PERDOMO, tpa 831, EMILIO FERRERO tpa, 71929 y LUZ CLEMENCIA DE FAEZ tpa 27555 domiciliados en la Carrera 4 No 72-35 Bogotá Colombia por la ROEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein RFA a través de sus representantes los Srs Dr Dieter Laudien y Dr Gerhard Huber)

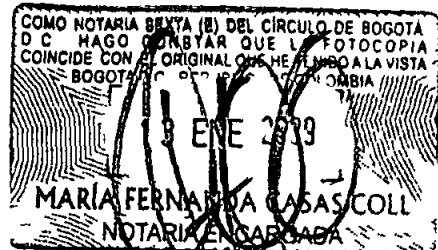
Legalización

Protocolo notarial No 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas anteriores puestas ante mí por los señores

- 1 Dr Dieter Laudien, Dipl Chim domiciliado en 55127 Mainz,
- 2 Dr Gerhard Huber abogado domiciliado en 55411 Rindgen

a quienes conozco en persona



8

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH domiciliada en Ingelheim am Rhein está inscrita bajo el No HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad

Ingelheim am Rhein 17 de diciembre de 1995/hun

Fdo. firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos

noventa y cinco



4

337ATNA2 37 00A29A7M3 0TX32 01RATON OM03
30 /M/13 /J 3HO RAT2MO3 03AH AT030R 30
El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tutenberg)

Costas

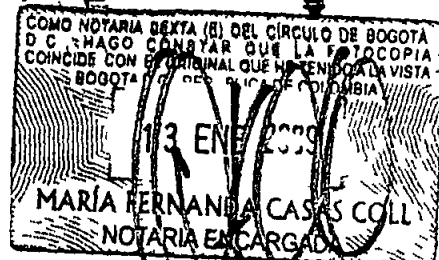
Derechos de legalización
(Valor DM 5 000,-)
JVKostO del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial I Pag 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo firma ilegible
Inspector

EN ESPAÑOL La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No de 10 de
diciembre de 1995 y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No 051606 del 4 de enero de
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106.--

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

Santafé de Bogotá 6 de enero de 1996

LUZ ARRIAGA DE HERREN
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL



COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

[Signature]

C C
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.



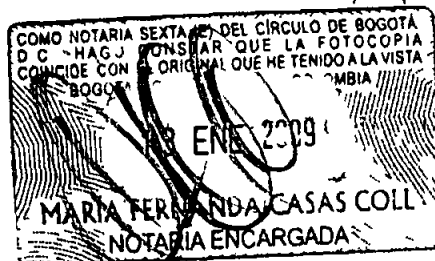
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL VERO

09 ENE 1996 A-11 33

JEFE DE LIBERTIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

[Signature]
1996
COPIA
GOTEMED
LAS FUENTES



TELEFAX (57) (1) 2 9850
TELEX 45479 CAVÉ CO
23174073 9 CAVÉ IIC

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª No 72 35
BOGOTÁ R COLOMBIA

COPEE ELECTRONICO MUNDIAL CAVE
TELEFONO (57) (1) 2120100
CARLOS CAVELEYES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E S D

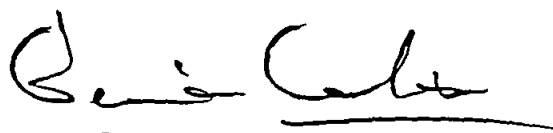
Poderdante BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el 12-12-95

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No 31 929, con todas las facultades que me fueron conferidas

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T P A No 832

C C No 2 877 924 de Bogota

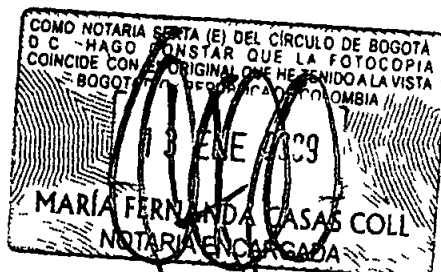
Acepto



EMILIO FERRERO

T P A No 31 929

C C No 438 019 de Usaquen



2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C. 11 ENE 1996

Ante M. PABLO MENDEZ BARAJAS

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ

Compareció(eron) [Firma]

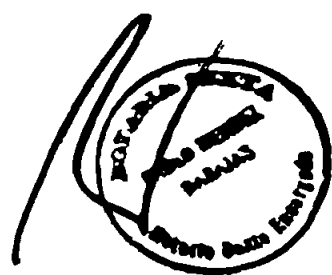
quien(es) exhibió(ron) a(s) 28779128
438019

y la(s) Libreta(s) filiata(s) [Firma]

domiciliado(s) en Bogotá y declararon que la(s) firma(s) que
aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto
En constancia se firma esta Diligencia

[Firma]

[Firma]



4380

Case 1:2016 CO 1

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N 72 35
BOGOTA 8 - COLOMBIA

374

CESION

Yo (nosotros) abajo firmado (s)

- (1) **Andreas CLEMENS**
(2) **Paul A REILLY**
(3) **Bernd PLOHMANN**

domiciliado(s) en

- (1) **Nibelungenstrasse 6, 65187 Wiesbaden, Alemania**
(2) **900 Ridgebury Road, P O Box 368, Ridgefield, CT 06877, USA**
(3) **Siedlungstrasse 67, 88433 Schemmerhofen, Alemania**

aro(amos) bajo juramento ser unico(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención *nuevas indicaciones para inhibidores directos de la TROMBINA en el CAMPO CARDIOVASCULAR*

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

**BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH**

constituida y existente de conformidad con las leyes de **Alemania**

domiciliada en **Binger Strasse 173**

**55216 Ingelheim am Rhein
Alemania**

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this 11-26 08
en/in _____
por/by **Andreas CLEMENS**

Firma/Signature _____

ASSIGNMENT

I (we) the undersigned

- (1) **Andreas CLEMENS**
(2) **Paul A REILLY**
(3) **Bernd PLOHMANN**

of

- (1) **Nibelungenstrasse 6, 65187 Wiesbaden, Germany**
(2) **900 Ridgebury Road, P O Box 368, Ridgefield, CT 06877, USA**
(3) **Siedlungstrasse 67, 88433 Schemmerhofen, Germany**

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

"NEW INDICATIONS FOR DIRECT THROMBIN INHIBITORS IN THE CARDIOVASCULAR FIELD"

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

**BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH**

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of **Germany**

domiciled in **Binger Strasse 173**

**55216 Ingelheim am Rhein
Germany**

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

UR Nr 1106/2008H

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ dias del mes de _____
de 200 ____ Ante mi Notario Publico de _____

compareció(eron) personalmente _____

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

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this 26th day of November

200 8 before me a Notary Public of
Ingelheim am Rhein

personally appeared Mr Andreas Clemens-----

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

NOTARIO PUBLICO-NOTARY PUBLIC

APOSTILLE

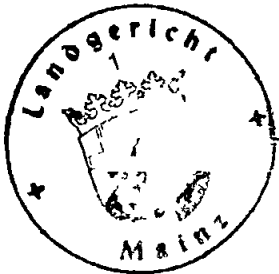
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Certified

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

4380



Kostenrechnung

Gebühr für die Erteilung
der Legalisation

Wert 20 000 00 €

JVKostO v 26 7 1957

i V m § 45 KostO

Gebühr 18 00 €

Mainz 01 12 08

Heppes
Heppes Schwarz

Amtsinspektorn

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2 ist unterschrieben von Horst Heintskill

3 in ihrer Eigenschaft als Notar

4 sie ist versehen mit dem Horst Heintskill Notar in Ingelheim
Siegel/Stempel am Rhein

Bestatigt

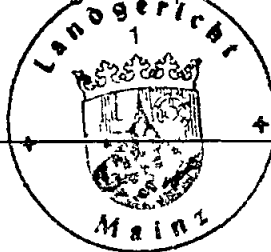
5 in Mainz 6 am 01 12 2008

7 durch den Präsidenten des Landgerichts

8 unter Nr 1986/2008

9 Siegel/Stempel

10 Unterschrift

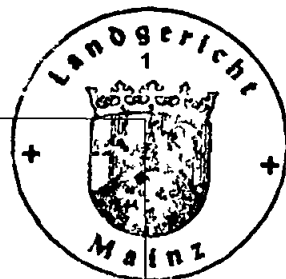


Willi Kestel
Willi Kestel

14

La presente traduccion oficial No 0001/09 fue elaborada por Hernando Torres Barrera Traductor e Interprete Oficial segun Resolucion 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho

A continuacion se traduce una apostilla en aleman que acompaña al Protocolo Notarial No 1106/2008H en idioma ingles en un DOCUMENTO DE CESIÓN



APOSTILLA
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1	Pais	Republica Federal de Alemania
Este documento publico		
2	esta firmado por	Horst Heintskill
3	en su calidad del	Notario
4	lleva el sello de	Horst Heintskill, notario en Ingelheim am Rhein
Certificado		
5	en	Maguncia
6	el 1 de diciembre de 2008	
7	por el	Presidente del Tribunal Regional
8	bajo el No	1986/2008
9	Sello/timbre	
10	Firma	(Willi Kestel)

2009 ENE - b
 JEFE DE LEGALIZACIONES
 BOGOTA D C
 858724
 RESPONSABLE DEL TEXTO

Cuenta de gastos

Tasa por impartir la legalización
 Valor 20 000 00 €
 JVKostO¹ del 26 07 1957
 en conexión con § 45 KostO²
 Tasa 18 00 €

Maguncia 01 12 08

Heppes Schwarz
 Heppes Schwarz

Funcionaria de justicia



SELLO TRIBUNAL REGIONAL * MAGUNCIA *

Bogota D C 2 de enero de 2009

¹ JVKostO = Reglamento de gastos de administración de justicia

² KostO = Reglamento de gastos notariales

Hernando Torres Barrera
HERNANDO TORRES BARRERA
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 RES. No 1305 MINJUSTICIA 1998

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N 72 35
BOGOTA 8 - COLOMBIA

374

CESION

Yo (nosotros) abajo firmado (s)

(1) **Andreas CLEMENS**

(2) **Paul A REILLY**

(3) **Bernd PLOHMANN**

domiciliado(s) en

(1) **Nibelungenstrasse 6 65187 Wiesbaden
Alemania**

(2) **900 Ridgebury Road, P O Box 368,
Ridgefield, CT 06877, USA**

(3) **Siedlungstrasse 67, 88433
Schemmerhofen Alemania**

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

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

BOEHRINGER INGELHEIM

INTERNATIONAL GMBH

constituida y existente de conformidad con las leyes de
Alemania

domiciliada en **Binger Strasse 173**

55216 Ingelheim am Rhein

Alemania

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

ASSIGNMENT

I (we) the undersigned

(1) **Andreas CLEMENS**

(2) **Paul A REILLY**

(3) **Bernd PLOHMANN**

of

(1) **Nibelungenstrasse 6 65187 Wiesbaden
Germany**

(2) **900 Ridgebury Road, P O Box 368,
Ridgefield, CT 06877, USA**

(3) **Siedlungstrasse 67, 88433
Schemmerhofen, Germany**

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

**"NEW INDICATIONS FOR DIRECT THROMBIN
INHIBITORS IN THE CARDIOVASCULAR FIELD**

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

BOEHRINGER INGELHEIM

INTERNATIONAL GMBH

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

domiciled in **Binger Strasse 173**

55216 Ingelheim am Rhein

Germany

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



Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in _____

por/by **Andreas CLEMENS**

Firma/Signature _____

Dado y firmado hoy/Given and signed this Nov 4 2008
en/in B1 Ridgefield CT

por/by **Paul A REILLY**

Firma/Signature Paul A Reilly

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in _____

por/by **Bernd PLOHMANN**

Firma/Signature _____

4279
17

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Country The United States of America

THIS PUBLIC DOCUMENT

2 has been signed by **LISA A TATROE**

3 acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC**

4 in the State of Connecticut for the term of **July 1, 2005 to June 30, 2010**

CERTIFIED

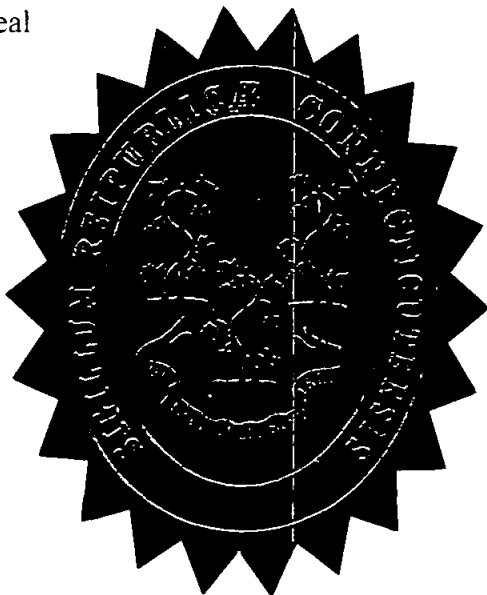
5 at Hartford, Connecticut

6 on **November 7, 2008**

7 by **SUSAN BYSIEWICZ** Secretary of the State of Connecticut

8 Number **2008-15276**

9 Seal



10 Signature

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Susan Bysiewicz", written over a horizontal line.

Secretary of the State

CERTIFICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ dias del mes de _____
de 200 _____ Ante mi Notario Publico de _____

comparecio(eron)
personalmente _____

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

NOTARIO PUBLICO NOTARY
PUBLIC

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this 4th day of November
2008 _____ before me a Notary Public of _____

The State of Connecticut

personally Paul A Reilly
appeared _____

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

Lisa A Tatroe

LISA A TATROE
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION EXPIRES JUNE 30 2010

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Certified

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

19

TRADUCCION OFICIAL NO 1099/2008 -

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL POR RESOLUCION NO 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA DE FECHA 6 DE SEPTIEMBRE 1972

CESION

NOSOTROS ABAJO FIRMANTES

- 1 ANDREAS CLEMENS
- 2 PAUL A REILLY
- 3 BERND PLOHMANN

Domiciliados en

- 1 Nibelungenstrasse 6 65187 Wiesbaden Alemania
- 2 900 Ridgebury Road P O Box 368 Ridgefield CT 06877 Estados Unidos
- 3 Siedlungstrasse 67 88433 Schemmerhofen Alemania
- 4

Declaramos bajo juramento ser los unicos y verdaderos inventores de la invencion
**"NUEVOS INDICADORES PARA INHIBIDORES TROMBINOS DIRECTOS EN
EL AREA CARDIOVASCULAR"**

Declaramos asi mismo que cedemos y transferimos sin limitacion a favor de

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

una Sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes de ALEMANIA
domiciliada en Binger Strasse 173 55216 Ingelheim Alemania

todos los derechos inherentes a dicha invencion y que la citada compañía queda
facultada para solicitar en su nombre la patente de invencion correspondiente en
la Republica de Colombia

Dado y firmado el 4 de Noviembre de 2008

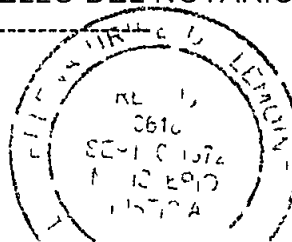
En B/ RIDGEFIELD C T ESTADOS UNIDOS

FIRMADO PAUL A REILLY

CERTIFICACION NOTARIAL (INDIVIDUAL)

A LOS 4 DIAS DEL ME DE NOVIEMBRE DE 2008 ANTE MI NOTARIO PUBLICO
EN Y PARA EL ESTADO DE CONNECTICUT COMPARECIO
PERSONALMENTE **PAUL A REILLY**, A QUIEN DOY FE DE CONOCER Y ME
CONSTA QUE ES LA PERSONA FIRMANTE DEL DOCUMENTO QUE
PRECEDE Y QUIEN TIENE CAPACIDAD LEGAL PARA OTORGARLO

FIRMADO LISA A TATROE NOTARIO PUBLICO CON COMISION HASTA EL
30 DE JUNIO DE 2010 HAY SELLO DEL NOTARIO



TRADUCCION OFICIAL NO 1099/2008 -

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1 PAIS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

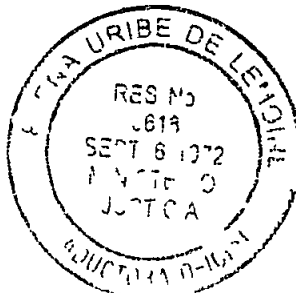
2 HA SIDO FIRMADO POR **LISA A TATROE**
3 ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE NOTARIO PUBLICO
4 EN EL ESTADO DE CONNECTICUT PARA UN TERMINO DEL 1° DE
JULIO DE 2005 A 30 DE JUNIO DE 2010

