(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. März 2005 (03.03.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/018603 A3

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: A61K 9/12, 9/00, 31/517

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/009012

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. August 2004 (12.08.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
DE 103 38 402.2 18. August 2003 (18.08.2003) DE

(71) Anmelder *(nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, SZ, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW)*: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM/RHEIN (DE).

(71) Anmelder *(nur für DE)*: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN (DE).

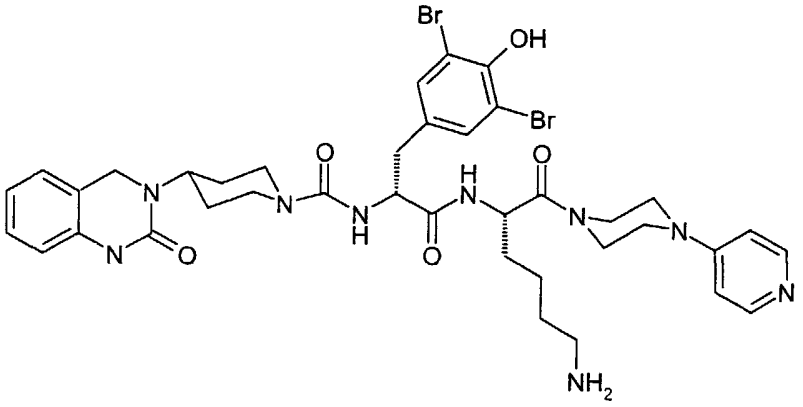
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **TRUNK, Michael** [DE/DE]; Im Brühl 5, 55218 INGELHEIM (DE). **WEILER, Claudius** [DE/DE]; An der Selzer Mühle 28, 55218 INGELHEIM-GROSSWINTERNHEIM (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SPRAY-DRIED AMORPHOUS BIBN 4096 METHOD FOR PRODUCTION AND USE THEREOF AS INHALANT

(54) Bezeichnung: SPRÜHGETROCKNETES, AMORPHES BIBN 4096, VERFAHREN ZU DESSEN HERSTELLUNG SOWIE DESSEN VERWENDUNG ALS INHALATIVUM



(A)

(57) Abstract: The invention relates to the CGRP antagonist 1-[N^2-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazine (A), or the physiologically-acceptable salts thereof, which are stable in the amorphous state under normal conditions (T < 50 °C, relative humidity < 75%) in the form of microparticles, methods for production of microparticles of said substances and the use of said microparticles for the production of a medicament in the application form of a powder inhalant for pulmonary and nasal inhalation, in particular, for the production of a medicament for the treatment of headaches, migraines and cluster headaches.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft den CGRP-Antagonisten 1 [N^2-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (A) oder dessen physiologisch verträgliche Salze, die in amorphem Zustand unter Normalbedingungen (T < 50°C, relative Feuchte < 75%) stabil und in Form von Mikropartikeln vorliegen, Verfahren zur Herstellung von Mikropartikeln aus diesen Substanzen sowie die Verwendung dieser Partikel zur Herstellung eines Arzneimittels der Applikationsform Pulverinhalativum zur pulmonalen und nasalen Inhalation, insbesondere zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Kopfschmerzen, Migräne und Cluster Headache.

WO 2005/018603 A3

(74) **Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM/RHEIN (DE).

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

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

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*

— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

(88) **Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts:** 21. Juli 2005

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/009012

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/12 A61K9/00 A61K31/517

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X, L	WO 03/070215 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; TRUNK, MICHAEL; WEILER, CLA) 28 August 2003 (2003-08-28) page 9, line 19 - page 10, line 19 claims; examples	1,2,6, 10-15
P,X, L	WO 03/070753 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; TRUNK, MICHAEL; WEILER, CLA) 28 August 2003 (2003-08-28) page 7, line 15 - line 31 page 13, line 4 - page 14, line 2 claims; examples	1-3,6, 10-15
E	WO 2005/018614 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 3 March 2005 (2005-03-03) claims; examples	1,2,6, 10-15

-/--

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

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 May 2005	01/06/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
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	Boulois, D

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/009012

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2005/018609 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 3 March 2005 (2005-03-03) page 10, line 11 - page 11, line 25 page 14 - page 16 claims; examples	1-15
A	WO 03/015787 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; DOODS, HENRI; RUDOLF, KLAUS; EBERLEIN,) 27 February 2003 (2003-02-27) the whole document	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/009012

