



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

Division de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

04-128947

54 TITULO

PREPARACIONES FARMACEUTICAS PARA USO POR VIA ORAL QUE CONTIENEN RESINAS

DE INTERCAMBIO DE IONES CARGADAS CON INGREDIENTES ACTIVOS ASI COMO AGENTES GELIFICANTES
INTRINSECAMENTE VISCOSOS COMO AGENTES ESPESANTES

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/4704, A61P31/04
A61K47/30

71 SOLICITANTE

BAYER HEALTHCARE AG

DOMICILIO

Leverkusen República Federal de Alemania

74 APODERADO

EMILIO FERRERO

C C 438 019 de Usaquén

22 BOGOTA, D C ,

27/12/2004

QR

SS

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04120947 03000000
Fecha (ANI): 2004-12-27 17:01:54 Folios: 75 ón
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1		SOLICITUD DE:	
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2	SOLICITANTE (71)	Nombre: BAYER HEALTHCARE AG sociedad constituida y existente bajo las leyes de la República Federal de Alemania Dirección: D-51368 Leverkusen, República Federal de Alemania Domicilio: Leverkusen, República Federal de Alemania	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: _____
3	REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 38 11 Fax:: 217 92 11 E-mail: clientes@camyp.com . Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: <u>438.019</u> T.P. <u>31.929</u>
4	INVENTOR (ES) (72)	1. Dirk MERTIN Oskar-Erbslöh-Str. 7, 40764 Langenfeld, República Federal de Alemania 2. Markus EDINGLOH Friedenberger Str. 6, 51379 Leverkusen, República Federal de Alemania 3. Gert DAUBE Eschenweg 12, 51786 Engelskirchen, República Federal de Alemania	
5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP03/05228</u> Fecha: <u>19 de mayo de 2003</u> Publicación Internacional No. <u>WO 03/101422 A2</u> Fecha: <u>11 de diciembre de 2003</u>		
6	Título (54) PREPARACIONES FARMACÉUTICAS PARA USO POR VÍA ORAL QUE CONTIENEN RESINAS DE INTERCAMBIO DE IONES CARGADAS CON INGREDIENTES ACTIVOS ASI C MO AGENTES GELIFICANTES INTRINSECAMENTE VISCOSOS COMO AGENTES ESPESANTES		
7	Clasificación Internacional (51) <u>A61K 9/00</u> <u>A61K31/4704 ; A61P31/04</u> <u>A61K47/30</u>		

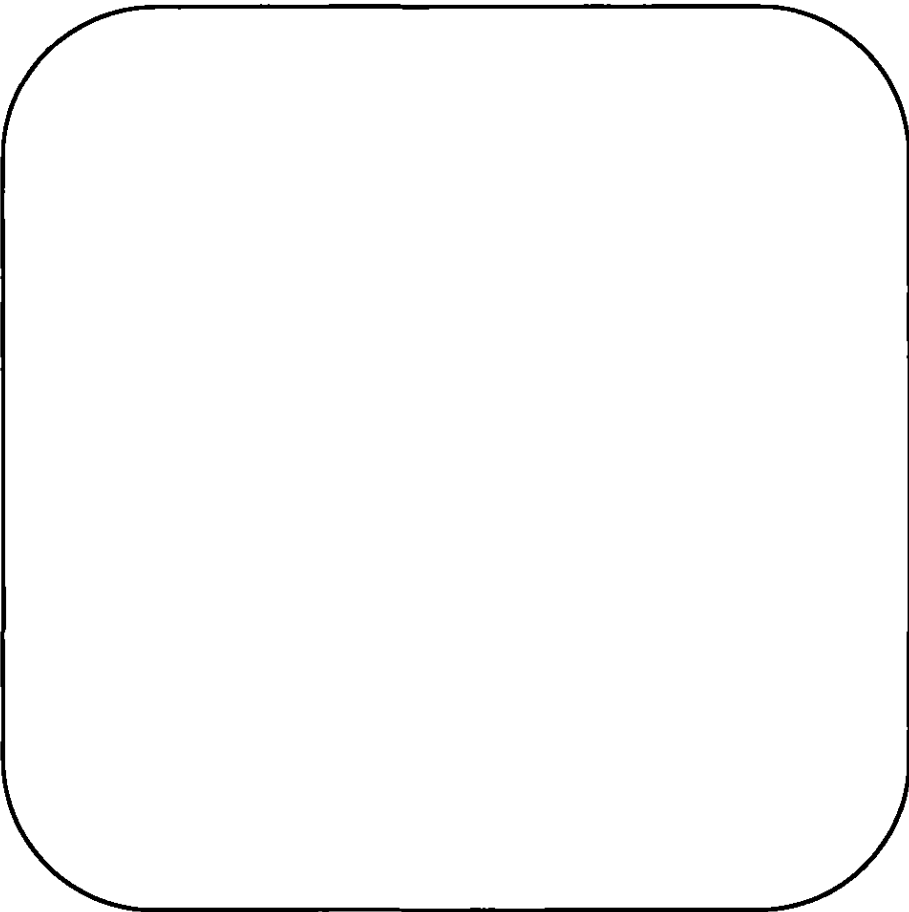
8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	DE	31 de mayo de 2002	102 24 086.8