CERTIFICADO

5 EN HARTFORD CONNECTICUT
6 EL 7 DE NOVIEMBRE DE 2008
7 POR **SUSAN BYSIEWICZ** SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE
CONNECTICUT
8 BAJO EL NO **2008-15276**
9 SELLO ESTADO DE CONNECTICUT
10 FIRMADO ILEGIBLE

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lencastre



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

REPOSICION
DEL TEXTO

2008 DIC 18 A 8 58

854655

msl
JEFE DELEGACION
BOGOTA DC

Helene Ochoa
JEFE DELEGACION
BOGOTA DC

RECOPILACION

8261495

CESION

Yo (nosotros) abajo firmado (s)

(1) **Andreas CLEMENS**

(2) **Paul A REILLY**

(3) **Bernd PLOHMANN**

domiciliado(s) en

(1) **Nibelungenstrasse 6, 65187 Wiesbaden, Alemania**

(2) **900 Ridgebury Road, P O Box 368, Ridgefield, CT 06877, USA**

(3) **Siedlungstrasse 67, 88433 Schemmerhofen, Alemania**

aro(amos) bajo juramento ser unico(s) y verdadero(s)
inventor(es)
de la invencion

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

BOEHRINGER INGELHEIM

INTERNATIONAL GMBH

constituida y existente de conformidad con las leyes de
Alemania

domiciliada en **Binger Strasse 173,**
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this
en/in

por/by **Andreas CLEMENS**

Firma/Signature

ASSIGNMENT

I (we) the undersigned

(1) **Andreas CLEMENS**

(2) **Paul A REILLY**

(3) **Bernd PLOHMANN**

of

(1) **Nibelungenstrasse 6, 65187 Wiesbaden, Germany**

(2) **900 Ridgebury Road, P O Box 368, Ridgefield, CT 06877, USA**

(3) **Siedlungstrasse 67, 88433 Schemmerhofen, Germany**

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

**"NEW INDICATIONS FOR DIRECT THROMBIN
INHIBITORS IN THE CARDIOVASCULAR FIELD"**

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

BOEHRINGER INGELHEIM

INTERNATIONAL GMBH

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

domiciled in **Binger Strasse 173**
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

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

CERTIFICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ dias del mes de _____
00 ____ Ante mi Notario Publico de _____

compareció(eron) personalmente _____

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

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

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

personally appeared _____

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

NOTARIO PUBLICO-NOTARY PUBLIC

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Certified

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



Urkundenrolle 1 UR 551 / 2008

Notariat 1 Biberach a d Riß* Tel 07351/180310 Fax 07351/180366

1 UZ 593 / 2008

Notarielle Beglaubigung

Vorstehende vor mir vollzogene Unterschrift von

Herrn Dr. Bernd Plohm

geboren am 22.03.1967

wohnhaft in 88447 Warthausen-Oberhofen Dachsweg 4

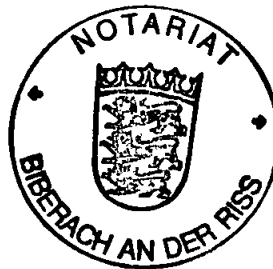
- ausgewiesen durch Personalausweis -

beglaubige ich hiermit öffentlich

Biberach a d Riß den 19.11.2008

Notar

(Groß)



§§ KostO	Gegenstand	Geschäftswert	Betrag
§§ 45 I, 141 KostO	Unterschriftsbeglaubigung	50 000,00 €	33,00 €
§§ 68 I, 141 KostO	Auswärtsgebühr	50 000,00 €	30,00 €
§ 137 Ziff 15 KostO	Auslagen		33,00 €
	Umsatzsteuer 19,00% aus	63,00 €	11,97 €
Summe			107,97 €

Rechnungs Nr 103262

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1 Land Bundesrepublik Deutschland
- Diese öffentliche Urkunde
- 2 ist unterschrieben von *Notar Groß*
- 3 in seiner/ihrer Eigenschaft als *öffentlicher Notar*
- 4 sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des *Notariats Biberach*
- 5 in Ravensburg
- 7 durch die Präsidentin des Landgerichts
- 8 unter Nr 910a *607/08*
- 9 Siegel/Stempel
- 10 Unterschrift *Horz*

Bestätigt

6 am 24.11.2008



La presente traduccion oficial No 0227/08 fue elaborada por Hernando Torres Barrera Traductor e Interprete Oficial segun Resolucion 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho

A continuacion se traduce una certificacion notarial y una apostilla en aleman que acompañan un DOCUMENTO DE CESION



Protocolo notarial 1 UR 551 / 2008
Notaria 1 Biberach a d Riß Tel 07351/180310 Fax 07351/180366

1 UZ 593 / 2008

Certificación Notarial

Por el presente certifico publicamente la autenticidad de la firma que antecede

del señor Dr Bernd Plohmann
nacido el 22 03 1967
residente en 88447 Warthausen-Oberhofen Dachsweg 4

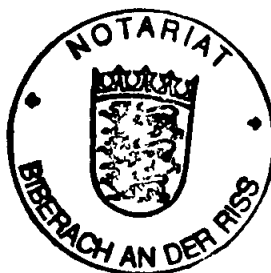
– identificado con documento de identificacion personal –

puesta en mi presencia

Biberach a d Riß 19 11 2008

Notario

(Gros)



SELLO NOTARIA BIBERACH * BIBERACH AN DER RISS *

§§ KostO ¹	Concepto	Valor transacción	Importe
§§ 45 I 141 KostO	Autenticación de firmas	50 000 00 €	33 00 €
§§ 58 I 141 KostO	Tasa externa	50 000 00 €	30 00 €
§ 137 Numeral 15 KostO	Gastos desembolsados		33 00 €
	IVA 19 00% sobre	63 00 €	11 97 €
Total			107 97 €
Factura No	103262		

¹ Reglamento de gastos notariales

HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES No 1305 MINJUSTICIA 1998

25

APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

- 1 Pais Republica Federal de Alemania
- Este documento publico
- 2 esta firmado por
- el Notario Groß**
- 3 en su calidad de
- notario publico**
- 4 lleva el sello de
- la notaria de Biberach**

Certificado

- 5 en Ravensburg
- 6 el 24 de noviembre de 2008
- 7 por la Presidenta del Tribunal Regional
- 8 bajo el No 910a- 6Q7/08
- 9 Sello/timbre
- 10 Firma



Horz

Horz

SELLO TRIBUNAL REGIONAL DE RAVENSBURG

Bogota D C 16 de diciembre de 2008

Hernando Torres Barrera
HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES No. 1305 MINJUSTICIA 1998

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NOTA
RESPONSABLE
DEL TEXTO

2008 DIC 18 A 8 58

854653

me
JEFE DE LEGALIZACION
BOGOTA D C

Kanaryas
JEFE DE OFICINA
DE LEGALIZACION
BOGOTA D C
A. FUNCIONES INDICADAS

RECIBIDO

8261495

27

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 January 2008 (24 01 2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/009638 A2

(51) International Patent Classification

A61K 31/397 (2006 01) A61P 9/04 (2006 01)
A61K 31/4184 (2006 01) A61P 9/10 (2006 01)
A61K 31/4439 (2006 01) A61P 9/12 (2006 01)
A61K 31/4709 (2006 01) A61P 9/14 (2006 01)
A61K 38/58 (2006 01) A61P 43/00 (2006 01)
A61P 7/02 (2006 01)

368 Ridgefield CT 06877 (US) PI OHMANN Bernd
[DE/DE] Sicdlungstr 67 88433 Schammerhofen (DE)

(74) Agents: HAMMANN ET AL Dr Heinz et al Binger
Str 173 55216 Ingelheim am Rhein (DE)

(21) International Application Number

PCT/EP2007/057255

(22) International Filing Date 13 July 2007 (13 07 2007)

(25) Filing Language

English

(26) Publication Language

English

(81) Designated States (unless otherwise indicated for every
kind of national protection available) AL AG AL AM
AI AU AZ BA BB BG BI BR BW BY BZ CA CH
CN CO CR CU CZ DE DK DM DO DZ EC EF FC
FS FI GB GD GI GH GM GT HN HR HU ID IL
IN IS JP KE KG KM KN KP KR KZ LA LC LK
LR LS LT LU LY MA MD ME MG MK MN MW
MX MY MZ NA NG NI NO NZ OM PG PH PI
PT RO RS RU SC SD SE SG SK SL SM SV SY
TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN ZA
ZM ZW

(30) Priority Data

06117341 5 17 July 2006 (17 07 2006) EP
07102512 6 15 February 2007 (15 02 2007) EP

(71) Applicant (for all designated States except DE US)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH [DE/DE] Binger Str 173 55216 Ingelheim am
Rhein (DE)

(84) Designated States (unless otherwise indicated for every
kind of regional protection available) ARIPO (BW GH
GM KE LS MW MZ NA SD SL SZ TZ UG ZM
ZW) Eurasian (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM)
European (AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI
FR GB GR HU IE IS IT LI LU LV MC MI NL
PT RO SE SI SK TR) OAPI (BF BJ CF CG CI CM
GA GN GQ GW MI MR NE SN TD TG)

(71) Applicant (for DE only) BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO KG [DE/DE] Binger Str 173
55216 Ingelheim am Rhein (DE)

Published

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

(72) Inventors and

(75) Inventors/Applicants (for US only) CLEMENS An
dreas [DL/DL] Nibelungenstr 6 65187 Wiesbaden (DL)
REILLY Paul A [CA/US] 900 Ridgebury Road PO Box

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

(54) Title NEW INDICATIONS FOR DIRECT THROMBIN INHIBITORS IN THE CARDIOVASCULAR FIELD

(57) Abstract The invention relates to new indications for direct thrombin inhibitors such as dabigatran etexilate in the cardiovas
cular field

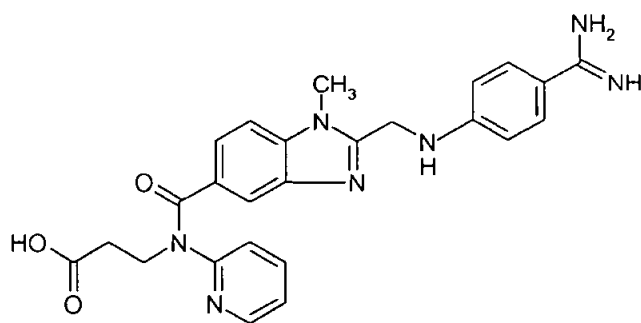
WO 2008/009638 A2

New indications for direct thrombin inhibitors in the cardiovascular field

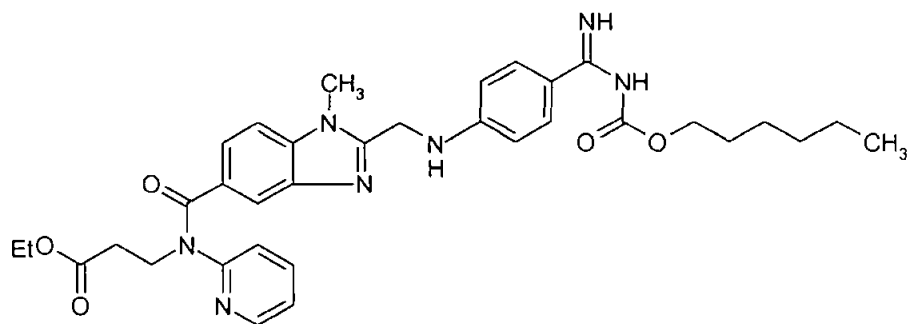
The present invention relates to novel indications for direct thrombin inhibitors
5 (DTI) processes for preparing pharmaceutical compositions for treating said diseases and methods of treating them

Direct thrombin inhibitors according to the invention include

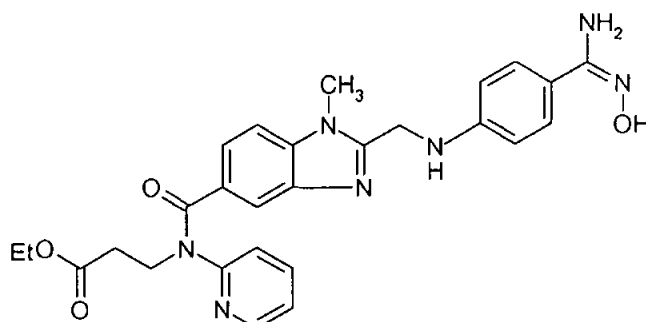
- 10 (1) 1 methyl-2-(4-amidinophenylaminomethyl) benzimidazol-5-yl-carboxylic acid-(*N* 2 pyridyl *N* 2 hydroxycarbonyl ethyl)-amide known as dabigatran having the structure



- 15 (2) ethyl 3-[(2-[[4-(hexyloxycarbonylamino imino-methyl)-phenylamino] methyl]-1 methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonyl) pyridin-2 yl amino] propionate known as dabigatran etexilate having the following structure



- (3) 1-methyl 2 [4 (N-hydroxyamidino) phenylaminomethyl] benzimidazol-5-yl-carboxylic acid (N-2-pyridyl-N 2 ethoxycarbonylethyl) amide having the structure



- 5
 (4) melagatran (inogatran)
 (5) ximelagatran
 (6) hirudin
 (7) hirolog and
 10 (8) argatroban

optionally in the form of tautomers racemates enantiomers diastereomers pharmacologically acceptable acid addition salts solvates hydrates or prodrugs thereof

- 15 Preferred direct thrombin inhibitors are dabigatran dabigatran etexilate and 1 methyl 2 [4-(N-hydroxyamidino)-phenylaminomethyl]-benzimidazol-5 yl-carboxylic acid (N 2 pyridyl-N-2-ethoxycarbonylethyl)-amide and the tautomers racemates enantiomers diastereomers pharmacologically acceptable acid
 20 addition salts solvates hydrates and prodrugs thereof

More preferred are dabigatran and dabigatran etexilate and the tautomers racemates enantiomers diastereomers pharmacologically acceptable acid addition salts solvates hydrates and prodrugs thereof

- 25 Most preferred is dabigatran etexilate and the tautomers racemates enantiomers diastereomers pharmacologically acceptable acid addition salts

3

solvates hydrates and prodrugs thereof particularly its acid addition salt with methanesulfonic acid

All active components should be used in effective amounts

5

The active compounds (1) to (3) are disclosed in the prior art e.g. in WO 98/37075 and WO 04/014894. The acid addition salt of dabigatran etexilate with methanesulfonic acid is described in WO 03/074056. Additional salts of dabigatran etexilate are mentioned in the experimental part. Specific polymorphs and a hemihydrate of acid addition salt of dabigatran etexilate with methanesulfonic acid is described in WO 2005/028468. Examples for pharmaceutical composition containing dabigatran etexilate are disclosed in WO 03/074056, WO 2005/018615 and WO 2005/023249.

15 Prodrugs of the drugs mentioned above are such derivatives containing one or more groups capable of being cleaved in vivo, particularly a group which can be converted in-vivo into a carboxy group or/and a group capable of being cleaved in vivo from an imino or amino group. Compounds containing two groups capable of being cleaved in vivo are so called double prodrugs. Groups which can be converted in-vivo into a carboxy group and groups capable of being cleaved in vivo from an imino or amino group are disclosed e.g. in WO 98/37075 being herewith incorporated by reference, as well as in other WO publications cited hereinbefore in connection with specific antithrombotics.

25 It is understood that the direct thrombin inhibitor according to the invention may be used in a form selected from tautomers, optical isomers, enantiomers, racemates, diastereomers, pharmacologically acceptable acid addition salts, solvates or hydrates, as far as such forms exist, depending on the individual compound. If multiple enantiomers exist, the use in form of a substantially pure enantiomer is preferred.

