

(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  
6. Dezember 2012 (06.12.2012)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2012/163508 A1**

- (51) **Internationale Patentklassifikation:**  
C07H 15/252 (2006.01)
- (21) **Internationales Aktenzeichen:** PCT/EP2012/002248
- (22) **Internationales Anmeldedatum:**  
25. Mai 2012 (25.05.2012)
- (25) **Einreichungssprache:** Deutsch
- (26) **Veröffentlichungssprache:** Deutsch
- (30) **Angaben zur Priorität:**  
10 2011 103 751.2 31. Mai 2011 (31.05.2011) DE  
61/493,034 3. Juni 2011 (03.06.2011) US
- (71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US):** HERAEUS PRECIOUS METALS GMBH & CO. KG [DE/DE]; Heraeusstraße 12-14, 63450 Hanau (DE).
- (72) **Erfinder; und**
- (75) **Erfinder/Anmelder (nur für US):** KUNNARI, Tero [DE/DE]; Ernsthof 10, 63739 Aschaffenburg (DE).
- (74) **Anwalt:** KÜHN, Hans-Christian; Heraeus Holding GmbH, Schutzrechte, Heraeusstrasse 12-14, 63450 Hanau (DE).
- (81) **Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart):** AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) **Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart):** ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:**  
— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)



WO 2012/163508 A1

(54) **Title:** CRYSTALLIZATION OF EPIRUBICIN HYDROCHLORIDE

(54) **Bezeichnung :** KRISTALLISIERUNG VON EPIRUBICINHYDROCHLORID

(57) **Abstract:** The invention relates to crystalline epirubicin hydrochloride and to a method for producing it. The method for producing crystalline epirubicin hydrochloride comprises the steps of (a) providing epirubicin hydrochloride, (b) preparing a mixture which comprises the provided epirubicin hydrochloride and at least one alcohol selected from the group consisting of 1-butanol, 2-butanol and 1-pentanol, and (c) crystallizing epirubicin hydrochloride from this mixture.

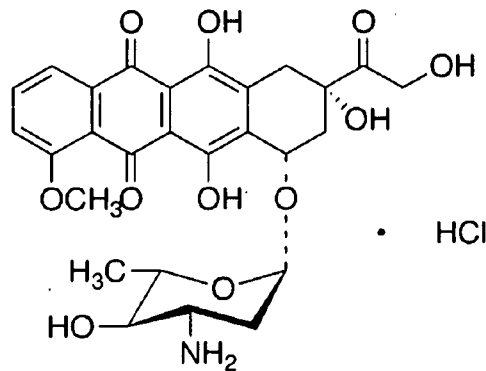
(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft kristallines Epirubicinhydrochlorid und ein Verfahren zu dessen Herstellung. Das Verfahren zur Herstellung von kristallinem Epirubicinhydrochlorid umfasst die Schritte (a) Bereitstellung von Epirubicinhydrochlorid, (b) Herstellung einer Mischung, die das bereitgestellte Epirubicinhydrochlorid und wenigstens einen Alkohol, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 1-Butanol, 2-Butanol und 1-Pentanol besteht, enthält, und (c) Kristallisierung von Epirubicinhydrochlorid aus dieser Mischung.

## KRISTALLISIERUNG VON EPIRUBICINHYDROCHLORID

Die vorliegende Erfindung betrifft kristallines Epirubicinhydrochlorid und ein Verfahren zu dessen Herstellung.

- 5 Epirubicin und seine Säureadditionssalze, wie zum Beispiel Epirubicinhydrochlorid, sind Verbindungen aus der Gruppe der Anthracycline, die seit den 1980er Jahren als Zytostatika für die Behandlung verschiedener solider Tumorarten eingesetzt werden. Die Struktur von Epirubicinhydrochlorid kann durch die folgende Formel wiedergegeben werden:

10



15

Der Einsatz von Epirubicin zur Behandlung von Tumoren ist zum Beispiel Gegenstand der US 5,091,373.

20

- Die Herstellung von Epirubicin ist unter anderem in den Patenten US 4,112,076 und US 5,874,550 beschrieben. Beispielsweise können Epirubicin und seine Säureadditionssalze ausgehend von Daunorubicin auf chemischem Wege synthetisiert werden. Die Herstellung von Epirubicin durch Fermentation von Mikroorganismen ist jedoch ebenso möglich und zum Beispiel in der EP 1990405 offenbart. Bei der Herstellung von Epirubicin fallen üblicherweise organische und anorganische Verunreinigungen an, deren Anteil bis zu 25 Gewichtsprozent an der hergestellten Produktmischung ausmachen kann. Aus diesem Grund ist eine Aufreinigung von Epirubicin oder seiner entsprechenden Säureadditionssalze nach der Herstellung unabdingbar.

30

Ein geeignetes Verfahren zur Aufreinigung von Epirubicinhydrochlorid geht aus der US 4,861,870 hervor. Dabei wird Epirubicinhydrochlorid aus einer wässrigen Lösung mit Hilfe von

Aceton präzipitiert und als amorpher Feststoff erhalten. Mit diesem Verfahren gelingt es, amorphes Epirubicinhydrochlorid in weitestgehend reiner Form zu erhalten.

5 In der US 7,485,707 und der WO 2010/039159 ist beschrieben, dass bestimmte kristalline Formen von Epirubicinhydrochlorid, die durch verschiedene Röntgenbeugungsmuster charakterisiert sind, gegenüber den bekannten Modifikationen von Epirubicinhydrochlorid verbesserte thermische Stabilitäten zeigen. Diese kristallinen Modifikationen sollen erhalten werden können, indem man Epirubicinhydrochlorid aus einer Lösung oder einem Gel durch Zugabe eines hydrophilen organischen Lösungsmittels ausfällt. Bei der Nacharbeitung der in  
10 diesen Patentdokumenten beschriebenen Verfahren wurde jedoch festgestellt, dass kristallines Epirubicinhydrochlorid mit den beschriebenen Röntgenbeugungsmustern unter den angegebenen Bedingungen nicht erhalten werden kann.