9	Comprobante de pago No.: <u>04 - 95.889</u>	Fecha: <u>13 de diciembre de 2004</u>
---	---	---------------------------------------

10	Anexos:
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 422.000.00.
☐	Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
☒	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
☒	Poderes, si fuere el caso.
☐	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
☒	Declaraciones. De acuerdo con las Reglas 4.19 ítem II y 51bis.1, párrafo a ítem ii, del PCT, sobre la autorización de la compañía solicitante para solicitar y recibir una patente, como empleador de los inventores de la misma.
☒	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☒	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☒	Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
☐	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
☐	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
☐	Arte final 12x12
☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
☒	Otros: Traducción de las declaraciones contenidas en la solicitud PCT, con relación a la autorización del solicitante a solicitar y obtener una patente como empleador de los inventores. Forma PCT/IB/308 que notifica el cambio de solicitante de la compañía Bayer Aktiengesellschaft a Bayer HealthCare AG.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente, NOMBRE: EMILIO FERRERO

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

2 DLM



Nil-Apostille

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY 1U033 11348

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned Bayer HealthCare AG

domiciliado (s) en/of 51368 Leverkusen, Germany

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

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

lencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos
os para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o
as, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden
nistrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los
unales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes
untos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y
diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas,
defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales,
enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de
brigen; 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.

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 emblem, domain names, vegetal varieties and denominations
of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile,
voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the
above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the
consumer, oppositions or observations, administrative or Court
cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action
for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general
the civil, penal, and administrative suits relating to those rights;
actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that
in all the above matters they may substitute this Power of Attorney,
compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel,
receive, resign, and ratify acts done by representatives without a
power of attorney.

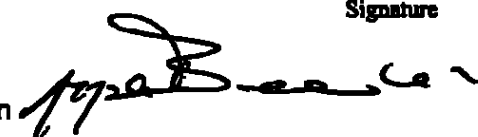
Dado y firmado hoy/Given and signed this 11 February 2004

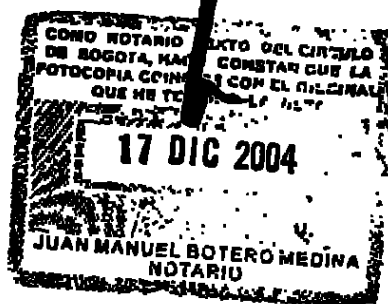
en/in Leverkusen

por/by _____

Firma

Signature

 
ppa Dr. Wolfgang Ehrenstein



RTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

ascribo Notario Certifica: Que la firma que antecede de _____
_____ es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo
de _____
de la compañía _____
_____ sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a
las leyes de _____
_____ que la dirección de dicha compañía es _____
_____ y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los
documentos respectivos y de todo ello da fe.
Dado y firmado en _____

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature
of _____
_____ is authentic, that the signatory currently acts in the position of _____
_____ of the company _____
_____ a company currently existing and organized under the laws of _____
_____ that the address is _____
_____ and that the signatory has the power to grant this document.