30

Pharmacological acceptable acid addition salts of the direct thrombin inhibitors listed above comprise salts selected from the group consisting of the hydro

4

chloride hydrobromide hydroiodide hydrosulphate hydrophosphate hydro-
methanesulphonate hydronitrate hydromaleate hydroacetate hydrobenzoate
hydrocitrate hydrofumarate hydrotartrate hydrolactate hydrooxalate hydro
succinate hydrobenzoate and hydro p-toluolsulphonate preferably hydro
5 chloride hydrobromide hydrosulphate hydrophosphate hydromaleate hydro
fumarate and hydromethansulphonate Some of the direct thrombin inhibitors
may add more than one equivalent acid e.g. two equivalents The salts of
hydrochloric acid methanesulfonic acid maleic acid benzoic acid and acetic
acid are especially preferred

10

A preferred embodiment are the salts of dabigatran etexilate with hydrochloric
acid- maleic acid tartaric acid salicylic acid citric acid methanesulfonic acid and
malonic acid the enantiomers mixtures and hydrates thereof Particularly pre-
ferred are tartaric acid salicylic acid methanesulfonic acid and citric acid as well
15 as the enantiomers mixtures and hydrates thereof The most preferred salt of is
the methanesulfonic acid addition salt of dabigatran etexilate

The following terms are used synonymously

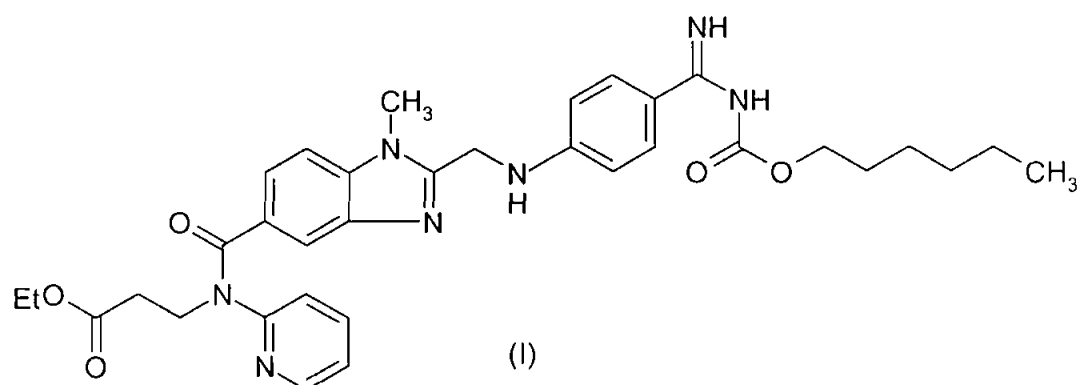
- salt with hydrochloric acid - hydrochloride
- 20 salt with maleic acid maleate
- salt with tartaric acid tartrate
- salt with salicylic acid salicylate
- salt with citric acid - citrate
- salt with malonic acid – malonate
- 25 salt with methanesulfonic acid methanesulfonate

Any reference to a direct thrombin inhibitor within the scope of the present
invention should be understood as a reference to any specific direct thrombin
inhibitor selected from compounds (1) to (8) mentioned hereinbefore

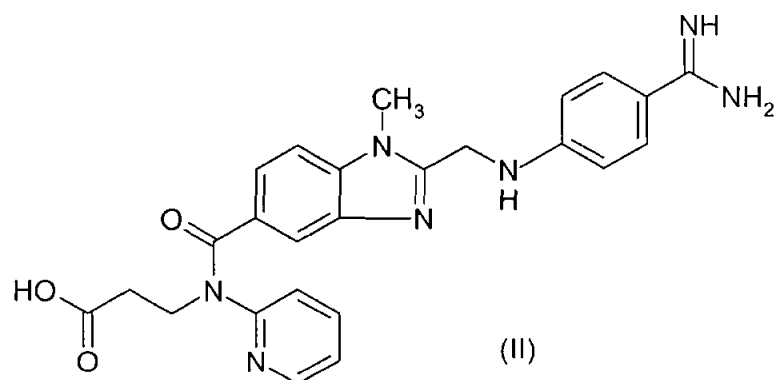
30

A preferred embodiment of the invention relates to new indications of the active
substance ethyl 3 [(2 {4-(hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-
methyl}-1-methyl-1*H* benzimidazole 5 carbonyl) pyridin 2-yl-amino]-propionate

the salts the enantiomers the mixtures and the hydrates thereof This active substance with the chemical formula



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



i.e. the compound of formula I is first converted into the actual effective compound, namely the compound of formula II in the body. The main type of indication for the compound of chemical formula I is the post-operative prophylaxis of deep vein thrombosis and the prevention of strokes.

Surprisingly, the direct thrombin inhibitors like e.g. dabigatran etexilate cannot only be used effectively for the post-operative prophylaxis of deep vein throm

6

bosis and the prevention of strokes but are also suitable for the prevention and/or treatment of other diseases in the cardiovascular and respiratory field

In particular the invention relates to the use of a compound optionally in the form of tautomers racemates enantiomers diastereomers pharmacologically acceptable acid addition salts solvates hydrates or prodrugs thereof selected from the group consisting of dabigatran dabigatran etexilate 1-methyl-2 [4-(*N* hydroxyamidino) phenylaminomethyl] benzimidazol-5-yl-carboxylic acid (*N* 2 pyridyl *N*-2 ethoxycarbonylethyl)-amide melagatran (inogatran) ximelagatran hirudin hirolog and argatroban for preparing a medicament for the treatment and/or prophylaxis of a disease selected from among thrombosis and/or venous thromboembolic events (VTE) preferably VTE selected from among

primary VTE prevention
secondary VTE prevention and
VTE treatment

In another embodiment the invention relates to the use of the compounds mentioned hereinbefore for preparing a medicament for the treatment and/or prophylaxis of stroke

preferably for the treatment of non haemorrhagic stroke or for stroke prevention selected from among

primary and secondary stroke prevention in patients with atrial fibrillation and

primary and secondary stroke prevention in patients at elevated risk for stroke (e.g. elderly patients after transitory ischemic attack (TIA) or stroke and post myocard infarction or acute coronary syndrome patients with very low ejection fraction of the heart)

In yet another embodiment the invention relates to the use of the compounds mentioned hereinbefore for preparing a medicament for the treatment and/or

prophylaxis of myocardial infarction (sometimes also named acute coronary syndrome [ACS])

- preferably ACS resp myocardial infarction occurring in patients
- 5 with/after stent implantation,
 with percutaneous coronary intervention (PCI) without stent
 implantation
 and without PCI

- The treatment and/or prophylaxis of myocardial infarction resp ACS may either
- 10 begin immediately after the event (acute treatment) or a certain time after the
 event (e.g. after myocardial infarction post-MI) (chronic therapy secondary
 prevention)

- In yet another embodiment the invention relates to the use of the compounds
- 15 mentioned hereinbefore for preparing a medicament for the treatment and/or
 prophylaxis of myocardial infarction in particular myocardial infarction in patients
 with arterio coronary venous bypass (ACVB) and also in patients after
 thrombolysis

- 20 In another embodiment the invention relates to the use of the compounds
 mentioned hereinbefore for preparing a medicament for the treatment and/or
 prophylaxis of thrombosis or thromboembolic events in patients with an off pump
 coronary artery by pass grafting surgery

- 25 In another embodiment the invention relates to the use of the compounds
 mentioned hereinbefore for preparing a medicament for the treatment and/or
 prophylaxis of graft thrombosis in particular graft thrombosis in ACVB patients
 and also in patients after thrombolysis

- 30 In another embodiment the invention relates to the use of the compounds
 mentioned hereinbefore for preparing a medicament for the treatment and/or
 prophylaxis of stent thrombosis in particular stent thrombosis in PCI patients and
 also in patients after thrombolysis

35

In another embodiment the invention relates to the use of the compounds mentioned hereinbefore for preparing a medicament for the treatment and/or prophylaxis of elevated cardiovascular risk preferably elevated cardiovascular risk in patients under treatment with antihypertensive and/or lipid lowering drugs in patients with elevated inflammatory status in patients with elevated coagulant parameters (e g PAI 1) or in patients with diabetes mellitus

10 In another embodiment the invention relates to the use of the compounds mentioned hereinbefore for preparing a medicament for the treatment and/or prophylaxis of congenital heart disease in particular open foramen ovale congenital heart failure congenital disposition of the vessels and vessel anormalities (e g aortic isthmus stenosis)

15 In another embodiment the invention relates to the use of the compounds mentioned hereinbefore for preparing a medicament for the treatment and/or prophylaxis of diseases selected from among disorders due to artificial heart valves arrhythmia heart failure hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM) and diabetes mellitus

20 In another embodiment the invention relates to the use of the compounds mentioned hereinbefore for preparing a medicament for the treatment and/or prophylaxis of peripheral arterial disease (PAD) in particular of peripheral arterial disease

25 in patients suffering from diabetes mellitus
in patients with or without implanted stent(-s) in the peripheral vessel(s)
and in patients who underwent peripheral bypass surgery

30 In another embodiment the invention relates to the use of the compounds mentioned hereinbefore for preparing a medicament for the treatment and/or prophylaxis of a disease selected from among brain micro vessel disease and pulmonary infarction

In another embodiment the invention relates to the use of the compounds mentioned hereinbefore for preparing a medicament for the prevention and/or treatment of shunt thrombosis catheter thrombosis (including central venous line [CVL]) and thromboembolic events in particular in patients on dialysis with shunt or without shunt and in the dialysis machine

In another embodiment the invention relates to the use of the compounds mentioned hereinbefore for the treatment and/or prophylaxis of pulmonary embolism (PE) in particular of PE in patients with higher risk for PE (e.g. congenital coagulopathy patients after multiple pulmonary embolisms) and in patients with deep venous thromboembolism (DVT) and/or any other kind of VTE

In another embodiment the invention relates to the use of the compounds mentioned hereinbefore for preparing a medicament for the treatment and/or prophylaxis of thrombosis venous thromboembolic events (VTE) pulmonary embolism (PE) and deep venous thromboembolism (DVT) in medical care patients (immobilized patients) and temporarily immobilized persons in particular

- in patients immobilized after any kind of surgery
- in patients immobilized after any kind of accident or trauma
- in immobilized patients with additional risk factors for VTE
- in patients with cancer
- in patients with heart failure
- in patients with multiple sclerosis (MS)
- in patients with another diagnosis which results in immobilization of the patient or
- in long distance flight passengers

The above includes short term prophylaxis in healthy persons or persons at risk for cardiovascular diseases when immobilized due to long-distance flights. A preferred sub group of long distance flight passengers concerns women especially pregnant women. Other preferred sub groups of long distance flight passengers are persons that are more than 50 years old or that have other risk

37

10

factors The preferred dosis range for long-distance flight passengers is between 50 mg to 300 mg as once-only application on the day of the flight Optionally a second dose may be taken 24 hours later depending on the duration of the flight This application schedule is in line with the desired short term prophylaxis
5 for flight passengers

In another embodiment the invention relates to the use of the compounds mentioned hereinbefore for preparing a medicament for the treatment and/or prophylaxis of the diseases mentioned in this application occurring in pregnant
10 women in particular stroke heart failure (high risk gravidas) congenital hyper coagulation disease and haemolysis in pregnant women as well as for the treatment and/or prophylaxis of elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome (in pregnant women)

15 In another embodiment the invention relates to the use of the compounds mentioned hereinbefore for preparing a medicament for the treatment and/or prophylaxis of acute or chronic arterial thromboembolism (for example due to cardiac catheterisation central venous line (CVL) etc) in children

20 In another embodiment the invention relates to the use of the compounds mentioned hereinbefore for preparing a medicament for the treatment and/or prophylaxis of congenital heart disease in children in particular postoperative congenital heart disease in children and VTE in children

25 In another embodiment the invention relates to the use of the compounds mentioned hereinbefore for preparing a medicament for the treatment and/or prophylaxis of Venous thromboembolism and/or VTE in children with cancer

In another embodiment the invention relates to the use of the compounds
30 mentioned hereinbefore for preparing a medicament for the treatment and/or prophylaxis of erectile dysfunction

The thrombin inhibitors listed above are useful for the prevention and/or treatment of events provoked by the above-mentioned diseases (like VTE PE)

11

optimize the blood flow to organs or regions and/or are suitable for direct treatment of the diseases

- A preferred embodiment is the use of the direct thrombin inhibitors according to the invention for the preparation of a medicament for treating or preventing VTE associated with any one of the diseases mentioned above resp below

Preferred indications are

- 10 treatment of non haemorrhagic stroke
- primary and secondary stroke prevention in patients with very low ejection fraction of the heart
- treatment and/or prophylaxis of myocardial infarction resp acute coronary syndrome (ACS) preferably ACS resp myocardial infarction occurring in patients
- 15 with/after stent implantation
- with percutaneous coronary intervention (PCI) without stent implantation
- without PCI
- 20 treatment and/or prophylaxis of thrombosis venous thromboembolic events (VTE) pulmonary embolism (PE) and deep venous thromboembolism (DVT) in medical care patients (immobilized patients) and temporarily immobilized persons in particular
- in patients immobilized after any kind of surgery
- in patients immobilized after any kind of accident or trauma
- 25 in patients with additional risk factors for VTE
- in patients with cancer
- in patients with heart failure
- in patients with multiple sclerosis (MS)
- in patients with another diagnosis which results in immobiliza
- 30 tion of the patient or
- in passengers of long distance flights
- treatment and/or prophylaxis of elevated cardiovascular risk preferably elevated cardiovascular risk in

12

patients under treatment with antihypertensive and/or lipid lowering drugs

patients with elevated inflammatory status

patients with elevated coagulant parameters (e.g. PAI 1) or in

5 patients with diabetes mellitus

treatment and/or prophylaxis of congenital heart disease in particular

open foramen ovale

congenital heart failure

congenital disposition of the vessels and

10 vessel anomalies

treatment and/or prophylaxis of cardiovascular disorders due to

artificial heart valves,

arrhythmia

heart failure

15 hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM) or

diabetes mellitus

treatment and/or prophylaxis of peripheral arterial disease (PAD) in particular PAD

in patients with diabetes mellitus

20 in patients with or without implanted stent(-s) in the peripheral vessel(-s) and

in patients who underwent peripheral bypass surgery

treatment and/or prophylaxis of brain micro vessel disease

treatment and/or prophylaxis of pulmonary infarction

25 treatment and/or prophylaxis of shunt thrombosis particularly in patients on dialysis

treatment and/or prophylaxis of catheter thrombosis particularly in patients on dialysis

30 treatment and/or prophylaxis of thromboembolic events in the dialysis machine

treatment and/or prophylaxis of pulmonary embolism (PE) in particular of PE in patients with higher risk for PE (e.g. congenital coagulopathy patients after multiple pulmonary embolisms)

40

13

treatment and/or prophylaxis of stroke in pregnant women
of heart failure in pregnant women (high risk gravidas) of
congenital hypercoagulation disease in pregnant women of
haemolysis in pregnant women and of elevated liver enzymes and low
platelets (HELLP) syndrome in pregnant women
treatment and/or prophylaxis of erectile dysfunction

In another embodiment the invention relates to the use of the compounds
mentioned hereinbefore for preparing a medicament for the treatment and/or
prophylaxis of one or several of the diseases mentioned hereinbefore wherein
the disease is associated with VTE

The direct thrombin inhibitor optionally used in form of its pharmaceutically
acceptable acid addition salts may be incorporated into the conventional
pharmaceutical preparation in solid liquid or spray form. The composition may
for example be presented in a form suitable for oral/topical/lingual/rectal
parenteral administration or for nasal inhalation. preferred forms includes for
example capsules, tablets, coated tablets, ampoules, suppositories and nasal
spray

20

The active ingredient may be incorporated in excipients or carriers conventionally
used in pharmaceutical compositions such as for example talc, arabic gum,
lactose, gelatine, magnesium stearate, corn starch, aqueous or non aqueous
vehicles, polyvinyl pyrrolidone, semisynthetic glycerides of fatty acids, benz
alconium chloride, sodium phosphate, EDTA, polysorbate 80. The compositions
are advantageously formulated in dosage units, each dosage unit being adapted
to supply a single dose of the active ingredient. The dose range applicable per
day is between 0.1 mg to 600 mg, preferably between 50 mg to 300 mg/day.
Each dosage unit may conveniently contain from 0.1 mg to 200 mg, preferably
from 50 mg to 150 mg

30

Suitable tablets may be obtained for example by mixing the active substance(s)
with known excipients, for example inert diluents such as calcium carbonate

91

14

calcium phosphate or lactose disintegrants such as corn starch or alginic acid, binders such as starch or gelatine lubricants such as magnesium stearate or talc and/or agents for delaying release such as carboxymethyl cellulose cellulose acetate phthalate or polyvinyl acetate The tablets may also comprise several
5 layers