Weiterhin ist aus dem Stand der Technik das Problem bekannt, dass es bei der Herstellung  
15 bzw. der Kristallisation von Epirubicinhydrochlorid zu einer unerwünschten Bildung von Dimeren und von Zersetzungsprodukten, wie Doxorubicinon, kommt.

Es besteht daher weiterhin Bedarf an einer thermisch stabilen Modifikation von kristallinem Epirubicinhydrochlorid und einem einfachen und zuverlässigen Verfahren zur Herstellung einer  
20 solchen thermisch stabilen Modifikation von kristallinem Epirubicinhydrochlorid in hoher Reinheit.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine thermisch stabile Modifikation von kristallinem Epirubicinhydrochlorid zur Verfügung zu stellen.  
25

Ferner liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein einfaches und zuverlässiges Verfahren zur Herstellung einer solchen thermisch stabilen Modifikation von kristallinem Epirubicinhydrochlorid in hoher Reinheit bereitzustellen.

30 Diese Aufgaben werden gelöst durch die Gegenstände der unabhängigen Ansprüche.

## 3

Die Erfindung stellt daher ein Verfahren zur Herstellung von kristallinem Epirubicinhydrochlorid zur Verfügung, umfassend die Schritte

- (a) Bereitstellung von Epirubicinhydrochlorid,
- (b) Herstellung einer Mischung, die das bereitgestellte Epirubicinhydrochlorid und  
5 wenigstens einen Alkohol, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 1-Butanol, 2-Butanol und 1-Pentanol besteht, enthält, und
- (c) Kristallisierung von Epirubicinhydrochlorid aus dieser Mischung.

10 Ferner stellt die Erfindung kristallines Epirubicinhydrochlorid bereit, das durch dieses Verfahren erhältlich ist.

Erfindungsgemäß wird kristallines Epirubicinhydrochlorid hergestellt.

15 Dieses kristalline Epirubinhydrochlorid weist vorzugsweise einen Peak in einem Differential Scanning Calorimetry (DSC)-Diagramm mit einer maximalen Intensität im Temperaturbereich von 195 – 205°C, mehr bevorzugt mit einer maximalen Intensität in einem Temperaturbereich von 198 – 202°C und insbesondere mit einer maximalen Intensität bei einer Temperatur von 200°C auf. Bei diesem Peak handelt es sich vorzugsweise um einen exothermen Peak.

20 Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weist das kristalline Epirubicinhydrochlorid der Erfindung einen weiteren Peak im Differential Scanning Calorimetry (DSC)-Diagramm mit einer maximalen Intensität im Temperaturbereich von 240 – 260°C und insbesondere mit einer maximalen Intensität im Temperaturbereich von 245 – 255°C auf. Bei diesem weiteren Peak handelt es sich vorzugsweise um einen endothermen Peak.

25 Das Differential Scanning Calorimetry (DSC)-Diagramm kann im Rahmen der Erfindung beispielsweise erhalten werden durch das Aufheizen einer Probe des kristallinen Epirubicinhydrochlorids (zum Beispiel entsprechend einer Menge von 1 – 8 mg Epirubicinhydrochlorid) auf 30 bis 350°C mit einer Heizrate von 10 – 20 K/min, vorzugsweise  
30 von 10 K/min, in einem DSC-Kalorimeter.

Ein typisches DSC-Diagramm des erfindungsgemäßen kristallinen Epirubicinhydrochlorids ist in **FIGUR 1** gezeigt.

Das kristalline Epirubinhydrochlorid der Erfindung ist vorzugsweise wenigstens durch Peaks in einem Pulverröntgenbeugungsdiagramm bei mittleren Werten für den Beugungswinkel ( $2\Theta$ ) in den folgenden Bereichen gekennzeichnet: 5,04 – 5,14, 9,00 – 9,20, 13,50 – 13,80, 22,00 – 22,20, 22,40 – 22,50, 22,51 – 22,60, 23,90 – 24,10 und 25,70 – 25,90.

5

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform weist das kristalline Epirubicinhydrochlorid wenigstens Peaks bei den folgenden mittleren Werten für den Beugungswinkel ( $2\Theta$ ) in einem Pulverröntgenbeugungsdiagramm auf: 5,09, 9,10, 13,63, 22,10, 22,46, 22,52, 24,00 und 25,77.

10 Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist das kristalline Epirubicinhydrochlorid durch ein Pulverröntgenbeugungsmuster mit relativen Intensitäten P(%) bei mittleren Werten für den Beugungswinkel ( $2\Theta$ ) gemäß der nachstehenden Tabelle gekennzeichnet:

Beugungswinkel ( $2\Theta$ )	Relative Intensität P(%)	Bevorzugte relative Intensität P(%)
5,09	100 – 80	100
9,10	80 – 60	71
13,63	100 – 80	98
22,10	55 – 45	50
22,46	95 – 75	85
22,52	100 – 80	100
24,00	100 – 80	100
25,77	65 – 50	56

15

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist dieses kristalline Epirubinhydrochlorid vorzugsweise wenigstens durch Peaks bei den folgenden mittleren Werten für den Beugungswinkel ( $2\Theta$ ) in einem Pulverröntgenbeugungsdiagramm gekennzeichnet: 5,09, 9,10, 9,47, 11,51, 12,01, 12,34, 13,62, 14,59, 16,11, 16,37, 16,50, 18,02, 19,11, 19,36, 20,82, 21,02, 21,37, 22,10, 22,46, 22,52, 23,29, 24,00, 25,77, 27,67 und 29,69.

20

Gemäß einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform ist das kristalline Epirubicinhydrochlorid durch ein Pulverröntgenbeugungsmuster mit relativen Intensitäten P(%)

bei mittleren Werten für den Beugungswinkel ( $2\Theta$ ) gemäß der nachstehenden Tabelle gekennzeichnet, wobei nur relative Intensitäten  $P \geq 10\%$  angegeben sind:

Beugungswinkel ( $2\Theta$ )	Relative Intensität P(%)	Bevorzugte relative Intensität P(%)
5,09	100 – 80	100
9,10	80 – 60	71
9,47	15 – 10	13
11,51	25 – 18	22
12,02	22 – 14	18
12,34	30 – 20	26
13,63	100 – 80	98
14,59	60 – 40	49
16,11	40 – 30	34
16,50	45 – 33	37
18,02	30 – 20	24
19,11	25 – 15	21
19,36	35 – 25	29
20,82	25 – 15	20
21,02	33 – 20	27
21,37	40 – 50	46
22,10	55 – 45	50
22,46	95 – 75	85
22,52	100 – 80	100
24,00	100 – 80	100
25,77	65 – 50	56
27,67	55 – 40	47
29,69	25 – 40	32

Erfindungsgemäß kann es bevorzugt sein, dass unter dem Begriff „Peak“ das Signal dieses Peaks mit der maximalen Intensität verstanden wird.