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

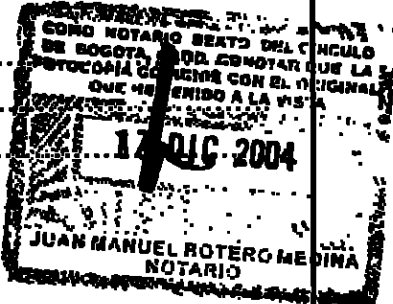
On _____

El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)

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

2

N . Section 259 of the document register for 2004

I herewith verify the signature(s) of

Dr. Wolfgang Ehrenstein

of the following business address:

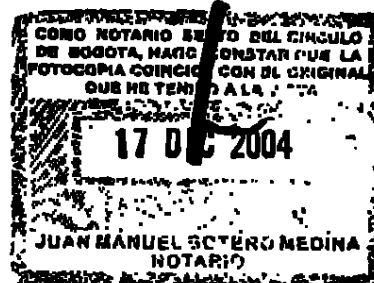
Bayer HealthCare AG
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q 18
51368 Leverkusen, Germany

who is/are (jointly) authorised representative(s)
of Bayer HealthCare AG and is/are known personally to me

which was/were subscribed today in my presence of the previous page beneath the
typewritten company name, and confirm that, having today inspected the commercial
register of the legal court in Köln, is recorded in Section B as (jointly)
authorised representative(s).

I verify that Dr. Wolfgang Ehrenstein involved in this Certification is active and exists
as legal entity.


Notary Public



URNr. 259/2004

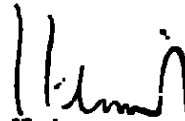
Ich beglaube die vor mir vollzogene Unterschrift von

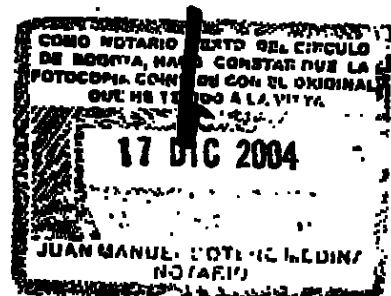
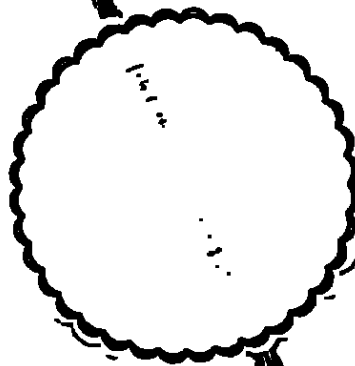
Herrn Dr. Wolfgang Ehrenstein, geschäftsansässig in D
51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,

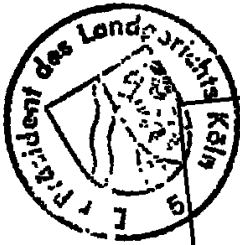
- persönlich bekannt -.

Ich bescheinige aufgrund Einsicht in das Handelsregister des
Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, daß der Genannte berechtigt
ist, die Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen als
Prokurist einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 1. Februar 2004


Notar





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

1. ist unterzeichnet von Dirk Heiderhoff

2. in seiner Eigenschaft als Notar

3. Sie ist versehen mit dem Siegel des

Notars Dirk Heiderhoff in Leverkusen

Bestätigt

6. am 04.03.2004

5. in Köln

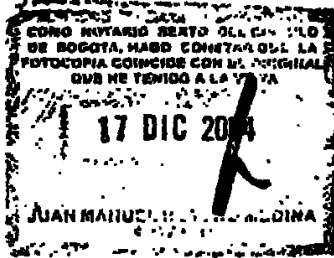
7. durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Köln