Coated tablets may be prepared accordingly by coating cores produced analogously to the tablets with substances normally used for tablet coatings for example collidone or shellac gum arabic talc titanium dioxide or sugar To
10 achieve delayed release or prevent incompatibilities the core may also consist of a number of layers Similarly the tablet coating may consist of a number of layers to achieve delayed release possibly using the excipients mentioned above for the tablets

15 Syrups or elixirs containing the active substances or combinations thereof according to the invention may additionally contain a sweetener such as saccharine cyclamate glycerol or sugar and a flavour enhancer e.g. of a flavouring such as vanilline or orange extract They may also contain suspension adjuvants or thickeners such as sodium carboxymethyl cellulose wetting agents
20 such as for example condensation products of fatty alcohols with ethylene oxide or preservatives such as p-hydroxybenzoates

Solutions for injection are prepared in the usual way e.g. of with the addition of preservatives such as p-hydroxybenzoates or stabilisers such as alkali metal
25 salts of ethylenediamine tetraacetic acid and transferred into injection vials or ampoules

Capsules containing one or more active substances or combinations of active substances may for example be prepared by mixing the active substances with
30 inert carriers such as lactose or sorbitol and packing them into gelatine capsules

15

Suitable suppositories may be made for example by mixing with carriers provided for this purpose such as neutral fats or polyethyleneglycol or the derivatives thereof

The Examples which follow illustrate the present invention without restricting its scope

- 5 The starting material dabigatran etexilate (ethyl 3 [(2-{[4 (amino-hexyloxy carbonylimino methyl)-phenylamino]-methyl} 1 methyl 1*H*-benzimidazole-5-carbonyl)-pyridin 2 yl amino]-propionate) may for example be prepared as described in International Application WO 98/37075 Example 113

10 Example 1

Hydrochloride of ethyl 3 [(2-{[4-(amino-hexyloxycarbonylimino-methyl) phenylamino]-methyl}-1-methyl-1*H*-benzimidazole-5 carbonyl) pyridin-2 yl amino]-propionate

- 15 125 mg (1.59 mmol) of acetyl chloride were added to 5 ml ethanol with stirring. The solution thus obtained was then added dropwise at ambient temperature to a solution of 1.0 g (1.59 mmol) of ethyl 3-[(2-{[4 (amino hexyloxycarbonylimino methyl) phenylamino] methyl}-1-methyl 1*H*-benzimidazole-5-carbonyl)-pyridin 2 yl amino] propionate and stirred for a further two hours. The mixture was then
- 20 evaporated down completely. The residue was first of all triturated after the addition of approx. 5 ml ethyl acetate and suction filtered, then stirred overnight in approx. 10 ml acetone, suction filtered, washed with a little acetone and diethyl ether and then dried at 60°C *in vacuo*.
- Yield: 86% of theory
- 25 Melting point: 135 °C

Example 2

- Citric acid salt of ethyl 3-[(2-{[4-(amino-hexyloxycarbonylimino-methyl)-phenyl-amino] methyl}-1 methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonyl) pyridin-2 yl-amino] propionate
-

210 mg (1.0 mmol) of citric acid hydrate dissolved in 10 ml ethyl acetate were added dropwise at ambient temperature with stirring to a solution of 628 mg (1.0 mmol) of ethyl 3 [(2-{[4-(amino hexyloxycarbonylimino methyl)-phenylamino]

44

17

methyl} 1-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionate in 45 ml ethyl acetate. A yellow precipitate formed. The mixture was stirred overnight, the product was then suction filtered, washed with a little ethyl acetate and diethyl ether and dried at approx. 50°C *in vacuo*.

Yield: 83% of theory

Melting point: approx. 170 °C (with decomposition)

Example 3

- 10 Tartaric acid salt of ethyl 3-[(2-{[4-(amino-hexyloxycarbonylimino-methyl) phenylamino] methyl} 1-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonyl) pyridin-2-yl amino] propionate

150 mg (1.0 mmol) of L-(+)-tartaric acid dissolved in 5 ml absolute ethanol were added dropwise at ambient temperature with stirring to a solution of 628 mg (1.0

- 15 mmol) of ethyl 3-[(2-{[4-(amino-hexyloxycarbonylimino-methyl) phenylamino] methyl} 1-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonyl) pyridin-2-yl-amino]-propionate in 50 ml ethyl acetate. A fine precipitate was formed. The suspension was stirred for a further two hours, then the product was suction filtered, washed with a little cold ethyl acetate and diethyl ether and dried *in vacuo* at approx. 50°C.

- 20 Yield: 72% of theory

Melting point: approx. 160 °C (with decomposition)

Example 4

- 25 Malonic acid salt of ethyl 3-[(2-{[4-(amino-hexyloxycarbonylimino-methyl) phenylamino]-methyl} 1-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonyl) pyridin-2-yl amino]-propionate

104 mg (1.0 mmol) of malonic acid dissolved in 10 ml ethyl acetate were added dropwise at ambient temperature with stirring to a solution of 628 mg (1.0

- 30 mmol) of ethyl 3-[(2-{[4-(amino-hexyloxycarbonylimino-methyl)-phenylamino] methyl}-1-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino] propionate in 50 ml ethyl acetate. After approx. one hour a fine precipitate formed. The suspension was stirred for a further three hours, the product was then suction

45

18

filtered washed with a little cold ethyl acetate and diethyl ether and dried *in vacuo* at approx 50°C

Yield 79% of theory

Melting point 100 °C

5

Example 5

Maleic acid salt of ethyl 3-[(2-{[4 (amino hexyloxycarbonylimino-methyl) phenylamino] methyl}-1 methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonyl)-pyridin-2 yl-

10 amino] propionate

116 mg (1.0 mmol) of maleic acid dissolved in 10 ml ethyl acetate were added dropwise with stirring at ambient temperature to a solution of 628 mg (1.0 mmol) of ethyl 3-[(2-{[4 (amino-hexyloxycarbonylimino-methyl)-phenylamino] methyl} 1 methyl 1*H*-benzimidazole-5 carbonyl)-pyridin 2 yl amino]-propionate in 50 ml ethyl acetate. A precipitate formed. The suspension was stirred for a further three hours then the product was suction filtered, washed with a little cold ethyl acetate and diethyl ether and dried *in vacuo* at approx 50°C.

15

Yield 93% of theory

Melting point 120 °C

20

Example 6

Ethyl-3-[(2-{[4-(hexyloxycarbonylamino imino-methyl) phenylamino]-methyl}-1-methyl-1*H* benzimidazole-5 carbonyl)-pyridin-2-yl amino]-propionate salicylate

25 A solution of 1.38 g (10.0 mmol) of salicylic acid in 20 ml acetone was added dropwise with stirring at 35–40°C to a solution of 6.28 g (10.0 mmol) of ethyl 3-[(2-{[4-(hexyloxycarbonylamino-imino-methyl) phenylamino]-methyl} 1-methyl-1*H* benzimidazole 5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino] propionate base (prepared as described in WO 98/37075) in 45 ml acetone. After a few minutes the product began to crystallise out and it was diluted with 65 ml acetone. Within 30 minutes the mixture was cooled to ambient temperature then the precipitate was suction filtered, washed with approx 40 ml acetone and dried at 40°C in the circulating air dryer.

30

46

19

Yield 94% of theory
Melting point 155 °C

5 Example 7

Dry ampoule containing 75 mg active substance per 10 ml

Composition

10	active substance	75.0 mg
	mannitol	50.0 mg
	water for injections	ad 10.0 ml

Preparation

15 Active substance and mannitol are dissolved in water. After packaging the solution is freeze-dried. To produce the solution ready for use for injections, the product is dissolved in water.

20 Example 8

Dry ampoule containing 35 mg of active substance per 2 ml

Composition

25	Active substance	35.0 mg
	Mannitol	100.0 mg
	water for injections	ad 2.0 ml

30 Preparation

Active substance and mannitol are dissolved in water. After packaging, the solution is freeze dried.

47

20

To produce the solution ready for use for injections the product is dissolved in water

Example 9

5

Tablet containing 50 mg of active substance

Composition

10	(1) Active substance	50.0 mg
	(2) Lactose	98.0 mg
	(3) Maize starch	50.0 mg
	(4) Polyvinylpyrrolidone	15.0 mg
	(5) Magnesium stearate	<u>2.0 mg</u>
15		215.0 mg

Preparation

- (1) (2) and (3) are mixed together and granulated with an aqueous solution of
- 20 (4) (5) is added to the dried granulated material. From this mixture tablets are pressed, biplanar, faceted on both sides and with a dividing notch on one side.
- Diameter of the tablets: 9 mm

48

21

Example 10

Tablet containing 350 mg of active substance

5

Composition

	(1) Active substance	350 0 mg
	(2) Lactose	136 0 mg
10	(3) Maize starch	80 0 mg
	(4) Polyvinylpyrrolidone	30 0 mg
	(5) Magnesium stearate	<u>4 0 mg</u>
		600 0 mg

Preparation

- 15 (1) (2) and (3) are mixed together and granulated with an aqueous solution of
(4) (5) is added to the dried granulated material From this mixture tablets are
pressed biplanar faceted on both sides and with a dividing notch on one side
Diameter of the tablets 12 mm

20

Example 11

Capsules containing 50 mg of active substance

25 Composition

	(1) Active substance	50 0 mg
	(2) Dried maize starch	58 0 mg
	(3) Powdered lactose	50 0 mg
	(4) Magnesium stearate	<u>2 0 mg</u>
30		160 0 mg

Preparation

(1) is triturated with (3) This trituration is added to the mixture of (2) and (4) with vigorous mixing

This powder mixture is packed into size 3 hard gelatine capsules in a capsule

5 filling machine

Example 12

Capsules containing 350 mg of active substance

10 _____

Composition

	(1) Active substance	350 0 mg
	(2) Dried maize starch	46 0 mg
15	(3) Powdered lactose	30 0 mg
	(4) Magnesium stearate	<u>4 0 mg</u>
		430 0 mg

Preparation

20 (1) is triturated with (3) This trituration is added to the mixture of (2) and (4) with vigorous mixing

This powder mixture is packed into size 0 hard gelatine capsules in a capsule

filling machine

50

Example 13

Suppositories containing 100 mg of active substance

5

1 suppository contains

Active substance 100.0 mg

Polyethyleneglycol (M W 1500) 600.0 mg

Polyethyleneglycol (M W 6000) 460.0 mg

10 Polyethylenesorbitan monostearate 840.0 mg

2 000.0 mg

Example 14

	Percentage composition				per capsule [mg]	per capsule [mg]
	Core material	Separating layer	Active substance layer	Total		
Tartaric acid	61.3	-	-	61.3	176.7	353.4
Gum arabic	3.1	2.8		5.9	17.0	34.0
Talc		5.6	3.2	8.8	25.4	50.7
Hydroxyhydroxypropyl cellulose			4.0	4.0	11.5	23.1
Active substance (based on the base)	-	-	20.0	20.0	50.0	100.0
Total				100.0	288.3	576.5

15

51

Example 15

	Percentage composition				per capsule [mg]	per capsule [mg]
	Core material	Separating layer	Active substance layer	Total		
Tartaric acid	38.5	-		38.5	55.5	166.5
Gum arabic	1.9	1.7		3.6	5.2	15.6
Talc		3.5	6.4	9.9	14.3	42.8
Hydroxyhydroxypropyl cellulose		-	8.0	8.0	11.5	34.6
Active substance (based on the base)	-	-	40.0	40.0	50.0	150.0
Total				100.0	144.2	432.5

- 5 The preparation and the structure of the pellets according to Examples 14 and 15 is described in detail in WO 03/074056

Patent Claims

- 1 Use of a compound optionally in the form of tautomers racemates enan
5 tiomers diastereomers pharmacologically acceptable acid addition salts
solvates hydrates or prodrugs thereof selected from the group consisting of
dabigatran dabigatran etexilate 1-methyl-2-[4-(*N*-hydroxyamidino)-phenylamino
methyl]-benzimidazol-5-yl-carboxylic acid (*N*-2-pyridyl *N*-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-
10 amide melagatran (inogatran) ximelagatran hirudin hirolog and argatroban for
preparing a medicament for the treatment and/or prophylaxis of a disease selec
ted from the group consisting of
- non-haemorrhagic stroke
primary and secondary stroke in patients with very low ejection
15 fraction of the heart
myocardial infarction resp. acute coronary syndrome (ACS)
thrombosis venous thromboembolic events (VTE) pulmonary
embolism (PE) and deep venous thromboembolism (DVT) in medical
care patients (immobilized patients)
20 elevated cardiovascular risk
congenital heart disease
cardiovascular disorders
peripheral arterial disease (PAD)
brain micro vessel disease
25 pulmonary infarction
shunt thrombosis
catheter thrombosis
thromboembolic events in the dialysis machine
pulmonary embolism (PE)
30 stroke in pregnant women
heart failure in pregnant women (high risk gravidas)
congenital hypercoagulation disease in pregnant women

26

haemolysis in pregnant women and of elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome in pregnant women and erectile dysfunction

- 5 2 The use according to claim 1 characterized in that the myocardial infarction
resp acute coronary syndrome (ACS) is an ACS resp myocardial infarction
(MI) occurring in patients
 with/after stent implantation
 with percutaneous coronary intervention (PCI) without stent implantation
10 without PCI
- 3 The use according to claim 1 characterized in that the medical care patients
(immobilized patients) resp temporarily immobilized persons are
 patients immobilized after any kind of surgery
15 patients immobilized after any kind of accident or trauma
 patients with additional risk factors for VTE
 patients with cancer
 patients with heart failure
 patients with multiple sclerosis (MS)
20 patients with another diagnosis which results in immobilization of the
 patient or
 long-distance flight passengers
- 4 The use according to claim 1 characterized in that the elevated cardiovascular
25 risk is an elevated cardiovascular risk in
 patients under treatment with antihypertensive and/or lipid lowering drugs
 patients with elevated inflammatory status
 patients with elevated coagulant parameters (e.g. PAI 1) or in
 patients with diabetes mellitus
30
- 5 The use according to claim 1 characterized in that the congenital heart
disease is selected from among
 open foramen ovale

27

congenital heart failure
congenital disposition of the vessels and
vessel anomalies

5 6 The use according to claim 1 characterized in that the cardiovascular disorder
is due to

artificial heart valves
arrhythmia
heart failure

10 hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM) or
diabetes mellitus

7 The use according to claim 1 characterized in that the peripheral arterial
disease (PAD) is PAD

15 in patients with diabetes mellitus
in patients with or without implanted stent(s) in the peripheral vessel(s) or
in patients who underwent peripheral bypass surgery

8 The use according to claim 1 characterized in that the shunt thrombosis or
catheter thrombosis occurs in patients on dialysis

20

9 The use according to claim 1 characterized in that the pulmonary embolism
(PE) is PE in patients with higher risk for PE

10 The use according to claim 9 characterized in that the patients with higher
25 risk for PE are patients suffering from congenital coagulopathy and/or patients
that have experienced multiple pulmonary embolisms

11 The use according to any one of claims 1 to 10 wherein the disease is
associated with VTE

30

12 The use according to one of claims 1 to 11 characterized in that the
compound is selected from the group consisting of dabigatran dabigatran

28

etexilate and 1-methyl 2 [4-(*N* hydroxyamidino)-phenylaminomethyl]-
benzimidazol 5 yl carboxylic acid (*N* 2-pyridyl-*N*-2 ethoxycarbonylethyl)-amide

13 The use according to one of claims 1 to 12 characterized in that the
5 compound is selected from the group consisting of dabigatran and dabigatran
etexilate or a pharmacologically acceptable acid addition salt thereof

14 The use according to one of claims 1 to 13 characterized in that the
compound is dabigatran etexilate or a pharmacologically acceptable acid
10 addition salt thereof

15 The use according to one of claims 1 to 14 characterized in that the com
pound is the acid addition salt of dabigatran etexilate with methanesulfonic acid

15 16 Use according to one of claims 1 to 15 characterized in that the compound is
applied in a dosis range between 0.1 mg to 600 mg per day

17 A method for the treatment and/or prophylaxis of a disease selected from the
group consisting of

20 non-haemorrhagic stroke
primary and secondary stroke in patients with very low ejection
fraction of the heart
myocardial infarction resp. acute coronary syndrome (ACS)
thrombosis, venous thromboembolic events (VTE), pulmonary
25 embolism (PE) and deep venous thromboembolism (DVT) in medical
care patients (immobilized patients)
elevated cardiovascular risk
congenital heart disease,
cardiovascular disorders
30 peripheral arterial disease (PAD)
brain micro vessel disease
pulmonary infarction
shunt thrombosis