Ein typisches Pulverröntgenbeugungsdiagramm des erfindungsgemäß hergestellten kristallinen Epirubicinhydrochlorids ist in FIGUR 2 gezeigt.

5 Die vorstehenden Werte beziehen sich auf Röntgenbeugungsmessungen, die mit einem Pulverröntgendiffraktometer der Firma Stoe (Darmstadt) mittels eines IPPSD-Detektors (*image-plate position-sensitive detector*) unter Verwendung von Cu-K $\alpha$ -Strahlung ( $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ ) gemessen wurden (Ge-Monochromator). Der Messbereich für  $2\theta$  war 3 bis 79. Die Messgeräte wurden gegen Si 5N = 99,999 % kalibriert. Die Genauigkeit der erhaltenen Werte beträgt 1,0 %.

10

Zur Herstellung von kristallinem Epirubicinhydrochlorid wird in einem Schritt (a) zunächst Epirubicinhydrochlorid bereitgestellt.

15

Dieses Epirubicinhydrochlorid kann auf bekannte Weise, zum Beispiel fermentativ oder synthesechemisch, hergestellt worden sein.

Die Bereitstellung von Epirubicinhydrochlorid kann als Feststoff, in Suspension oder in Lösung erfolgen. Vorzugsweise wird Epirubicinhydrochlorid in fester Form oder in Lösung bereitgestellt.

20

Wird Epirubicinhydrochlorid als Feststoff bereitgestellt, so kann dieser als amorphes Epirubicinhydrochlorid oder als kristallines Epirubicinhydrochlorid vorliegen.

25

Wird Epirubicinhydrochlorid in Lösung bereitgestellt, so handelt es sich hierbei vorzugsweise um eine wässrige Lösung von Epirubicinhydrochlorid. Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist diese wässrige Lösung eine konzentrierte wässrige Lösung von Epirubicinhydrochlorid. Unter wässriger Lösung von Epirubicinhydrochlorid wird erfindungsgemäß eine Lösung verstanden, die Epirubicinhydrochlorid und Wasser enthält. Der Anteil von Wasser in dieser Lösung liegt vorzugsweise im Bereich von 30 – 70 Volumenprozent und mehr bevorzugt im Bereich von 40 – 60 Volumenprozent, bezogen auf das Gesamtvolumen der Epirubicinhydrochlorid enthaltenden wässrigen Lösung. Neben Epirubicinhydrochlorid und Wasser kann die wässrige Lösung jedoch gegebenenfalls noch weitere Bestandteile, insbesondere wenigstens ein weiteres Lösungsmittel, enthalten. Bei diesem wenigstens einen weiteren Lösungsmittel kann es sich beispielsweise um einen Alkohol handeln. Als Alkohol sind

30

dabei Ethanol, 1-Propanol, 2-Propanol oder Mischungen davon bevorzugt. Der Anteil an dem wenigstens einen Alkohol liegt vorzugsweise im Bereich von 30 – 70 Volumenprozent und mehr bevorzugt im Bereich von 40 – 60 Volumenprozent, bezogen auf das Gesamtvolumen der Epirubicinhydrochlorid enthaltenden wässrigen Lösung. Der Gehalt an Epirubicinhydrochlorid in dieser wässrigen Lösung beträgt vorzugsweise 100 – 400 g/l und mehr bevorzugt 150 – 350 g/l, bezogen auf das Gesamtvolumen der Epirubicinhydrochlorid enthaltenden wässrigen Lösung. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform liegt der pH-Wert der Epirubicinhydrochlorid enthaltenden wässrigen Lösung im Bereich von 3,5 – 4,5.

10 Das in Schritt (a) bereitgestellte Epirubicinhydrochlorid wird in einem Schritt (b) zur Herstellung einer Mischung verwendet.

Hierzu wird das bereitgestellte Epirubicinhydrochlorid, das vorzugsweise als Feststoff oder in Lösung vorliegt, mit wenigstens einem Alkohol vereinigt, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 1-Butanol, 2-Butanol und 1-Pentanol besteht.

Dementsprechend wird eine Mischung gebildet, die wenigstens Epirubicinhydrochlorid und wenigstens einen Alkohol, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 1-Butanol, 2-Butanol und 1-Pentanol besteht, enthält. Als besonders vorteilhaft für die Kristallisation hat es sich erwiesen, eine Mischung herzustellen, die neben Epirubicinhydrochlorid wenigstens 1-Butanol enthält.

Die Gegenwart eines Alkohols, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 1-Butanol, 2-Butanol und 1-Pentanol besteht, insbesondere von 1-Butanol, trägt überraschenderweise dazu bei, die für Epirubicinhydrochlorid ansonsten typische Gelbildung, die einer Kristallisierung von Epirubicinhydrochlorid im Wege steht, zu verhindern. Dementsprechend wird erst durch die Gegenwart von wenigstens einem Alkohol, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 1-Butanol, 2-Butanol und 1-Pentanol besteht, das Wachstum von Epirubicinhydrochlorid-Kristallen ermöglicht.