8. unter Nr. 687/D4

10. Unterschrift

9. Stempel

Heiderhoff
Callebe



Kontenberechnung

Vorteil	10,-
Geb	10,-
Geb 5 150	13,-
Unterschied	5,28
Zus. Einn.	88,28

gez.: Heiderhoff, Notar

URNr. 300/2004

Ich beglaube die vor mir vollzogene Unterschrift von

Herrn Dr. Frank Burkert, geschäftsansässig in D
51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,

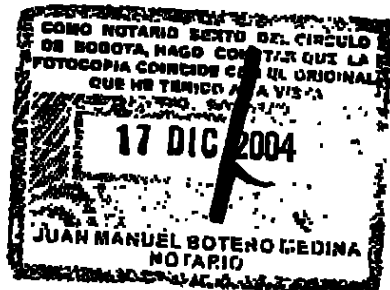
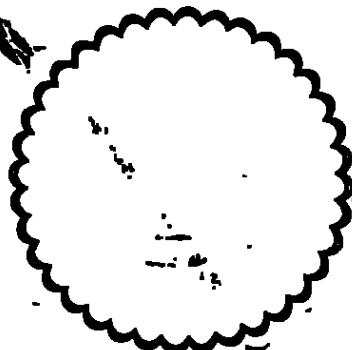
- ausgewiesen durch den Reisepass -.

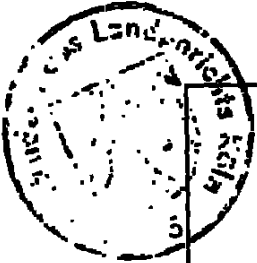
Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das
Handelsregister des Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, daß der
Genannte berechtigt ist, die Bayer HealthCare Aktiengesell-
schaft in Leverkusen als Prokurist einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 18. Februar 2004



Notarvertreter
(Klaus Striewski)





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterzeichnet von Notarassessor Klaus Striewski

3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Vertreter des Notars

4. Sie ist versehen mit dem Siegel des
Notars Dirk Heiderhoff in Leverkusen

Bestätigt

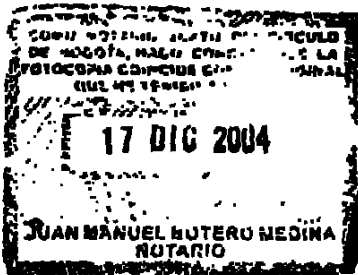
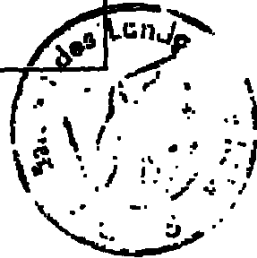
5. in Köln 6. am 04.03.2004

7. durch den Vicepräsidenten des Landgerichts Köln

8. unter Nr. 658/04

9. Stempel 10. Unterschrift

Lavin
Callebe



Kontobuchhaltung

10
10
19
150
Eur
19
150
19
150

Notar
Notar

[Signature]

10

N . Section 300 of the document register for 2004

I herewith verify the signature(s) of

Dr. Frank Burkert

of the following business address:

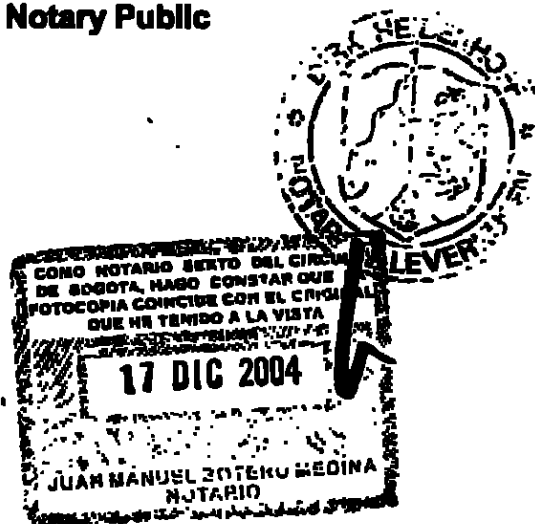
Bayer HealthCare AG
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q 18
51368 Leverkusen, Germany