- catheter thrombosis
- thromboembolic events in the dialysis machine
- pulmonary embolism (PE)
- stroke in pregnant women
- 5 heart failure in pregnant women (high risk gravidas)
- congenital hypercoagulation disease in pregnant women
- haemolysis in pregnant women and of elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome in pregnant women and
- erectile dysfunction
- 10 said method comprising the step of administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound optionally in the form of tautomers racemates enantiomers diastereomers pharmacologically acceptable acid addition salts solvates hydrates or prodrugs thereof selected from the
- 15 group consisting of dabigatran dabigatran etexilate 1-methyl 2-[4-(N-hydroxyamidino)-phenylaminomethyl]-benzimidazol 5-yl-carboxylic acid-(N-2 pyridyl N 2 ethoxycarbonyl ethyl)-amide melagatran (inogatran) ximelagatran hirudin hirolog and argatroban
- 20 18 The method according to claim 17 characterized in that the myocardial infarction resp acute coronary syndrome (ACS) is an ACS resp myocardial infarction (MI) occurring in patients
- with/after stent implantation
- with percutaneous coronary intervention (PCI) without stent implantation
- 25 without PCI
- 19 The method according to claim 17 characterized in that the medical care patients (immobilized patients) resp temporarily immobilized persons are
- patients immobilized after any kind of surgery
- 30 patients immobilized after any kind of accident or trauma
- patients with additional risk factors for VTE
- patients with cancer
- patients with heart failure

30

patients with multiple sclerosis (MS)

patients with another diagnosis which results in immobilization of the patient or

long distance flight passengers

5

20 The method according to claim 17 characterized in that the elevated cardiovascular risk is an elevated cardiovascular risk in

patients under treatment with antihypertensive and/or lipid lowering drugs

patients with elevated inflammatory status

10 patients with elevated coagulant parameters (e.g. PAI 1) or in

patients with diabetes mellitus

21 The method according to claim 17 characterized in that the congenital heart disease is selected from among

15 open foramen ovale

congenital heart failure

congenital disposition of the vessels and

vessel anomalies

20 22 The method according to claim 17 characterized in that the cardiovascular disorder is due to

artificial heart valves

arrhythmia

heart failure,

25 hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM) or

diabetes mellitus

23 The method according to claim 17 characterized in that the peripheral arterial disease (PAD) is PAD

30 in patients with diabetes mellitus

in patients with or without implanted stent(-s) in the peripheral vessel(s) or

in patients who underwent peripheral bypass surgery

31

24 The method according to claim 17 characterized in that the shunt thrombosis or catheter thrombosis occurs in patients on dialysis

25 The method according to claim 17 characterized in that the pulmonary
5 embolism (PE) is PE in patients with higher risk for PE

26 The method according to claim 25 characterized in that the patients with higher risk for PE are patients suffering from congenital coagulopathy and/or patients that have experienced multiple pulmonary embolisms

10

27 The method according to any one of claims 17 to 26 wherein the disease is associated with VTE

28 The method according to one of claims 17 to 27 characterized in that the
15 compound is selected from the group consisting of dabigatran dabigatran etexilate and 1-methyl 2-[4-(N hydroxyamidino)-phenylaminomethyl]-benzimidazol-5 yl carboxylic acid (N 2-pyridyl-N 2-ethoxycarbonylethyl) amide

29 The method according to one of claims 17 to 28 characterized in that the
20 compound is selected from the group consisting of dabigatran and dabigatran etexilate or a pharmacologically acceptable acid addition salt thereof

30 The method according to one of claims 17 to 29 characterized in that the
25 compound is dabigatran etexilate or a pharmacologically acceptable acid addition salt thereof

31 The method according to one of claims 17 to 30 characterized in that the
30 compound is the acid addition salt of dabigatran etexilate with methanesulfonic acid

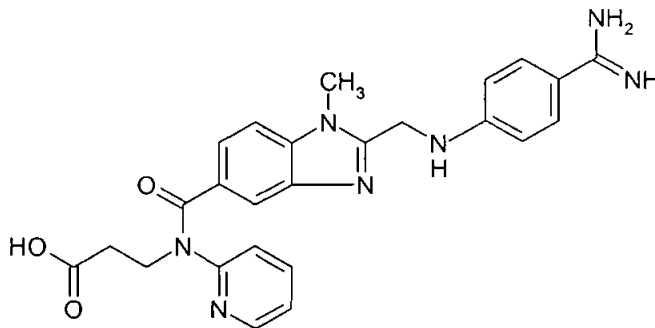
32 Method according to one of claims 17 to 31 characterized in that the compound is applied in a dosis range between 0.1 mg to 600 mg per day

° Nuevas indicaciones para los inhibidores directos de la trombina en el campo cardiovascular

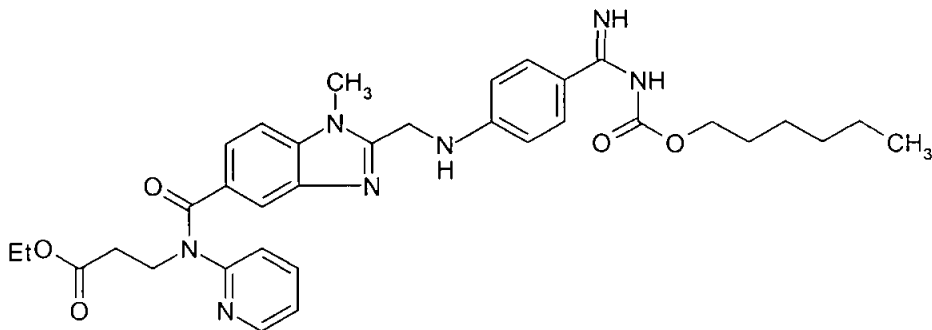
La presente invencion se refiere a nuevas indicaciones para los inhibidores directos de la trombina (IDT) a procedimientos para preparar composiciones farmaceuticas para tratar dichas enfermedades y a metodos para tratarlas

Los inhibidores directos de la trombina de acuerdo con la invencion incluyen

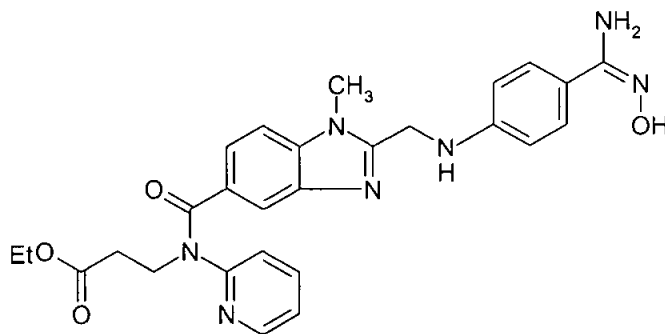
- (1) (N 2 piridil N 2 hidroxicarboniletil) amida del acido 1 metil 2 (4 amidinofenilaminometil) bencimidazol 5-il carboxilico conocido como dabigatran que tiene la estructura



- (2) 3 [(2 {[4 (hexiloxycarbonilaminoiminometil) fenilamino] metil} 1-metil 1H bencimidazol 5 carbonil) piridin 2 il-amino] propionato de etilo conocido como etexilato de dabigatran que tiene la siguiente estructura



- (3) (N 2 piridil N 2-etoxicarboniletil) amida del acido 1 metil 2 [4 (N hidroxiamidino) fenilaminometil] bencimidazol-5-il carboxilico que tiene la estructura



- (4) melagatran (inogatran)
- (5) ximelagatran
- (6) hirudina
- 5 (7) hirolog y
- (8) argatroban

opcionalmente en forma de los tautómeros racematos enantiómeros diastereoisómeros sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables solvatos hidratos o profármacos de los mismos

- 10 Los inhibidores directos de la trombina preferidos son dabigatran etexilato de dabigatran y la (N-2-piridil N 2 etoxycarboniletil)-amida del ácido 1 metil 2 [4 (N hidroxiamidino) fenilaminometil] bencimidazol 5 il-carboxílico y los tautómeros racematos enantiómeros diastereoisómeros sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables solvatos hidratos y profármacos de los mismos

- 15 Son más preferidos el dabigatran y etexilato de dabigatran y los tautómeros racematos enantiómeros diastereoisómeros sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables solvatos hidratos y profármacos de los mismos

- El más preferido es el etexilato de dabigatran y los tautómeros racematos enantiómeros diastereoisómeros sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables solvatos hidratos y profármacos del mismo en particular su sal de adición de ácido con ácido metanosulfónico
- 20

Todos los componentes activos deben usarse en cantidades eficaces

- Los compuestos activos (1) a (3) se describen en la técnica anterior p ej en los documentos WO 98/37075 y WO 04/014894 La sal de adición de ácido del etexilato de dabigatran con ácido metanosulfónico se describe en el documento WO 03/074056 Se mencionan sales adicionales del etexilato de dabigatran en la parte experimental Los polimorfos específicos y un hemihidrato de la sal de adición de ácido del etexilato de dabigatran con ácido metanosulfónico se describen en el documento WO 2005/028468 Los ejemplos de composiciones farmacéuticas que contienen etexilato de dabigatran se describen en los documentos WO 03/074056 WO
- 25
- 30

2005/018615 y WO 2005/023249

Los profarmacos de los farmacos anteriormente mencionados son los derivados que contienen uno o mas grupos capaces de escindirse in vivo en particular un grupo que puede convertirse in vivo en un grupo carboxi y/o un grupo capaz de escindirse in vivo a partir de un grupo imino o amino. Los compuestos que contienen dos grupos capaces de escindirse *in vivo* se denominan profarmacos dobles. Los grupos que se pueden convertir in vivo en un grupo carboxi y los grupos capaces de escindirse in vivo a partir de un grupo imino o amino se describen p ej en el documento WO 98/37075 incorporado en la presente memoria por referencia como tambien en otras publicaciones WO citadas anteriormente en la presente memoria en relacion con agentes antitromboticos especificos

Se entiende que el inhibidor directo de la trombina de acuerdo con la invencion se puede usar en una forma seleccionada de tautomeros isomeros opticos enantiomeros racematos diastereoisomeros sales de adiccion de acido farmacologicamente aceptables solvatos o hidratos siempre que dichas formas existan dependiendo del compuesto individual. Si existen multiples enantiomeros se prefiere el uso en forma de un enantiomero sustancialmente puro

Las sales de adiccion de acido farmacologicamente aceptables de los inhibidores directos de la trombina listadas antes comprenden sales seleccionadas del grupo que consiste en el hidrocloreuro hidrobromuro hidroyoduro hidrosulfato hidrofosfato hidrometanosulfonato hidronitrato hidromaleato hidroacetato hidrobenczoato hidrocitrato hidrofumarato hidrotartrato hidrolactato hidrooxalato hidrosuccinato hidrobenczoato e hidro p-toluolsulfonato preferiblemente hidrocloreuro hidrobromuro hidrosulfato hidrofosfato hidromaleato hidrofumarato e hidrometanosulfonato. Algunos de los inhibidores directos de la trombina pueden añadir mas de un equivalente de acido p ej dos equivalentes. Se prefieren en especial las sales de acido clorhidrico acido metanosulfonico acido maleico acido benzoico y acido acetico

Una realizacion preferida son las sales del etexilato de dabigatran con acido clorhidrico acido maleico acido tartarico acido salicilico acido citrico acido metanosulfonico y acido malonico sus enantiomeros mezclas e hidratos de los mismos. Se prefieren en particular el acido tartarico acido salicilico acido metanosulfonico y acido citrico asi como sus enantiomeros mezclas e hidratos. La sal mas preferida es la sal de adiccion de acido metanosulfonico del etexilato de dabigatran

Los siguientes terminos se usan como sinonimos
sal con acido clorhidrico - hidrocloreuro

4 -

sal con acido maleico maleato

sal con acido tartarico - tartrato

sal con acido salicilico - salicilato

sal con acido citrico citrato

5 sal con acido malonico malonato

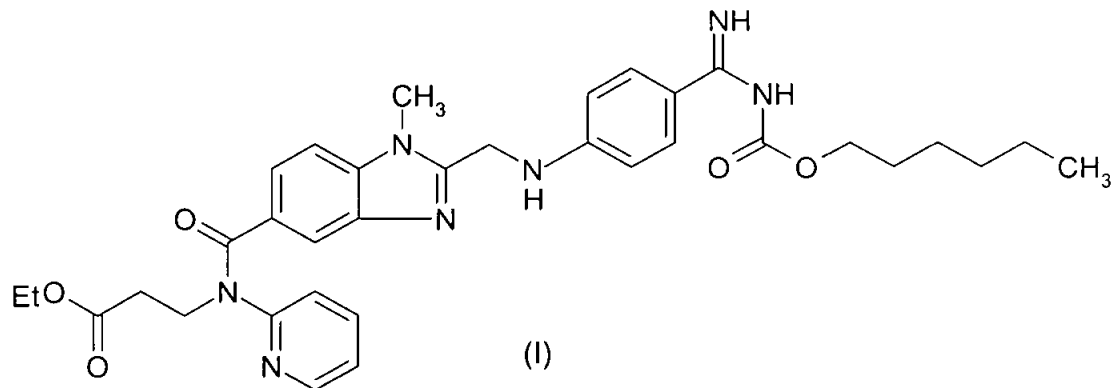
sal con acido metanosulfonico - metanosulfonato

Cualquier referencia a un inhibidor directo de la trombina dentro del alcance de la presente invencion debe entenderse como una referencia a cualquier inhibidor directo de la trombina especifico seleccionado de los compuestos (1) a (8)

10 mencionados en lo que antecede

Una realizacion preferida de la invencion se refiere a nuevas indicaciones de la sustancia activa el 3-[(2 {[4 (hexiloxycarbonilamino imino-metil) fenilamino] metil} 1 metil-1*H*-bencimidazol 5 carbonil) piridin 2-il amino] propionato de etilo las sales los enantiomeros las mezclas y los hidratos del mismo Esta sustancia activa con la

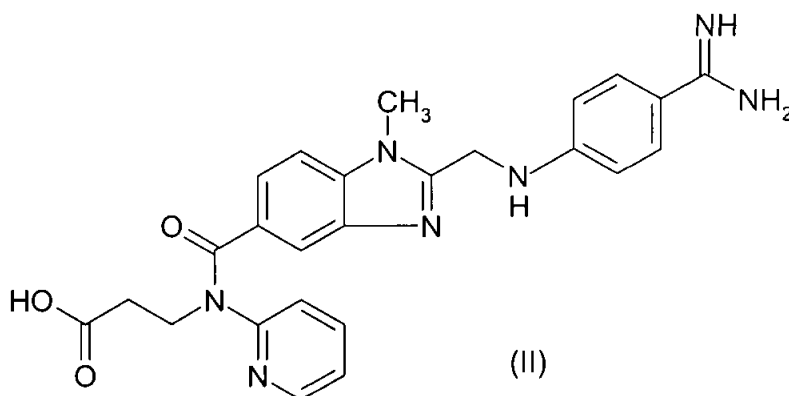
15 formula quimica



ya se conoce del documento WO 98/37075 en el que se describen compuestos con una actividad inhibidora de la trombina y prolongadora del tiempo de trombina con el nombre de *N* (2-piridil) *N* (2-etoxycarboniletil) amida del acido 1 metil 2 [N [4 (N n hexiloxycarbonilamidino)fenil] amino-metil]-bencimidazol 5 il carboxilico El compuesto

20 de formula I es un profarmaco doble del compuesto

5



es decir el compuesto de formula I primero se convierte en el cuerpo en el compuesto eficaz real en concreto el compuesto de formula II El tipo principal de indicacion para el compuesto de formula quimica I es la profilaxis postoperatoria de la trombosis venosa profunda y la prevencion de infartos cerebrales

Sorprendentemente los inhibidores directos de la trombina como por ejemplo el etexilato de dabigatran pueden usarse eficazmente no solo para la profilaxis postoperatoria de la trombosis venosa profunda y la prevencion de infartos cerebrales si no que tambien son adecuados para prevenir y/o tratar otras enfermedades en los campos cardiovascular y respiratorio