30 Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform liegt der Anteil des wenigstens einen Alkohols, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 1-Butanol, 2-Butanol und 1-Pentanol besteht, im Bereich von 5 – 100 Volumenprozent, mehr bevorzugt im Bereich von 5 – 50 Volumenprozent, noch mehr bevorzugt im Bereich von 5 – 30 Volumenprozent, besonders bevorzugt im Bereich

von 6 – 20 Volumenprozent und ganz besonders bevorzugt im Bereich von 7 – 15  
Volumenprozent, bezogen auf das Gesamtvolumen der Mischung in Schritt (b). Bei einer  
Konzentration von weniger als 5 Volumenprozent an dem wenigstens einen Alkohol, der aus  
der Gruppe ausgewählt ist, die aus 1-Butanol, 2-Butanol und 1-Pentanol besteht, bezogen auf  
5 das Gesamtvolumen der Mischung, hat sich gezeigt, dass die Tendenz zur Kristallisierung von  
Epirubicinhydrochlorid erheblich abnimmt.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält die Mischung in Schritt (b) neben  
Epirubicinhydrochlorid und wenigstens einem Alkohol, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die  
10 aus 1-Butanol, 2-Butanol und 1-Pentanol besteht, wenigstens einen weiteren Alkohol.

Dieser weitere Alkohol ist vorzugsweise aus der Gruppe ausgewählt, die aus Ethanol, 1-  
Propanol und 2-Propanol besteht. Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform  
handelt es sich bei dem weiteren Alkohol um 2-Propanol.

15 Vorzugsweise liegt der Anteil des wenigstens einen weiteren Alkohols, der aus der Gruppe  
ausgewählt ist, die aus Ethanol, 1-Propanol und 2-Propanol besteht, im Bereich von 5 – 95  
Volumenprozent, mehr bevorzugt im Bereich von 10 – 94 Volumenprozent, noch mehr  
bevorzugt im Bereich von 50 – 93 Volumenprozent, besonders bevorzugt im Bereich von 75 –  
20 92 Volumenprozent und ganz besonders bevorzugt im Bereich von 80 – 90 Volumenprozent,  
bezogen auf das Gesamtvolumen der Mischung.

Ist in der Mischung ein weiterer Alkohol enthalten, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus  
Ethanol, 1-Propanol und 2-Propanol besteht, so kann es bevorzugt sein, dass das Verhältnis  
25 des Volumens dieses weiteren Alkohols zu dem Volumen des Alkohols, der aus der Gruppe  
ausgewählt ist, die aus 1-Butanol, 2-Butanol und 1-Pentanol besteht, im Bereich von 3 : 1 bis  
20 : 1, mehr bevorzugt im Bereich von 5 : 1 bis 15 : 1 und noch mehr bevorzugt im Bereich von  
7 : 1 bis 10 : 1 liegt.

30 Die in Schritt (b) hergestellte Mischung kann zusätzlich noch weitere Bestandteile aufweisen.  
Ein bevorzugter weiterer Bestandteil kann beispielsweise Wasser sein. Vorzugsweise liegt der  
Anteil an Wasser unter 7 Volumenprozent, bezogen auf das Gesamtvolumen der Mischung. Ein  
höherer Anteil von Wasser in der Mischung kann eine Reduzierung der Ausbeute zur Folge

haben. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform liegt der Anteil an Wasser im Bereich von 0,5 – 7 Volumenprozent und mehr bevorzugt im Bereich von 3 – 5 Volumenprozent, bezogen auf das Gesamtvolumen der Mischung.

5 Als besonders vorteilhaft hat es sich herausgestellt, wenn in Schritt (b) eine Mischung hergestellt wird, die neben Epirubicinhydrochlorid 80 – 90 Volumenprozent 2-Propanol, 5 – 15 Volumenprozent 1-Butanol und 2 – 6 Volumenprozent Wasser, bezogen auf das Gesamtvolumen der Mischung, enthält.

10 Erfindungsgemäß kann es ferner vorteilhaft sein, dass der Anteil von Epirubicinhydrochlorid im Bereich von 5 – 100 g/l, vorzugsweise im Bereich von 6 – 100 g/l, mehr bevorzugt im Bereich von 10 – 50 g/l und noch mehr bevorzugt im Bereich von 25 – 35 g/l, bezogen auf das Gesamtvolumen der Mischung in Schritt (b), liegt. Eine Konzentration von Epirubicinhydrochlorid in diesem Bereich führt zu einer überraschend hohen Ausbeute an  
15 kristallinem Epirubicinhydrochlorid, die in diesem Fall beispielsweise bei etwa 95 Gewichtsprozent liegen kann.

Die in Schritt (b) hergestellte Mischung kann eine Lösung oder eine Suspension sein. Eine Lösung von Epirubicinhydrochlorid wird üblicherweise erhalten, wenn vor der Zugabe des  
20 wenigstens einen Alkohols eine Lösung von Epirubicinhydrochlorid, beispielsweise eine wässrige Lösung von Epirubicinhydrochlorid, vorliegt. Dagegen liegt die Mischung in Schritt (b) üblicherweise als Suspension vor, wenn vor der Zugabe des wenigstens einen Alkohols Epirubicinhydrochlorid als Feststoff vorliegt.

25 Als besonders vorteilhaft für die Kristallisierung hat sich ein pH-Wert der Mischung in Schritt (b) im Bereich von 2,5 – 4,5 erwiesen. Eine optimale Kristallisierung wird dabei erhalten, wenn der pH-Wert der Mischung in Schritt (b) im Bereich von 3,0 – 4,5, mehr bevorzugt im Bereich von 3,5 – 4,5 und insbesondere im Bereich von 3,9 – 4,1 liegt. Wird die Mischung durch Zugabe des wenigstens einen Alkohols zu Epirubicinhydrochlorid als Feststoff hergestellt, so weist die  
30 Mischung üblicherweise bereits einen pH-Wert in diesem Bereich auf. Wenn die Herstellung der Mischung durch Zugabe des wenigstens einen Alkohols zu einer Epirubicinhydrochlorid enthaltenden Lösung erfolgt, so kann die Mischung einen höheren pH-Wert aufweisen. In

diesem Fall kann der pH-Wert auf den bevorzugten Bereich zum Beispiel durch Zugabe von Salzsäure eingestellt werden.

In Schritt (c) erfolgt die Kristallisierung von Epirubicinhydrochlorid.

- 5 Dazu kann die in Schritt (b) erhaltene Mischung beispielsweise stehen gelassen werden, bis sich kristallines Epirubicinhydrochlorid bildet. Falls erforderlich, kann die Mischung dabei gerührt werden.

Die Mischung kann zur Beschleunigung der Kristallisierung jedoch auch erwärmt werden.