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03070215 A	28-08-2003	DE 10207026 A1	28-08-2003
		AU 2003208862 A1	09-09-2003
		BR 0307821 A	14-12-2004
		CA 2476621 A1	28-08-2003
		WO 03070215 A1	28-08-2003
		EP 1478338 A1	24-11-2004
		US 2004014679 A1	22-01-2004
WO 03070753 A	28-08-2003	DE 10206770 A1	28-08-2003
		AU 2003208853 A1	09-09-2003
		CA 2476711 A1	28-08-2003
		WO 03070753 A1	28-08-2003
		EP 1478382 A1	24-11-2004
		US 2003191068 A1	09-10-2003
WO 2005018614 A	03-03-2005	DE 10338403 A1	17-03-2005
		WO 2005018614 A1	03-03-2005
		US 2005042180 A1	24-02-2005
WO 2005018609 A	03-03-2005	DE 10338399 A1	17-03-2005
		WO 2005018609 A1	03-03-2005
		US 2005042178 A1	24-02-2005
WO 03015787 A	27-02-2003	DE 10139410 A1	27-02-2003
		BR 0211970 A	21-09-2004
		CA 2454083 A1	27-02-2003
		CN 1543347 A	03-11-2004
		WO 03015787 A1	27-02-2003
		EP 1420790 A1	26-05-2004
		HR 20040150 A2	30-06-2004
		HU 0401484 A2	28-12-2004
		JP 2005503382 T	03-02-2005
		MX PA04001364 A	27-05-2004
		PL 365482 A1	10-01-2005
		US 2003181462 A1	25-09-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/009012

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/12 A61K9/00 A61K31/517

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

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

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X, L	WO 03/070215 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; TRUNK, MICHAEL; WEILER, CLA) 28. August 2003 (2003-08-28) Seite 9, Zeile 19 - Seite 10, Zeile 19 Ansprüche; Beispiele	1,2,6, 10-15
P,X, L	WO 03/070753 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; TRUNK, MICHAEL; WEILER, CLA) 28. August 2003 (2003-08-28) Seite 7, Zeile 15 - Zeile 31 Seite 13, Zeile 4 - Seite 14, Zeile 2 Ansprüche; Beispiele	1-3,6, 10-15
E	WO 2005/018614 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 3. März 2005 (2005-03-03) Ansprüche; Beispiele	1,2,6, 10-15

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
23. Mai 2005	01/06/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Boulois, D

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Januar 2004)

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	WO 2005/018609 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 3. März 2005 (2005-03-03) Seite 10, Zeile 11 - Seite 11, Zeile 25 Seite 14 - Seite 16 Ansprüche; Beispiele	1-15
A	WO 03/015787 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; DOODS, HENRI; RUDOLF, KLAUS; EBERLEIN,) 27. Februar 2003 (2003-02-27) das ganze Dokument	1-15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/009012

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03070215 A	28-08-2003	DE 10207026 A1	28-08-2003
		AU 2003208862 A1	09-09-2003
		BR 0307821 A	14-12-2004
		CA 2476621 A1	28-08-2003
		WO 03070215 A1	28-08-2003
		EP 1478338 A1	24-11-2004
		US 2004014679 A1	22-01-2004
WO 03070753 A	28-08-2003	DE 10206770 A1	28-08-2003
		AU 2003208853 A1	09-09-2003
		CA 2476711 A1	28-08-2003
		WO 03070753 A1	28-08-2003
		EP 1478382 A1	24-11-2004
		US 2003191068 A1	09-10-2003
WO 2005018614 A	03-03-2005	DE 10338403 A1	17-03-2005
		WO 2005018614 A1	03-03-2005
		US 2005042180 A1	24-02-2005
WO 2005018609 A	03-03-2005	DE 10338399 A1	17-03-2005
		WO 2005018609 A1	03-03-2005
		US 2005042178 A1	24-02-2005
WO 03015787 A	27-02-2003	DE 10139410 A1	27-02-2003
		BR 0211970 A	21-09-2004
		CA 2454083 A1	27-02-2003
		CN 1543347 A	03-11-2004
		WO 03015787 A1	27-02-2003
		EP 1420790 A1	26-05-2004
		HR 20040150 A2	30-06-2004
		HU 0401484 A2	28-12-2004
		JP 2005503382 T	03-02-2005
		MX PA04001364 A	27-05-2004
		PL 365482 A1	10-01-2005
		US 2003181462 A1	25-09-2003