En particular la invencion se refiere al uso de un compuesto opcionalmente en forma de los tautomeros racematos enantiomeros diastereoisomeros sales de adiccion de acido farmacologicamente aceptables hidratos o profarmacos del mismo seleccionado del grupo que consiste en dabigatran etexilato de dabigatran (N 2 piridil N 2 etoxycarboniletil) amida del acido 1 metil-2 [4 (N hidroxiamidino) fenilaminometil] bencimidazol 5 il carboxilico melagatran (inogatran) ximelagatran hirudina hirolog y argatroban para preparar un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad seleccionada de la trombosis y/o sucesos tromboembolicos venosos (TEV) preferiblemente TEV seleccionada de

prevencion primaria de la TEV
prevencion secundaria de la TEV y
tratamiento de la TEV

En otra realizacion la invencion se refiere al uso de los compuestos mencionados en lo que antecede para preparar un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis del infarto cerebral

preferiblemente para el tratamiento del infarto cerebral no hemorragico o para la prevencion del infarto cerebral seleccionada de
prevencion primaria y secundaria de infarto cerebral en pacientes con

- fibrilacion atrial y
prevencion primaria y secundaria de infarto cerebral en pacientes con
riesgo alto de infarto cerebral (p ej personas mayores pacientes despues
de ataque isquemico transitorio (AIT) o infarto cerebral y postinfarto de
miocardio o sindrome coronario agudo pacientes con fraccion de eyeccion
del corazon muy baja)
- Todavia en otra realizacion la invencion se refiere al uso de los compuestos
mencionados en lo que antecede para preparar un medicamento para el tratamiento
y/o profilaxis del infarto de miocardio (a veces llamado tambien sindrome coronario
agudo [SCA])
- preferiblemente SCA con infarto de miocardio que ocurre en pacientes
con/despues de implante de stent
con intervencion coronaria percutanea (ICP) sin implante de stent
y sin ICP
- El tratamiento y/o profilaxis del infarto de miocardio en el SCA puede empezar
inmediatamente despues del suceso (tratamiento agudo) o un tiempo despues del
suceso (p ej despues del infarto de miocardio post IM) (terapia cronica prevencion
secundaria)
- Todavia en otra realizacion la invencion se refiere al uso de los compuestos
mencionados en lo que antecede para preparar un medicamento para el tratamiento
y/o profilaxis del infarto de miocardio en particular el infarto de miocardio en pacientes
con derivacion venosa aortocoronaria (DVAC) y tambien en pacientes despues de
trombolisis
- En otra realizacion la invencion se refiere al uso de los compuestos
mencionados en lo que antecede para preparar un medicamento para el tratamiento
y/o profilaxis de la trombosis o sucesos tromboembolicos en pacientes despues de
una cirugia de derivacion arterial coronaria de injerto sin bomba
- En otra realizacion la invencion se refiere al uso de los compuestos
mencionados en lo que antecede para preparar un medicamento para el tratamiento
y/o profilaxis de la trombosis por injerto en particular la trombosis por injerto en
pacientes de DVAC y tambien en pacientes despues de trombolisis
- En otra realizacion la invencion se refiere al uso de los compuestos
mencionados en lo que antecede para preparar un medicamento para el tratamiento
y/o profilaxis de la trombosis por stent en particular la trombosis por stent en pacientes
de ICP y tambien en pacientes despues de trombolisis
- En otra realizacion la invencion se refiere al uso de los compuestos

7 -

mencionados en lo que antecede para preparar un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis del riesgo cardiovascular elevado preferiblemente riesgo cardiovascular elevado en pacientes en tratamiento con farmacos antihipertensores y/o reductores de lipidos en pacientes con estado inflamatorio elevado en pacientes con parametros

5 coagulantes elevados (p ej PAI 1) o en pacientes con diabetes mellitus

En otra realizacion la invencion se refiere al uso de los compuestos mencionados en lo que antecede para preparar un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad cardiaca congenita en particular del agujero oval abierto insuficiencia cardiaca congenita disposicion congenita de los vasos y

10 anomalias de los vasos (p ej estenosis del istmo aortico)

En otra realizacion la invencion se refiere al uso de los compuestos mencionados en lo que antecede para preparar un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades seleccionadas de trastornos debidos a valvulas del corazon artificiales arritmia insuficiencia cardiaca cardiomiopatia hipertrofica

15 obstructiva (CMHO) y diabetes mellitus

En otra realizacion la invencion se refiere al uso de los compuestos mencionados en lo que antecede para preparar un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad arterial periferica (EAP) en particular la enfermedad arterial periferica

20 en pacientes que padecen diabetes mellitus
 en pacientes con o sin stent o stents implantados en el o los vasos perifericos
 y en pacientes que se someten a cirugia de derivacion periferica

En otra realizacion la invencion se refiere al uso de los compuestos mencionados en lo que antecede para preparar un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad seleccionada de enfermedad de los microvasos

25 cerebrales e infarto pulmonar

En otra realizacion la invencion se refiere al uso de los compuestos mencionados en lo que antecede para preparar un medicamento para la prevencion y/o el tratamiento de la trombosis por shunt trombosis por cateter (incluida la via venosa central [VVC]) y sucesos tromboembolicos en particular en pacientes en

30 dialisis con shunt o sin shunt y en maquina de dialisis

En otra realizacion la invencion se refiere al uso de los compuestos mencionados en lo que antecede para el tratamiento y/o profilaxis de la embolia pulmonar (EP) en particular la EP en pacientes con riesgo mayor de EP (p ej

35 coagulopatia congenita pacientes despues de embolias pulmonares multiples) y en pacientes con tromboembolia venosa profunda (TVP) y/o cualquier otro tipo de TEV

En otra realizacion la invencion se refiere al uso de los compuestos mencionados en lo que antecede para preparar un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de la trombosis sucesos tromboembolicos venosos (TEV) embolia pulmonar (EP) y tromboembolia venosa profunda (TVP) en pacientes con cuidados
 5 médicos (pacientes inmovilizados) y personas inmovilizadas temporalmente en particular

- en pacientes inmovilizados despues de cualquier tipo de cirugia
- en pacientes inmovilizados despues de cualquier tipo de accidente o traumatismo
- 10 en pacientes inmovilizados con factores de riesgo adicionales para la TEV
- en pacientes con cancer
- en pacientes con insuficiencia cardiaca
- en pacientes con esclerosis multiple (EM)
- en pacientes con otros diagnosticos que den como resultado la
- 15 inmovilizacion del paciente o
- pasajeros de vuelos de larga distancia

Lo anterior incluye profilaxis a corto plazo en personas sanas o personas con riesgo de enfermedades cardiovasculares cuando estan inmovilizados debido a vuelos de larga distancia. Un subgrupo preferido de pasajeros de vuelos de larga distancia se
 20 refiere a mujeres en especial mujeres embarazadas. Otros subgrupos preferidos de pasajeros de vuelos de larga distancia son personas de mas de 50 años de edad o que tienen otros factores de riesgo. El intervalo de dosis preferido para los pasajeros de vuelos de larga distancia es entre 50 mg y 300 mg en forma de aplicacion de una sola vez el dia del vuelo. Opcionalmente se puede tomar una segunda dosis 24 horas
 25 despues dependiendo de la duracion del vuelo. El esquema de aplicacion esta relacionado con la profilaxis a corto plazo deseada para los pasajeros de vuelos

En otra realizacion la invención se refiere al uso de los compuestos mencionados en lo que antecede para preparar un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas en esta solicitud que ocurren en
 30 mujeres embarazadas en particular el infarto cerebral insuficiencia cardiaca (gravidas de alto riesgo) enfermedad de hipercoagulacion congenita y hemolisis en mujeres embarazadas asi como para el tratamiento y/o profilaxis del sindrome de enzimas hepaticas elevadas y plaquetas bajas (HELLP) (en mujeres embarazadas)

En otra realizacion la invencion se refiere al uso de los compuestos
 35 mencionados en lo que antecede para preparar un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de la tromboembolia arterial aguda o cronica (por ejemplo debida a

cateterismo cardiaco via venosa central (VVC) etc) en niños

En otra realizacion la invencion se refiere al uso de los compuestos mencionados en lo que antecede para preparar un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad cardiaca congenita en particular enfermedad cardiaca congenita postoperatoria en niños y TEV en niños

En otra realizacion la invencion se refiere al uso de los compuestos mencionados en lo que antecede para preparar un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de la tromboembolia venosa y/o TEV en niños con cancer

En otra realizacion la invencion se refiere al uso de los compuestos mencionados en lo que antecede para preparar un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de la disfuncion erectil

Los inhibidores de la trombina listados antes son utiles para prevenir y/o tratar sucesos provocados por las enfermedades mencionadas antes (como TEV (tromboembolia venosa) y EP (embolia pulmonar)) optimizar el flujo sanguineo a organos o regiones y/o son adecuados para el tratamiento directo de otras enfermedades

Una realizacion preferida es el uso de los inhibidores directos de la trombina de acuerdo con la invencion para preparar un medicamento para tratar o prevenir la TEV asociada con una cualquiera de las enfermedades mencionadas antes y a continuacion

Las indicaciones preferidas son

tratamiento de infarto cerebral no hemorragico

prevencion primaria y secundaria de infarto cerebral en pacientes con fraccion de eyeccion del corazon muy baja

tratamiento y/o profilaxis de infarto de miocardio en el sindrome coronario agudo (SCA) preferiblemente SCA con infarto de miocardio que ocurre en pacientes

con/despues de implante de stent

con intervencion coronaria percutanea (ICP) sin implante de stent

sin ICP

tratamiento y/o profilaxis de la trombosis sucesos tromboembolicos venosos (TEV) embolia pulmonar (EP) y tromboembolia venosa profunda (TVP) en pacientes con cuidados medicos (pacientes inmovilizados) y personas inmovilizadas temporalmente en particular

en pacientes inmovilizados despues de cualquier tipo de cirugia

en pacientes inmovilizados despues de cualquier tipo de accidente o

- traumatismo
- en pacientes con factores de riesgo adicionales para la TEV
- en pacientes con cancer
- en pacientes con insuficiencia cardiaca
- 5en pacientes con esclerosis multiple (EM)
- en pacientes con otros diagnosticos que den como resultado la inmovilizacion del paciente o
- en pasajeros de vuelos de larga distancia
- tratamiento y/o profilaxis de riesgo cardiovascular elevado preferiblemente
- 10riesgo cardiovascular elevado en
- pacientes con tratamiento con farmacos antihipertensores y/o reductores de lipidos
- pacientes con estado inflamatorio elevado
- pacientes con parametros de coagulacion elevados (p ej PAI 1) o en
- 15pacientes con diabetes mellitus
- tratamiento y/o profilaxis de enfermedad cardiaca congenita en particular
- agujero oval abierto
- insuficiencia cardiaca congenita
- disposicion congenita de los vasos y
- 20anomalias de los vasos
- tratamiento y/o profilaxis de trastornos cardiovasculares debidos a
- valvulas del corazon artificiales
- arritmia
- insuficiencia cardiaca
- 25cardiomiopatia hipertrofica obstructiva (CMHO) o
- diabetes mellitus
- tratamiento y/o profilaxis de enfermedad arterial periferica (EAP) en particular
- EAP
- en pacientes con diabetes mellitus
- 30en pacientes con o sin stent o stents implantados en el o los vasos perifericos y
- en pacientes que se someten a cirugia de derivacion periferica
- tratamiento y/o profilaxis de enfermedad de los microvasos cerebrales
- tratamiento y/o profilaxis de infarto pulmonar
- 35tratamiento y/o profilaxis de trombosis por shunt en particular en pacientes en dialisis

tratamiento y/o profilaxis de trombosis por cateter en particular en pacientes en diálisis

tratamiento y/o profilaxis de sucesos tromboembólicos en la máquina de diálisis

5 tratamiento y/o profilaxis de embolia pulmonar (EP) en particular EP en pacientes con riesgo alto de EP (p ej coagulopatía congénita pacientes después de embolias pulmonares múltiples)

tratamiento y/o profilaxis de infarto cerebral en mujeres embarazadas

insuficiencia cardíaca en mujeres embarazadas (gravidas de alto riesgo)

10 enfermedad de hipercoagulación congénita en mujeres embarazadas hemólisis en mujeres embarazadas y de síndrome de enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas (HELLP) en mujeres embarazadas

tratamiento y/o profilaxis de la disfunción eréctil

En otra realización la invención se refiere al uso de los compuestos
15 mencionados en lo que antecede para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una o varias de las enfermedades mencionadas en lo que antecede en la que la enfermedad está asociada con la TEV

El inhibidor directo de la trombina opcionalmente usado en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se puede incorporar en la
20 preparación farmacéutica convencional en forma sólida líquida o de pulverizador Por ejemplo la composición puede presentarse en una forma adecuada para la administración oral tópica lingual rectal o parenteral o para la inhalación nasal las formas preferidas incluyen por ejemplo cápsulas comprimidos comprimidos recubiertos ampollas supositorios y pulverizador nasal

25 El principio activo puede incorporarse en excipientes o en vehículos usados convencionalmente en composiciones farmacéuticas tales como por ejemplo talco goma arábiga lactosa gelatina estearato de magnesio almidón de maíz vehículos acuosos o no acuosos polivinilpirrolidona glicéridos semisintéticos de ácidos grasos cloruro de benzalconio fosfato de sodio EDTA polisorbato 80 De forma ventajosa las
30 composiciones se formulan en unidades de dosificación adaptándose cada unidad de dosificación para suministrar una única dosis del principio activo El intervalo de dosis aplicable al día es entre 0.1 mg y 600 mg preferiblemente entre 50 mg y 300 mg/día Cada unidad de dosificación puede contener de forma conveniente de 0.1 mg a 200 mg preferiblemente de 50 a 150 mg

35 Se pueden obtener comprimidos adecuados por ejemplo mezclando la o las sustancias activas con excipientes conocidos por ejemplo con diluyentes inertes tales

como carbonato calcico fosfato calcico o lactosa disgregantes tales como almidon de maiz o acido alginico aglutinantes tales como almidon o gelatina lubricantes tales como estearato magnesico o talco y/o agentes para retardar la liberacion tales como carboximetilcelulosa acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo) Los comprimidos tambien pueden comprender varias capas

Por consiguiente se pueden preparar comprimidos recubiertos recubriendo nucleos producidos de manera analoga a los comprimidos con sustancias usadas normalmente para recubrimientos de comprimidos por ejemplo colidona o goma de laca goma arabiga talco dióxido de titanio o azucar Para conseguir liberacion retardada o evitar incompatibilidades el nucleo puede consistir tambien en una serie de capas De forma similar el recubrimiento de pastillas puede consistir en una serie de capas para lograr una administracion retardada usando posiblemente los excipientes mencionados anteriormente para las pastillas

Los jarabes o elixires que contienen las sustancias activas o combinaciones de ellas de acuerdo con la invencion pueden contener adicionalmente un edulcorante tal como sacarina ciclamato glicerol o azucar y un potenciador del sabor por ejemplo un aromatizante tal como vainillina o extracto de naranja Tambien pueden contener adyuvantes de suspension o espesantes tales como la carboximetilcelulosa sodica agentes humectantes tales como por ejemplo productos de condensacion de alcoholes grasos con oxido de etileno o conservantes tales como los p hidroxibenzoatos

Las soluciones para inyeccion se preparan del modo habitual por ejemplo mediante la adicion de conservantes tales como p hidroxibenzoatos o estabilizantes tales como sales de metales alcalinos del acido etilendiamintetraacetico y se transfieren a viales de inyeccion o ampollas

Se pueden preparar por ejemplo capsulas que contengan una o mas sustancias activas o combinaciones de sustancias activas mezclando las sustancias activas con vehiculos inertes tales como lactosa o sorbitol y envasandolas en capsulas de gelatina

Los supositorios adecuados se pueden elaborar por ejemplo mezclando con vehiculos proporcionados para este fin tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados

Los Ejemplos mostrados a continuacion ilustran la presente invencion sin restringir su alcance

El material de partida el etexilato de dabigatran (3 [(2 {[4 (aminohexiloxycarboniliminometil) fenilamino] metil} 1 metil 1H bencimidazol-5

carbonil) piridin 2-il-amino] propionato de etilo) se puede preparar por ejemplo como se describe en la solicitud WO 98/37075 Ejemplo 113

Ejemplo 1

5

Hidrocioruro del 3-[(2-{[4 (aminohexiloxícarboniliminometil) fenilamino] metil} 1 metil-1H bencimidazol 5-carbonil) piridin 2-il amino]-propionato de etilo

Se añadieron 125 mg (1.59 mmol) de cloruro de acetilo a 5 ml de etanol con agitación. La solución así obtenida después se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una solución de 1.0 g (1.59 mmol) de 3-[(2-{[4 (amino hexiloxícarbonilimino metil) fenilamino] metil} 1 metil 1H bencimidazol 5 carbonil) piridin 2-il amino] propionato de etilo y se agitó durante dos horas más. La mezcla después se evaporó completamente. El residuo primero de todo se trituró después de la adición de aproximadamente 5 ml de acetato de etilo y se filtró con succión. Después se agitó durante la noche en aproximadamente 10 ml de acetona. Se filtró con succión. Se lavó con un poco de acetona y éter dietílico y después se secó a 60°C a vacío.