- 10 Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird die Mischung auf eine Temperatur im Bereich von 40 – 80°C, mehr bevorzugt im Bereich von 50 – 75°C und noch mehr bevorzugt im Bereich von 60 – 70°C erwärmt. Bei Temperaturen von unter 40°C erfolgt die Kristallisierung von Epirubicinhydrochlorid aus der Mischung nur langsam, während bei Temperaturen von über 80°C das in der Mischung erhaltene Epirubicinhydrochlorid langsam zersetzt wird. Das  
15 Erwärmen der Mischung erfolgt vorzugsweise unter Rühren.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird die Mischung bei einer Temperatur im vorstehend angegebenen Bereich für einen Zeitraum von wenigstens zwei Stunden, beispielsweise für einen Zeitraum im Bereich von 2 – 8 Stunden, 4 – 8 Stunden oder 4 – 6  
20 Stunden, belassen. Auch dabei kann die Mischung gegebenenfalls gerührt werden.

Im Anschluss kann die erwärmte Mischung abgekühlt werden. Das Abkühlen kann beispielsweise auf eine Temperatur im Bereich von 20 – 30°C, insbesondere auf eine Temperatur von 25°C, erfolgen.

- 25 Es hat sich herausgestellt, dass kristallines Epirubicinhydrochlorid thermodynamisch stabiler ist als amorphes Epirubicinhydrochlorid. Bei einer Kristallisierung von Epirubicinhydrochlorid aus einer Lösung wird üblicherweise unmittelbar kristallines Epirubicinhydrochlorid erhalten. Erfolgt die Kristallisierung von Epirubicinhydrochlorid aus einer Suspension, die amorphes  
30 Epirubicinhydrochlorid enthält, so wird üblicherweise das als Feststoff in der Suspension zunächst vorliegende amorphe Epirubicinhydrochlorid allmählich in das thermodynamisch stabilere kristalline Epirubicinhydrochlorid umgewandelt.

Nach der Kristallisierung können die erhaltenen Kristalle von der übrigen Mischung abgetrennt werden. Das Abtrennen erfolgt dabei vorzugsweise durch Filtrieren oder Destillieren. Falls erforderlich oder gewünscht, können die Kristalle danach gewaschen werden. Das Waschen kann beispielsweise mit einem Keton, wie zum Beispiel Aceton, erfolgen.

5

Nach der optionalen Waschung der Kristalle können die Kristalle von der Waschlösung wiederum abgetrennt werden. Auch hier erfolgt das Abtrennen üblicherweise durch Filtration oder Destillation.

10 Der isolierte Feststoff kann schließlich getrocknet werden. Das Trocknen erfolgt vorzugsweise bis zur Gewichtskonstanz und ebenfalls vorzugsweise unter Vakuum.

Die Erfindung wird nachstehend anhand von Beispielen beschrieben, die jedoch den Schutzbereich nicht beschränken sollen.

15

## BEISPIELE

### BEISPIEL 1:

20

9,0 g amorphes Epirubicinhydrochlorid wurden in einer Mischung aus 12 ml Wasser, 258 ml 2-Propanol und 30 ml 1-Butanol suspendiert. Diese Suspension wurde unter Rühren auf 65°C erhitzt und bei dieser Temperatur für vier Stunden belassen. Dabei wurde der in der Suspension enthaltene Feststoff nicht vollständig gelöst, sondern wandelte sich allmählich von einer amorphen Modifikation in eine kristalline Modifikation um. Die Suspension wurde stufenweise auf eine Temperatur von 22°C abgekühlt. Nach der Entfernung der in der Suspension enthaltenen Lösungsmittel durch Filtration wurden die Kristalle mit Aceton gewaschen und nach der Entfernung von Aceton für 24 Stunden im Vakuum getrocknet.

25

30 Anschließend wurde die Reinheit des erhaltenen Epirubicinhydrochlorids überprüft. Die Gegenwart von Dimeren oder Zersetzungsprodukten wurde nicht festgestellt. Die Ausbeute betrug 95%.

Das erhaltene kristalline Epirubicinhydrochlorid wurde einem Test auf thermische Stabilität unterzogen. Dazu wurden die erhaltenen Kristalle bei einer Temperatur von 40°C für einen Zeitraum von einer Woche, zwei Wochen bzw. drei Wochen gelagert. Innerhalb dieser Zeitfenster konnte kein Abbau des kristallinen Epirubicinhydrochlorids festgestellt werden.

5 Vielmehr blieben die Kristalle in unveränderter Form erhalten.

#### BEISPIEL 2:

10 10,0 g amorphes Epirubicinhydrochlorid wurden in einer Mischung aus 13 ml Wasser und 13 ml 2-Propanol gelöst, um eine Epirubicinhydrochlorid enthaltende Lösung bereitzustellen. Diese Lösung wurde anschließend mit 33 ml 1-Butanol und 274 ml 2-Propanol versetzt. Die erhaltene Mischung wurde auf 65°C erwärmt und bei dieser Temperatur für vier Stunden stehen gelassen, wobei sich Epirubicinhydrochlorid-Kristalle bildeten. Danach wurde die erhaltene Suspension stufenweise auf eine Temperatur von 22°C abgekühlt. Die in der Suspension  
15 enthaltenen Lösungsmittel wurden durch Filtration entfernt und die als Filtrückstand übrig gebliebenen Kristalle mit Aceton gewaschen. Nach der Entfernung des Acetons wurden die Kristalle für 24 Stunden unter Vakuum getrocknet.

Anschließend wurde die Reinheit des erhaltenen Epirubicinhydrochlorids überprüft. Die  
20 Gegenwart von Dimeren oder Zersetzungsprodukten wurde nicht festgestellt. Die Ausbeute betrug 95%.

Das erhaltene kristalline Epirubicinhydrochlorid wurde einem Test auf thermische Stabilität unterzogen. Dazu wurden die erhaltenen Kristalle bei einer Temperatur von 40°C für einen  
25 Zeitraum von einer Woche, zwei Wochen bzw. drei Wochen gelagert. Innerhalb dieser Zeitfenster konnte kein Abbau des kristallinen Epirubicinhydrochlorids festgestellt werden. Vielmehr blieben die Kristalle in unveränderter Form erhalten.