Rendimiento 86% de la teoría

Punto de fusión 135 °C

20 Ejemplo 2

Sal del ácido cítrico del 3-[(2-{[4 (aminohexiloxícarboniliminometil) fenilamino] metil} 1 metil-1H bencimidazol-5 carbonil) piridin-2 il amino] propionato de etilo

Se añadieron gota a gota a temperatura ambiente 210 mg (1.0 mmol) de hidrato del ácido cítrico disueltos en 10 ml de acetato de etilo con agitación a una solución de 628 mg (1.0 mmol) de 3-[(2-{[4 (aminohexiloxícarboniliminometil) fenilamino] metil} 1 metil 1H bencimidazol 5 carbonil)-piridin-2 il amino] propionato de etilo en 45 ml de acetato de etilo. Se formó un precipitado amarillo. La mezcla se agitó durante una noche. Después el producto se filtró con succión. Se lavó con un poco de acetato de etilo y éter dietílico y se secó a aproximadamente 50°C a vacío.

Rendimiento 83% de la teoría

Punto de fusión aproximadamente 170°C (con descomposición)

Ejemplo 3

35

Sal del ácido tartárico del 3-[(2-{[4-(aminohexiloxícarboniliminometil)-fenilamino] metil}

1 metil 1H-bencimidazol 5 carbonil)-piridin 2 il-amino] propionato de etilo

Se añadieron gota a gota a temperatura ambiente 150 mg (1 0 mmol) de acido L(+) tartarico disueltos en 5 ml de etanol absoluto con agitacion a una solucion de 628 mg (1 0 mmol) de 3 [(2-{[4 (aminohexiloxicarboniliminometil) fenilamino] metil} 1 metil 1H-bencimidazol 5 carbonil) piridin 2 il amino]-propionato de etilo en 50 ml de acetato de etilo Se formo un precipitado fino La suspension se agito durante dos horas mas despues el producto se filtro con succion se lavo con un poco de acetato de etilo frio y eter dietilico y se seco a vacio a aproximadamente 50°C

Rendimiento 72% de la teoria

10 Punto de fusion aproximadamente 160°C (con descomposicion)

Ejemplo 4Sal del acido malonico del 3 [(2 {[4 (aminohexiloxicarboniliminometil) fenilamino] metil} 1 metil 1H-bencimidazol 5 carbonil)-piridin 2 il amino] propionato de etilo

15 1 metil 1H-bencimidazol 5 carbonil)-piridin 2 il amino] propionato de etilo

Se añadieron gota a gota a temperatura ambiente 104 mg (1 0 mmol) de acido malonico disueltos en 10 ml de acetato de etilo con agitacion a una solucion de 628 mg (1 0 mmol) de 3 [(2 {[4 (aminohexiloxicarboniliminometil) fenilamino] metil} 1 metil 1H bencimidazol-5 carbonil)-piridin-2 il amino] propionato de etilo en 50 ml de acetato de etilo Despues de aproximadamente una hora se formo un precipitado fino La suspension se agito durante tres horas mas despues el producto se filtro con succion se lavo con un poco de acetato de etilo frio y eter dietilico y se seco a vacio a aproximadamente 50°C

Rendimiento 79% de la teoria

25 Punto de fusion 100 C

Ejemplo 5Sal del acido maleico del 3 [(2 {[4-(aminohexiloxicarboniliminometil) fenilamino] metil} 1-metil 1H-bencimidazol 5 carbonil)-piridin 2 il amino] propionato de etilo

30 1-metil 1H-bencimidazol 5 carbonil)-piridin 2 il amino] propionato de etilo

Se añadieron gota a gota 116 mg (1 0 mmol) de acido maleico disueltos en 10 ml de acetato de etilo con agitacion a temperatura ambiente a una solucion de 628 mg (1 0 mmol) de 3 [(2 {[4-(aminohexiloxicarboniliminometil) fenilamino] metil} 1 metil 1H bencimidazol 5 carbonil) piridin-2 il amino] propionato de etilo en 50 ml de acetato de etilo Se formo un precipitado La suspension se agito durante tres horas mas despues el producto se filtro con succion se lavo con un poco de acetato de etilo frio y

53

eter dietilico y se seco a vacio a aproximadamente 50°C
Rendimiento 93% de la teoria
Punto de fusion 120 °C

5 Ejemplo 6

Salicilato del 3 [(2 {[4-(hexiloxicarbonilaminoiminometil) fenilamino] metil} 1 metil 1H
bencimidazol-5-carbonil) piridin 2 il amino] propionato de etilo

Una solucion de 1 38 g (10 0 mmol) de acido salicilico en 20 ml de acetona se
añadio gota a gota con agitacion a 35 40 C a una solucion de 6 28 g (10 0 mmol) de
3-[(2 {[4-(hexiloxicarbonilaminoiminometil) fenilamino] metil} 1 metil 1H bencimidazol 5
carbonil)-piridin 2 il amino]-propionato de etilo base (preparado como se describe en el
documento WO 98/37075) en 45 ml de acetona Despues de unos minutos el
producto empezo a cristalizar y se diluyo con 65 ml de acetona En 30 minutos la
mezcla se enfrio a temperatura ambiente despues el precipitado se filtro con succion
se lavo con aproximadamente 40 ml de acetona y se seco a 40°C en el secador de aire
circulante

Rendimiento 94% de la teoria
Punto de fusion 155 C

20 Ejemplo 7

Ampolla seca que contiene 75 mg de sustancia activa por 10 ml

Composicion

25	Sustancia activa	75 0 mg
	Manitol	50 0 mg
	Agua para inyecciones hasta	10 0 ml

Preparacion

30 Se disuelven la sustancia activa y el manitol en agua Despues de envasar la
solucion se liofiliza Para producir la solucion lista para usar para inyecciones el
producto se disuelve en agua

Ejemplo 8

35

Ampolla seca que contiene 35 mg de sustancia activa por 2 ml

Composicion

Sustancia activa 35 0 mg
 Manitol 100 0 mg

5 Agua para inyecciones hasta 2 0 ml

Preparacion

Se disuelven la sustancia activa y el manitol en agua. Despues de envasar la solucion se liofiliza

10 Para producir la solucion lista para usar para inyecciones el producto se disuelve en agua

Ejemplo 9

15 Comprimido que contiene 50 mg de sustancia activa

Composicion

(1) Sustancia activa 50 0 mg
 (2) Lactosa 98 0 mg
 20 (3) Almidon de maiz 50 0 mg
 (4) Polivinilpirrolidona 15 0 mg
 (5) Estearato de magnesio 2,0 mg
 215 0 mg

Preparacion

25 Se mezclan entre si (1) (2) y (3) y se granulan con una solucion acuosa de (4)
 Se añade (5) al material granulado seco. A partir de esta mezcla se forman comprimidos biplanares con caras en ambos lados y con una muesca de division en un lado

Diametro de los comprimidos 9 mm

30

Ejemplo 10

Comprimido que contiene 350 mg de sustancia activa

35 Composicion

(1) Sustancia activa 350 0 mg

75

17

- (2) Lactosa 136 0 mg
 - (3) Almidon de maiz 80 0 mg
 - (4) Polivinilpirrolidona 30 0 mg
 - (5) Estearato de magnesio 4,0 mg
- 5 600 0 mg

Preparacion

Se mezclan entre si (1) (2) y (3) y se granulan con una solucion acuosa de (4)
Se añade (5) al material granulado seco A partir de esta mezcla se forman comprimidos biplanares con caras en ambos lados y con una muesca de division en un lado

10

Diametro de los comprimidos 12 mm

Ejemplo 11

15 Capsulas que contienen 50 mg de sustancia activa

Composicion

- (1) Sustancia activa 50 0 mg
 - (2) Almidon de maiz secado 58 0 mg
 - (3) Lactosa en polvo 50 0 mg
 - 20 (4) Estearato de magnesio 2,0 mg
- 160 0 mg

Preparacion

Se tritura (1) con (3) Esta trituracion se añade a la mezcla de (2) y (4) con mezclamiento vigoroso

25

Esta mezcla en polvo se envasa en capsulas de gelatina dura de tamaño 3 en una maquina de llenado de capsulas

Ejemplo 12

30 Capsulas que contienen 350 mg de sustancia activa

Composicion

- (1) Sustancia activa 350 0 mg
- (2) Almidon de maiz secado 46 0 mg
- 35 (3) Lactosa en polvo 30 0 mg
- (4) Estearato de magnesio 4,0 mg

18
430 0 mg

Preparacion

Se tritura (1) con (3) Esta trituracion se añade a la mezcla de (2) y (4) con
mezclamiento vigoroso

- 5 Esta mezcla en polvo se envasa en capsulas de gelatina dura de tamaño 0 en
una maquina de llenado de capsulas

Ejemplo 13

- 10 Supositorios que contienen 100 mg de sustancia activa

1 supositorio contiene

- Sustancia activa

100 0 mg
- Polietilenglicol (P M 1500)

600 0 mg
- 15 Polietilenglicol (P M 6000)

460 0 mg
- Monoestearato de polietilensorbitan

840,0 mg
- 2 000 0 mg

Ejemplo 14

	Composicion en porcentaje				por capsula [mg]	por capsula [mg]
	Material del nucleo	Capa separadora	Capa de sustancia activa	Total		
Ácido tartarico	61 3	-	-	61 3	176 7	353 4
Goma arabiga	3 1	2 8		5 9	17 0	34 0
Talco		5 6	3 2	8 8	25 4	50 7
Hidroxihidroxipropil celulosa			4 0	4 0	11 5	23 1
Sustancia activa (basado en la base)			20 0	20 0	50 0	100 0
Total				100 0	288 3	576 5

37

Ejemplo 15

	Composicion en porcentaje				por	por
	Material del nucleo	Capa separadora	Capa de sustancia activa	Total	capsula [mg]	capsula [mg]
Ácido tartarico	38 5	-		38 5	55 5	166 5
Goma arabiga	1 9	1 7		3 6	5 2	15 6
Talco		3 5	6 4	9 9	14 3	42 8
Hidroxihidroxiopropil celulosa			8 0	8 0	11 5	34 6
Sustancia activa (basado en la base)			40 0	40 0	50 0	150 0
Total				100 0	144 2	432 5

La preparacion y la estructura de los granulos de acuerdo con los Ejemplos 14 y
5 15 se describen con detalle en el documento WO 03/074056

REIVINDICACIONES

- 1 Uso de un compuesto opcionalmente en forma de tautómeros racematos enantiomeros diastereoisomeros sales de adición de ácido farmacológicamente
- 5 aceptables solvatos hidratos o profármacos del mismo seleccionado del grupo que consiste en dabigatran etexilato de dabigatran (N 2 piridil N 2 etoxycarboniletil) amida del ácido 1 metil-2-[4 (N hidroxiamidino) fenilaminometil]-bencimidazol 5 il carboxílico melagatran (inogatran) ximelagatran hirudina hirolog y argatroban para preparar un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad seleccionada del
- 10 grupo que consiste en
- infarto cerebral no hemorrágico
 - infarto cerebral primario y secundario en pacientes con fracción de eyección del corazón muy baja
 - infarto de miocardio en el síndrome coronario agudo (SCA)
 - 15 trombosis sucesos tromboembólicos venosos (TEV) embolia pulmonar (EP) y tromboembolia venosa profunda (TVP) en pacientes con cuidados médicos (pacientes inmovilizados)
 - riesgo cardiovascular elevado
 - enfermedad cardíaca congénita
 - 20 trastornos cardiovasculares
 - enfermedad arterial periférica (EAP)
 - enfermedad de los microvasos cerebrales
 - infarto pulmonar
 - trombosis por shunt
 - 25 trombosis por catéter
 - sucesos tromboembólicos en la máquina de diálisis
 - embolia pulmonar (EP)
 - infarto cerebral en mujeres embarazadas
 - insuficiencia cardíaca en mujeres embarazadas (gravidas de alto riesgo)
 - 30 enfermedad de hipercoagulación congénita en mujeres embarazadas
 - hemólisis en mujeres embarazadas y síndrome de enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas (HELLP) en mujeres embarazadas y
 - disfunción eréctil
- 35 2 El uso según la reivindicación 1 caracterizado porque el infarto de miocardio en el síndrome coronario agudo (SCA) es un SCA con infarto de miocardio (IM) que

ocurre en pacientes

con/despues de implante de stent

con intervencion coronaria percutanea (ICP) sin implante de stent

sin ICP

5

3 El uso segun la reivindicacion 1 caracterizado porque los pacientes con cuidados medicos (pacientes inmovilizados) y personas temporalmente inmovilizadas son

pacientes inmovilizados despues de cualquier tipo de cirugia

10 pacientes inmovilizados despues de cualquier tipo de accidente o traumatismo

pacientes con factores de riesgo adicionales para la TEV

pacientes con cancer

pacientes con insuficiencia cardiaca

pacientes con esclerosis multiple (EM)

15 pacientes con otros diagnosticos que den como resultado la inmovilizacion del paciente o

pasajeros de vuelos de larga distancia

20 4 El uso segun la reivindicacion 1 caracterizado porque el riesgo cardiovascular elevado es un riesgo cardiovascular elevado en

pacientes con tratamiento con farmacos antihipertensores y/o reductores de lipidos

pacientes con estado inflamatorio elevado

pacientes con parametros de coagulacion elevados (p ej PAI 1) o en

25 pacientes con diabetes mellitus

5 El uso segun la reivindicacion 1 caracterizado porque la enfermedad cardiaca congenita se selecciona de

agujero oval abierto

30 insuficiencia cardiaca congenita

disposicion congenita de los vasos y

anomalias de los vasos

35 6 El uso segun la reivindicacion 1 caracterizado porque el trastorno cardiovascular se debe a

valvulas del corazon artificiales

- 22 -

arritmia
 insuficiencia cardiaca
 cardiomiopatía hipertrofica obstructiva (CMHO) o
 diabetes mellitus

5

7 El uso según la reivindicación 1 caracterizado porque la enfermedad arterial
 periférica (EAP) es EAP

en pacientes con diabetes mellitus

en pacientes con o sin stent o stents implantados en el o los vasos periféricos o

10

en pacientes que se someten a cirugía de derivación periférica

8 El uso según la reivindicación 1 caracterizado porque la trombosis por shunt
 o la trombosis por catéter ocurre en pacientes en diálisis

15

9 El uso según la reivindicación 1 caracterizado porque la embolia pulmonar
 (EP) es EP en pacientes con riesgo mayor de EP

10 El uso según la reivindicación 9 caracterizado porque los pacientes con
 riesgo mayor de EP son pacientes que padecen coagulopatía congénita y/o pacientes
 que han experimentado embolias pulmonares múltiples

20

11 El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en el que la
 enfermedad está asociada con la TEV

25

12 El uso según una de las reivindicaciones 1 a 11 caracterizado porque el
 compuesto se selecciona del grupo que consiste en dabigatran etexilato de dabigatran
 y (N 2-piridil N-2 etoxycarboniletil) amida del ácido 1 metil-2 [4 (N hidroxiamidino)
 fenilaminometil] bencimidazol-5 il carboxílico

30

13 El uso según una de las reivindicaciones 1 a 12 caracterizado porque el
 compuesto se selecciona del grupo que consiste en dabigatran y etexilato de
 dabigatran o una de sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptable

35

14 El uso según una de las reivindicaciones 1 a 13 caracterizado porque el
 compuesto es el etexilato de dabigatran o una de sus sales de adición de ácido
 farmacológicamente aceptable

15 El uso segun una de las reivindicaciones 1 a 14 caracterizado porque el compuesto es la sal de adiccion de acido del etexilato de dabigatran con acido metanosulfonico

5

16 Uso segun una de las reivindicaciones 1 a 15 caracterizado porque el compuesto se aplica con un intervalo de dosis de 0.1 mg a 600 mg diarios

10 17 Un metodo para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en

infarto cerebral no hemorragico

infarto cerebral primario y secundario en pacientes con fraccion de eyeccion del corazon muy baja

infarto de miocardio en el sindrome coronario agudo (SCA)

15 trombosis sucesos tromboembolicos venosos (TEV) embolia pulmonar (EP) y tromboembolia venosa profunda (TVP) en pacientes con cuidados medicos (pacientes inmovilizados)

riesgo cardiovascular elevado

enfermedad cardiaca congenita

20 trastornos cardiovasculares

enfermedad arterial periferica (EAP)

enfermedad de los microvasos cerebrales

infarto pulmonar

trombosis por shunt

25 trombosis por cateter

sucesos tromboembolicos en la maquina de dialisis

embolia pulmonar (EP)

infarto cerebral en mujeres embarazadas

insuficiencia cardiaca en mujeres embarazadas (gravidas de alto riesgo)

30 enfermedad de hipercoagulacion congenita en mujeres embarazadas

hemolisis en mujeres embarazadas y sindrome de enzimas hepaticas

elevadas y plaquetas bajas (HELLP) en mujeres embarazadas y

disfuncion erectil

35 comprendiendo dicho metodo la etapa de administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapeuticamente eficaz de un compuesto opcionalmente en forma de sus tautomeros racematos enantiomeros diastereoisomeros sales de adiccion de

acido farmacologicamente aceptables solvatos hidratos o profarmacos seleccionado del grupo que consiste en dabigatran etexilato de dabigatran (N 2 piridil N 2 etoxycarboniletil) amida del acido 1 metil 2-[4 (N-hidroxiamidino) fenilaminometil] bencimidazol 5 il-carboxilico melagatran (inogatran) ximelagatran hirudina hirolog y
5 argatroban

18 El metodo segun la reivindicacion 17 caracterizado porque el infarto de miocardio en el sindrome coronario agudo (SCA) es un SCA con infarto de miocardio (IM) que ocurre en pacientes
10 con/despues de implante de stent
con intervencion coronaria percutanea (ICP) sin implante de stent
sin ICP

19 El metodo segun la reivindicacion 17 caracterizado porque los pacientes
15 con cuidados medicos (pacientes inmovilizados) y personas temporalmente inmovilizadas son
pacientes inmovilizados despues de cualquier tipo de cirugia
pacientes inmovilizados despues de cualquier tipo de accidente o traumatismo
pacientes con factores de riesgo adicionales para la TEV
20 pacientes con cancer
pacientes con insuficiencia cardiaca
pacientes con esclerosis multiple (EM)
pacientes con otros diagnosticos que den como resultado la inmovilizacion del paciente o
25 pasajeros de vuelos de larga distancia

20 El metodo segun la reivindicacion 17 caracterizado porque el riesgo cardiovascular elevado es un riesgo cardiovascular elevado en
pacientes con tratamiento con farmacos antihipertensores y/o reductores de
30 lipidos
pacientes con estado inflamatorio elevado
pacientes con parametros de coagulacion elevados (p ej PAI 1) o en
pacientes con diabetes mellitus

35 21 El metodo segun la reivindicacion 17 caracterizado porque la enfermedad cardiaca congenita se selecciona de

- 25 -

agujero oval abierto
 insuficiencia cardiaca congenita
 disposicion congenita de los vasos y
 anomalias de los vasos

5

22 El metodo segun la reivindicacion 17 caracterizado porque el trastorno cardiovascular se debe a

valvulas del corazon artificiales
 arritmia

10

insuficiencia cardiaca
 cardiomiopatia hipertrofica obstructiva (CMHO) o
 diabetes mellitus

23 El metodo segun la reivindicacion 17 caracterizado porque la enfermedad arterial periferica (EAP) es EAP

15

en pacientes con diabetes mellitus
 en pacientes con o sin stent o stents implantados en el o los vasos perifericos o
 en pacientes que se someten a cirugia de derivacion periferica

20

24 El metodo segun la reivindicacion 17 caracterizado porque la trombosis por shunt o la trombosis por cateter ocurren en pacientes en dialisis

25 El metodo segun la reivindicacion 17 caracterizado porque la embolia pulmonar (EP) es EP en pacientes con riesgo mayor de EP

25

26 El metodo segun la reivindicacion 25 caracterizado porque los pacientes con riesgo mayor de EP son pacientes que padecen coagulopatía congenita y/o pacientes que han experimentado embolias pulmonares múltiples

30

27 El metodo segun una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 26 en el que la enfermedad esta asociada con la TEV

28 El metodo segun una de las reivindicaciones 17 a 27 caracterizado porque el compuesto se selecciona del grupo que consiste en dabigatran etexilato de dabigatran y (N-2 pindil N 2 etoxicarboniletil) amida del acido 1 metil 2 [4 (N hidroxiamidino) fenilaminometil] bencimidazol 5 il-carboxilico

35

29 El metodo segun una de las reivindicaciones 17 a 28 caracterizado porque el compuesto se selecciona del grupo que consiste en dabigatran y etexilato de dabigatran o una de sus sales de adiclon de acido farmacologicamente aceptable

5

30 El metodo segun una de las reivindicaciones 17 a 29 caracterizado porque el compuesto es el etexilato de dabigatran o una de sus sales de adiclon de acido farmacologicamente aceptable

10

31 El metodo segun una de las reivindicaciones 17 a 30 caracterizado porque el compuesto es la sal de adiclon de acido del etexilato de dabigatran con acido metanosulfonico

32 Metodo segun una de las reivindicaciones 17 a 31 caracterizado porque el compuesto se aplica con un intervalo de dosis de 0.1 mg a 600 mg diarios

15

27

RESUMEN

NUEVAS INDICACIONES PARA LOS INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA
EN EL CAMPO CARDIOVASCULAR

5

La invencion se refiere a nuevas indicaciones para inhibidores directos de la
trombina tales como el etexilato de dabigatran en el campo cardiovascular

10

15

20

25

30

35

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P01-2086	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as where applicable Item 5 below	
International application No PCT/EP2007/057255	International filing date (day/month/year) 13/07/2007	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 17/07/2006
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH		

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 7 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
☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2 ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II).

3 ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

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 No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6 With regard to the drawings

- a the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority because this figure better characterizes the invention

b ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/057255

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV A61K31/397 A61K31/4184 A61K31/4439 A61K31/4709 A61K38/58
A61P7/02 A61P9/04 A61P9/10 A61P9/12 A61P9/14
A61P43/00

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)
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, EMBASE, BIOSIS

C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document with indication where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No
X	WO 98/37075 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]) 27 August 1998 (1998-08-27) cited in the application page 16 example g page 38 line 5 - page 39, line 10 page 88 example 113 page 106 example 113 -----	1-32
X	WO 2004/014894 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE] HAUER NORBERT [DE] BUSCH ULRICH [DE]) 19 February 2004 (2004-02-19) cited in the application pages 1,2 page 11 lines 1-29 example 5 ----- -/--	1-32

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C☒ See patent family annex

Special categories of cited documents

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

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

Date of the actual completion of the international search

14 February 2008

Date of mailing of the international search report

03/03/2008

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

Tullberg Erik

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/057255

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document with indication where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No
X	WO 03/074056 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE] BRAUNS ULRICH [DE]) 12 September 2003 (2003-09-12) cited in the application page 1, lines 1-19 page 4, lines 10-22 -----	1-32
X	WO 2004/073747 A (LG LIFE SCIENCES LTD [KR]) 2 September 2004 (2004-09-02) page 20, paragraph 184 claims 1 5,8 9 -----	1-32
X	KENNETH A BAUER New Anticoagulants Anti IIa vs Anti Xa-Is One Better? JOURNAL OF THROMBOSIS AND THROMBOLYSIS, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS BO, vol 21, no 1, 1 February 2006 (2006-02-01), pages 67-72, XP019216045 ISSN 1573-742X abstract page 68 right-hand column, lines 6-8 -----	1-32
X	WO 2005/009361 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US], GARDNER MARGARET M [US], HURSTING MARCIE) 3 February 2005 (2005-02-03) page 1, lines 4,5 page 6 lines 17-20 claims 1 4 -----	1-32
X	DATABASE WPI Week 200633 Derwent Publications Ltd , London GB, AN 2006-312122 XP002468796 & JP 2006 111563 A (ZH HUMAN SCI SHINKO ZAIDAN) 27 April 2006 (2006-04-27) abstract -----	1-32
X	EP 0 732 102 A (BEHRINGWERKE AG [DE] BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL [US]) 18 September 1996 (1996-09-18) page 2 lines 5-9 page 5 line 45 - page 6, line 4 page 6, lines 22-58 -----	1-32

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II 2

Claims Nos -

The expressions "elevated cardiovascular risk", "brain microvessel disease and haemolysis in pregnant women and of elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome in pregnant women" according to the subject-matter of claim 1 and 17 of the present application, are not clear within the meaning of Article 6 PCT because the person skilled in the art can not unambiguously derive what conditions fall within or without the scope of these expressions. For the purpose of the present application these expressions have been interpreted as belonging to cardiovascular diseases, vascular diseases and haemolytic diseases respectively.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66 1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.2), should the problems which led to the Article 17(2)PCT declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/057255

Box No II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons

- 1 ☐ Claims Nos
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority namely
- 2 ☒ Claims Nos
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out specifically
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
- 3 ☐ Claims Nos
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6 4(a)

Box No III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows

- 1 ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant this international search report covers allsearchable claims
- 2 ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees this Authority did not invite payment of additional fees
- 3 ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant this international search report covers only those claims for which fees were paid specifically claims Nos
- 4 ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant Consequently this International search report is restricted to the invention first mentioned in the claims it is covered by claims Nos

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and where applicable the payment of a protest fee
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/057255

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9837075	A	27-08-1998	AT 239712 T	15-05-2003
			AU 742593 B2	10-01-2002
			AU 6399198 A	09-09-1998
			BG 64558 B1	29-07-2005
			BG 103655 A	29-02-2000
			BR 9807843 A	19-06-2001
			CA 2277949 A1	27-08-1998
			CN 1248251 A	22-03-2000
			CZ 9902915 A3	14-06-2000
			DE 59808281 D1	12-06-2003
			DK 966454 T3	01-09-2003
			EA 3697 B1	28-08-2003
			EE 9900359 A	15-02-2000
			EP 0966454 A1	29-12-1999
			ES 2199426 T3	16-02-2004
			HK 1025096 A1	01-11-2002
			HR 980082 A2	31-10-1998
			HU 0001116 A2	28-05-2001
			IL 130812 A	18-12-2005
			JP 3343359 B2	11-11-2002
			JP 2001509815 T	24-07-2001
			NO 993945 A	15-10-1999
			NZ 337323 A	24-11-2000
			PL 335154 A1	10-04-2000
			PT 966454 T	30-09-2003
			SK 112199 A3	16-05-2000
			TR 9902017 T2	21-10-1999
			TW 588047 B	21-05-2004
WO 2004014894	A	19-02-2004	AT 342265 T	15-11-2006
			AU 2003255304 A1	25-02-2004
			BR 0313179 A	14-06-2005
			CA 2494024 A1	19-02-2004
			CN 1675193 A	28-09-2005
			DE 10235639 A1	19-02-2004
			DK 1529041 T3	08-01-2007
			EP 1529041 A1	11-05-2005
			ES 2274300 T3	16-05-2007
			JP 2005536528 T	02-12-2005
			KR 20050026565 A	15-03-2005
			MX PA04012945 A	16-05-2005
			ZA 200409940 A	28-06-2006
WO 03074056	A	12-09-2003	AU 2003210400 A1	16-09-2003
			BR 0306559 A	30-11-2004
			CA 2476054 A1	12-09-2003
			CN 1638771 A	13-07-2005
			EP 1485094 A1	15-12-2004
			HR 20040807 A2	28-02-2005
			JP 3866715 B2	10-01-2007
			JP 2005519099 T	30-06-2005
			JP 2007056018 A	08-03-2007
			JP 2006328081 A	07-12-2006
			MX PA04008542 A	06-12-2004
			NZ 535663 A	30-06-2006
WO 2004073747	A	02-09-2004	KR 20040076203 A	31-08-2004
			US 2004229821 A1	18-11-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/057255

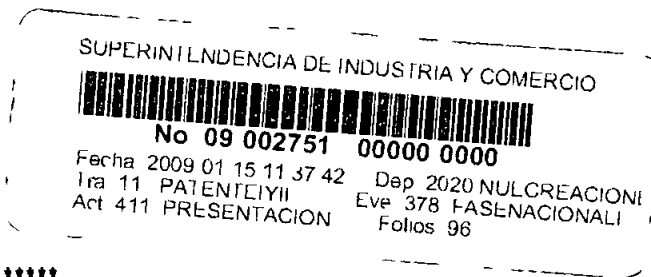
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005009361 A	03-02-2005	EP 1648232 A2 JP 2007523876 T	26-04-2006 23-08-2007
JP 2006111563 A	27-04-2006	NONE	
EP 0732102 A	18-09-1996	AR 002968 A1 AU 711660 B2 AU 4807296 A BR 9601024 A CA 2171509 A1 CN 1141809 A FI 961171 A JP 9020681 A NO 961046 A NZ 286082 A SG 43242 A1	27-05-1998 21-10-1999 26-09-1996 30-12-1997 16-09-1996 05-02-1997 16-09-1996 21-01-1997 16-09-1996 24-09-1998 17-10-1997

94

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 09 - 3,060
FECHA ENERO 14 DE 2009



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	102218922	13/01/2009	61,689,000 00

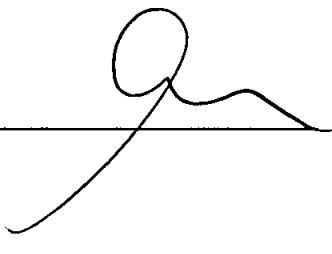
***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	540 000 00
		TOTAL	\$ 540,000 00

SON QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

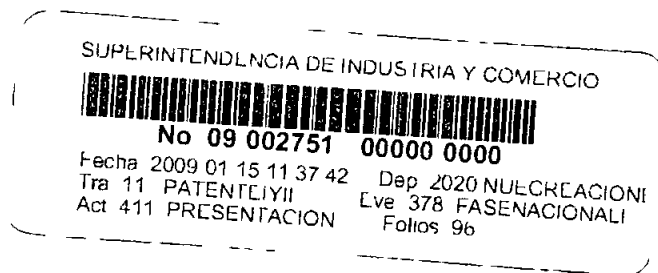


06 09255-841-121-8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 08 - 93,587
FECHA DICIEMBRE 1 DE 2008



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	92992233	01/12/2008	54,890,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	5000%-01-01	SOLICITUDES	
		85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	420,000 00
		TOTAL	\$ 420,000 00

SON CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Glo 09255-841-1218

96

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 09 - 3,137
FECHA ENERO 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

09 002751 00000 0000

Fecha 2009 01 15 11 37 42 Dep 2020 NULCREACIONE
Tra 11 PATENTE/II Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 96

***** CONSIGNACION *****

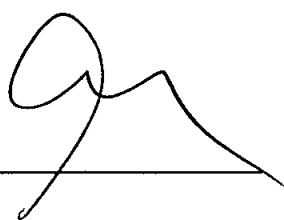
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	102218922	13/01/2009	61,689,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA AÑO ANTR
		TOTAL	\$ 5,000 00

SON CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

0060 09255-841-121-8



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

[1]

MODELO DE UTILIDAD []

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

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 y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño | [] |
| ◆ | Comprobante de pago de las tasas establecidas | [] |

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- | | | |
|---|---|-----|
| ◆ | Indicación de que se 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 trazado | [] |
| ◆ | Comprobante de pago de las tasas establecidas | [] |

COMPLETA []

INCOMPLETA []

SANDRA RODRIGUEZ
Firma Responsable

Fecha Enq 15 08

Carrera 13 No 27-00 Piso 5 7 y 10
 Conmutador 3 82 08 40
 Fax 350 52 20
 E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D C , Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 98

2020
Bogota D C

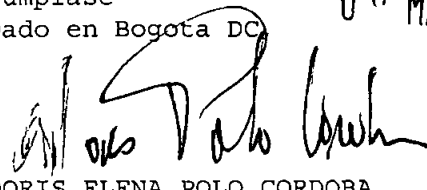
Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No	9 2751
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/057255
	Fecha inicio fase nacional	17/02/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuacion	416
	Oficio No	7858
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial

Cumplase
Dado en Bogotá DC

09 MAR 2009


DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

adpall