#### VERGLEICHBSBEISPIEL 1:

30 Es wurde eine Lösung von Epirubicinhydrochlorid (10.0 g) in Wasser (pH 3,5) hergestellt, die einer Trocknung unter Vakuum bei einer Temperatur von 40°C unterzogen wurde, bis ein gelähnlicher Zustand erreicht war. Die so erhaltene Lösung wurde mit 300 ml Aceton versetzt,

um Epirubicinhydrochlorid aus dieser Lösung zu präzipitieren. Das erhaltene Präzipitat wurde aus der Lösung durch Filtration gewonnen und mit 50 ml Aceton gewaschen.

Anschließend wurde die Reinheit des erhaltenen Epirubicinhydrochlorids überprüft. Die Ausbeute betrug zunächst 95%. Es wurde die Gegenwart von Dimeren festgestellt.

5

Das erhaltene Epirubicinhydrochlorid wurde einem Test auf thermische Stabilität unterzogen. Dazu wurde das Epirubicinhydrochlorid bei einer Temperatur von 40°C für einen Zeitraum von einer Woche, zwei Wochen bzw. drei Wochen gelagert. Innerhalb dieser Zeitfenster wurde ein sich mit zunehmender Lagerdauer verstärkender thermisch bedingter Abbau von

10 Epirubicinhydrochlorid um jeweils zwei Prozent beobachtet.

#### VERGLEICHBSBEISPIEL 2:

Es wurde Beispiel 1 der US 7,485,707 gefolgt und zunächst eine Lösung von  
15 Epirubicinhydrochlorid (10.0 g) in Wasser (pH 3,5) hergestellt, die einer Trocknung unter Vakuum bei einer Temperatur von 40°C unterzogen wurde, bis ein gelähnlicher Zustand erreicht war. Die so erhaltene Lösung wurde mit dem zwölffachen Volumen an 1-Propanol versetzt und für drei Stunden bei einer Temperatur von 60°C gerührt. Es wurde kein kristallines Epirubicinhydrochlorid gemäß der vorliegenden Erfindung erhalten.

20

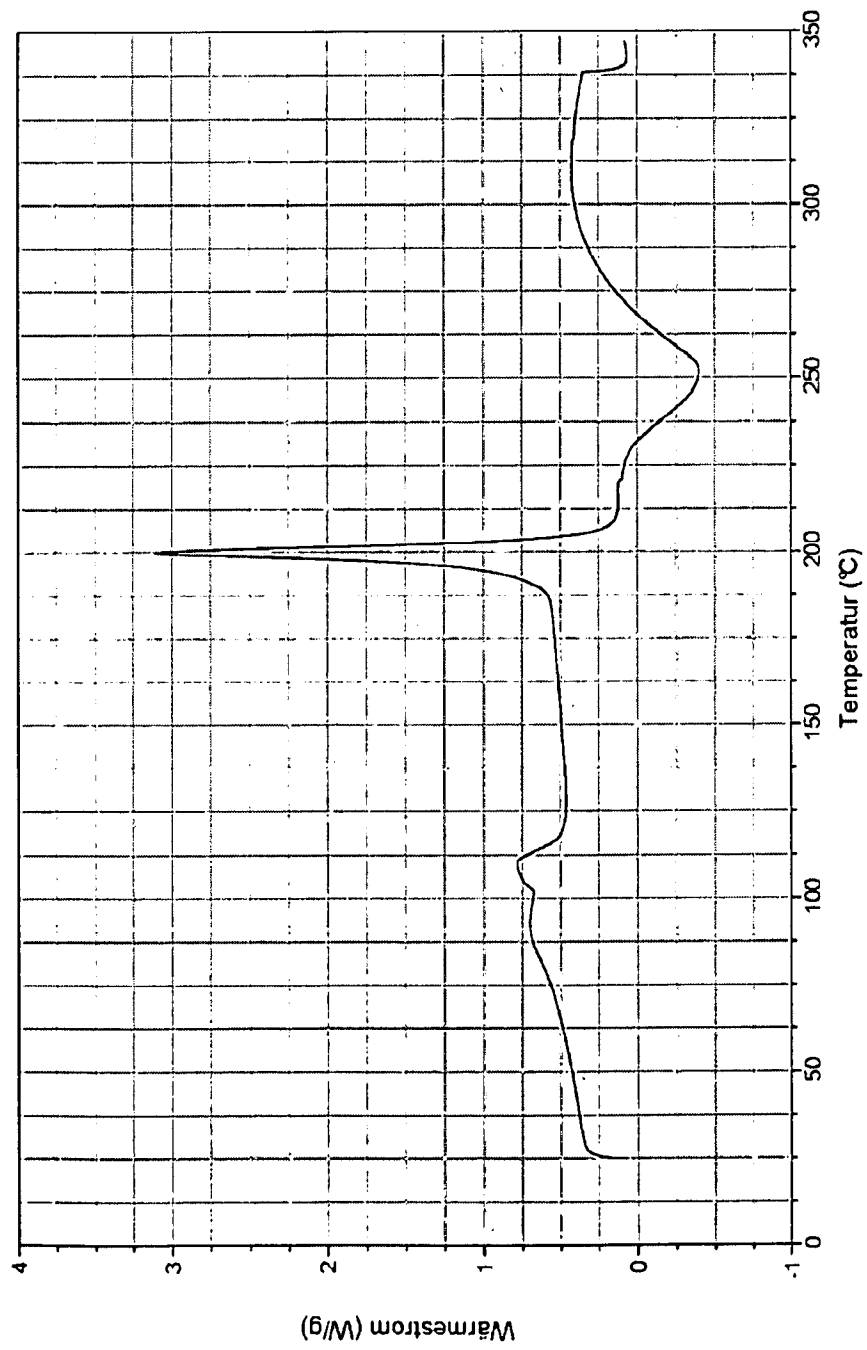
## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von kristallinem Epirubicinhydrochlorid, umfassend die  
5 Schritte
  - (a) Bereitstellung von Epirubicinhydrochlorid,
  - (b) Herstellung einer Mischung, die das bereitgestellte Epirubicinhydrochlorid und wenigstens einen Alkohol, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 1-Butanol, 2-Butanol und 1-Pentanol besteht, enthält, und  
10
  - (c) Kristallisierung von Epirubicinhydrochlorid aus dieser Mischung.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt (a) eine Lösung von Epirubicinhydrochlorid bereitgestellt wird.
- 15 3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass eine wässrige Lösung von Epirubicinhydrochlorid bereitgestellt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil an Epirubicinhydrochlorid 100 – 400 g/l und vorzugsweise 150 – 350 g/l, bezogen auf das  
20 Gesamtvolumen der Epirubicinhydrochlorid enthaltenden wässrigen Lösung, beträgt.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt (a) Epirubicinhydrochlorid in kristalliner oder amorpher Form bereitgestellt wird.
- 25 6. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil des wenigstens einen Alkohols, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 1-Butanol, 2-Butanol und 1-Pentanol besteht, im Bereich von 5 – 100 Volumenprozent, vorzugsweise im Bereich von 5 – 50 Volumenprozent und mehr bevorzugt im Bereich von 7 – 15 Volumenprozent, bezogen auf das Gesamtvolumen der Mischung in Schritt  
30 (b), liegt.
7. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Mischung in Schritt (b) wenigstens einen weiteren Alkohol enthält, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Ethanol, 1-Propanol und 2-Propanol besteht.

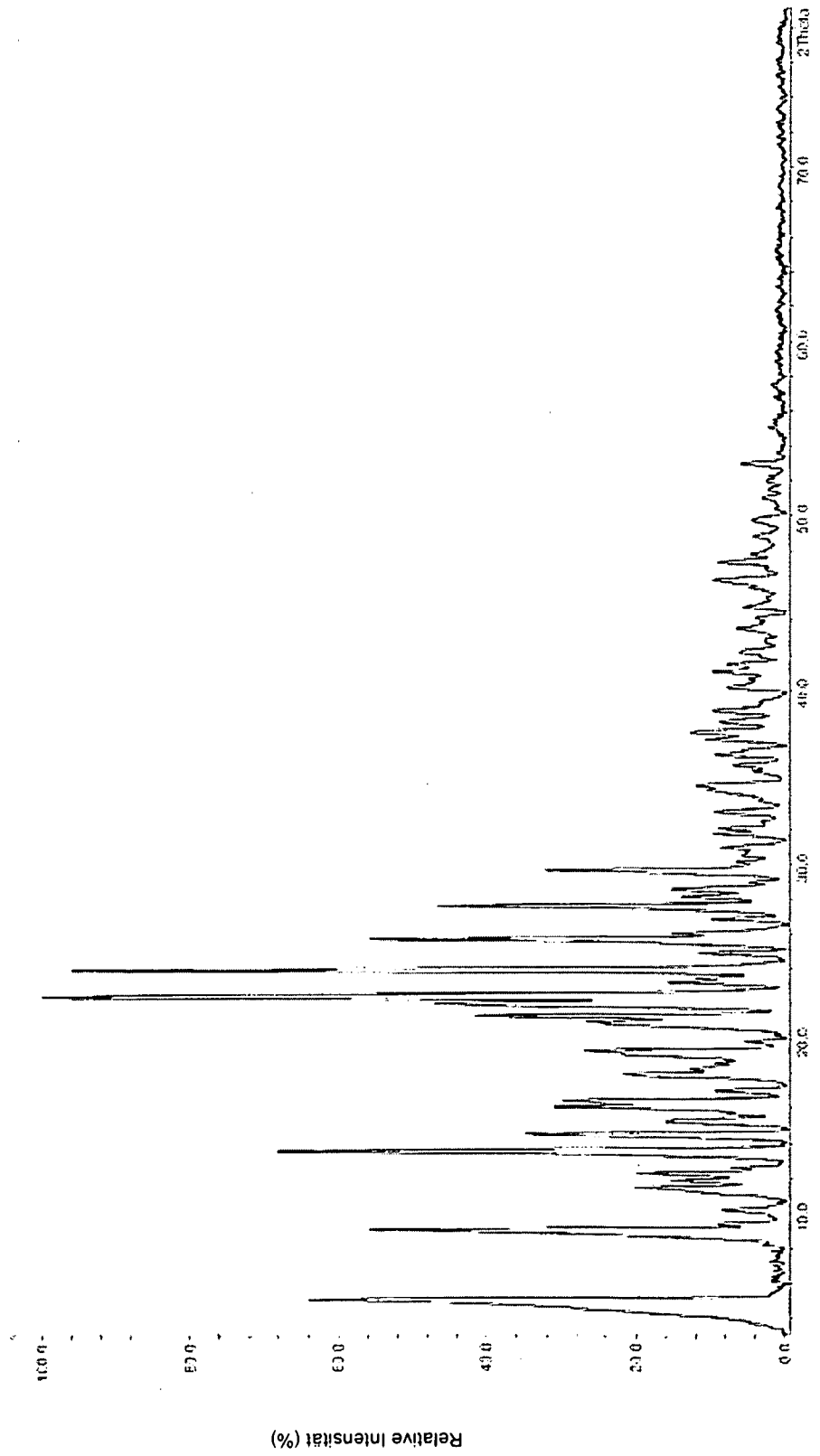
## 15

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil des wenigstens einen weiteren Alkohols, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Ethanol, 1-Propanol und 2-Propanol besteht, im Bereich von 5 – 95 Volumenprozent, bezogen auf das Gesamtvolumen der Mischung, liegt.
- 5
9. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis des Volumens des weiteren Alkohols, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Ethanol, 1-Propanol und 2-Propanol besteht, zu dem Volumen des Alkohols, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 1-Butanol, 2-Butanol und 1-Pentanol besteht, im Bereich von 3 : 1 bis 20 : 1, mehr bevorzugt im Bereich von 5 : 1 bis 15 : 1 und noch mehr bevorzugt im Bereich von 7 : 1 bis 10 : 1 liegt.
- 10
10. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Mischung in Schritt (b) ferner Wasser enthält.
- 15
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil an Wasser in der Mischung im Bereich von 0,5 – 7 Volumenprozent und vorzugsweise im Bereich von 3 – 5 Volumenprozent, bezogen auf das Gesamtvolumen der Mischung, liegt.
- 20
12. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt (b) der Anteil von Epirubicinhydrochlorid im Bereich von 5 – 100 g/l, vorzugsweise im Bereich von 10 – 50 g/l und mehr bevorzugt im Bereich von 25 – 35 g/l, bezogen auf das Volumen der Mischung, liegt.
- 25
13. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der pH-Wert der Mischung in Schritt (b) im Bereich von 2,5 – 4,5, vorzugsweise im Bereich von 3,0 – 4,5, mehr bevorzugt im Bereich von 3,5 – 4,5 und noch mehr bevorzugt im Bereich von 3,9 – 4,1, liegt.
- 30
14. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt (c) die Mischung auf eine Temperatur im Bereich von 50 – 75°C, vorzugsweise im Bereich von 60 – 70°C, erwärmt wird.

15. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Mischung bei einer Temperatur im Bereich von 50 – 75°C, vorzugsweise im Bereich von 60 – 70°C, für eine Zeitdauer von 2 – 8 Stunden, vorzugsweise für eine Zeitdauer von 4 – 6 Stunden, belassen wird.
- 5
16. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die erhaltenen Kristalle von der übrigen Mischung abgetrennt werden.
- 10
17. Kristallines Epirubicinhydrochlorid erhältlich durch ein Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 – 16.
18. Kristallines Epirubicinhydrochlorid nach Anspruch 17, gekennzeichnet durch einen Peak im Differential Scanning Calorimetry (DSC)-Diagramm mit einer maximalen Intensität im Temperaturbereich von 195 – 205°C.
- 15
19. Kristallines Epirubicinhydrochlorid nach Anspruch 17 oder 18, gekennzeichnet durch einen Peak im Differential Scanning Calorimetry (DSC)-Diagramm mit einer maximalen Intensität im Temperaturbereich von 240 – 260°C.
- 20
20. Kristallines Epirubicinhydrochlorid nach einem der Ansprüche 17 – 19, gekennzeichnet durch Peaks in einem Pulverröntgenbeugungsdiagramm bei mittleren Werten für den Beugungswinkel ( $2\Theta$ ) in den folgenden Bereichen: 5,04 – 5,14, 9,00 – 9,20, 13,50 – 13,80, 22,00 – 22,20, 22,40 – 22,50, 22,51 – 22,60, 23,90 – 24,10 und 25,70 – 25,90.



Figur 1



Figur 2

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No  
PCT/EP2012/002248

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
INV. C07H15/252  
ADD.

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

**B. FIELDS SEARCHED**  
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07H

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 practicable, search terms used)  
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 7 485 707 B2 (MATVIENKO VICTOR [UA] ET AL) 3 February 2009 (2009-02-03) cited in the application	17-20
Y	column 3 - column 8; figures 3,5 -----	1-16
X,P	WO 2011/118929 A2 (DONG A PHARM CO LTD [KR]; KIM MOON-SUNG [KR]; KIM SOON-HOE [KR]; CHOI) 29 September 2011 (2011-09-29) the whole document -----	1-20
Y	EP 1 036 797 A1 (MERCIAN CORP [JP]) 20 September 2000 (2000-09-20) paragraph [0009] - paragraph [0011] -----	1-16

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 application or patent 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  
  
11 September 2012

Date of mailing of the international search report  
  
17/09/2012

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

Authorized officer  
  
Nikolai, Joachim

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/002248

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 7485707	B2	03-02-2009	AT 520702 T 15-09-2011
			CN 1871249 A 29-11-2006
			DE 04777189 T1 07-04-2011
			EP 1638509 A2 29-03-2006
			RU 2341530 C2 20-12-2008
			US 2006063726 A1 23-03-2006
			WO 2005004805 A2 20-01-2005
-----			
WO 2011118929	A2	29-09-2011	KR 20110107237 A 30-09-2011
			WO 2011118929 A2 29-09-2011
-----			
EP 1036797	A1	20-09-2000	AT 488524 T 15-12-2010
			AU 736344 B2 26-07-2001
			AU 1262899 A 28-06-1999
			CA 2312762 A1 17-06-1999
			EP 1036797 A1 20-09-2000
			ES 2356284 T3 06-04-2011
			JP 3900243 B2 04-04-2007
			US 6747012 B1 08-06-2004
			WO 9929708 A1 17-06-1999
-----			

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2012/002248

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 INV. C07H15/252  
 ADD.

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

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 C07H

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, CHEM ABS Data, WPI Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 7 485 707 B2 (MATVIENKO VICTOR [UA] ET AL) 3. Februar 2009 (2009-02-03) in der Anmeldung erwähnt	17-20
Y	Spalte 3 - Spalte 8; Abbildungen 3,5	1-16
X,P	WO 2011/118929 A2 (DONG A PHARM CO LTD [KR]; KIM MOON-SUNG [KR]; KIM SOON-HOE [KR]; CHOI) 29. September 2011 (2011-09-29) das ganze Dokument	1-20
Y	EP 1 036 797 A1 (MERCIAN CORP [JP]) 20. September 2000 (2000-09-20) Absatz [0009] - Absatz [0011]	1-16

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- |  |   |
|--|---|
| <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"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)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> | <p>"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</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> |
|--|---|

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
11. September 2012	17/09/2012

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Nikolai, Joachim
--	---

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2012/002248

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 7485707	B2	03-02-2009	AT 520702 T 15-09-2011
			CN 1871249 A 29-11-2006
			DE 04777189 T1 07-04-2011
			EP 1638509 A2 29-03-2006
			RU 2341530 C2 20-12-2008
			US 2006063726 A1 23-03-2006
			WO 2005004805 A2 20-01-2005
-----			
WO 2011118929	A2	29-09-2011	KR 20110107237 A 30-09-2011
			WO 2011118929 A2 29-09-2011
-----			
EP 1036797	A1	20-09-2000	AT 488524 T 15-12-2010
			AU 736344 B2 26-07-2001
			AU 1262899 A 28-06-1999
			CA 2312762 A1 17-06-1999
			EP 1036797 A1 20-09-2000
			ES 2356284 T3 06-04-2011
			JP 3900243 B2 04-04-2007
			US 6747012 B1 08-06-2004
			WO 9929708 A1 17-06-1999
-----			