who is/are (jointly) authorised representative(s)
of Bayer HealthCare AG and is/are known personally to me

which was/were subscribed today in my presence of the previous page beneath the
typewritten company name, and confirm that, having today inspected the commercial
register of the legal court in Köln, is recorded in Section B as (jointly)
authorised representative(s).

I verify that Dr. Frank Burkert involved in this Certification is active and exists as
legal entity.

Deputy Notary Public



11

TRADUCCIÓN OFICIAL 077/2004 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL BAYER HEALTHCARE AG, EMPRESA DOMICILIADA EN 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA, OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLÉMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. DADO Y FIRMADO HOY 11 DE FEBRERO DE 2004 EN LEVERKUSEN. FIRMADO: DR. WOLFGANG EHRENSTEIN

SECCIÓN 259 DEL REGISTRO DE DOCUMENTOS PARA 2004

Por la presente certifico que las firmas del Dr. Wolfgang Ehrenstein con la siguiente dirección:

BAYER HEALTHCARE AG

LAW AND PATENTS

PATENTS AND LICENSING

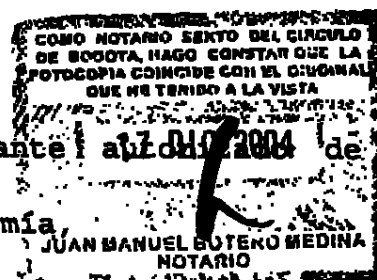
BUILDING Q 18

51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA

quien es conjuntamente el representante autorizado de Bayer HealthCare Agy es una persona conocida mía, firma que fue escrita hoy en mi presencia bajo el nombre mecanografiado de la compañía y confirmo haber inspeccionado el registro comercial del juzgado de Köln, y está registrado en la Sección B como representante autorizado conjunto.

Verifico que el Dr. Wolfgang Ehrenstein quien participa en esta certificación se encuentra activo y existe como persona jurídica.

Firmado: (ilegible)



12

SECCIÓN 300 DEL REGISTRO DE DOCUMENTOS PARA 2004

Por la presente certifico que las firmas del Dr. Frank Burket con la siguiente dirección:

BAYER HEALTHCARE AG

LAW AND PATENTS

PATENTS AND LICENSING

BUILDING Q 18

51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA

quien es conjuntamente el representante autorizado de Bayer HealthCare Agy es una persona conocida mía,

firma que fue escrita hoy en mi presencia bajo el nombre mecanografiado de la compañía y confirmo haber inspeccionado el registro comercial del juzgado de Köln, y está registrado en la Sección B como representante autorizado conjunto.

Verifico que el Dr. Frank Burkert quien participa en esta certificación se encuentra activo y existe como persona jurídica.

Firmado: (ilegible)

A continuación aparecen dos apostillas numeradas respectivamente como 658/04 y 657/04 y fechadas el 04.03.2004

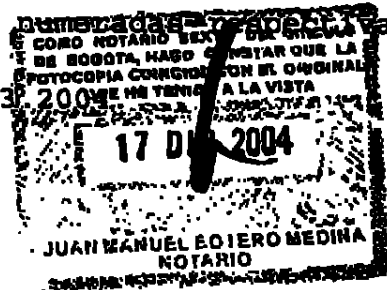
COLO- 14033-841-001-6

ECN//ID-005458/WPCL002G

Bogotá, 19 de marzo de 2004.

Edmundo Calado

Edmundo Calado
"TRADUCCIONES OFICIALES"
BOGOTÁ - COLOMBIA
Reg. 341 Feb 19 de 1999



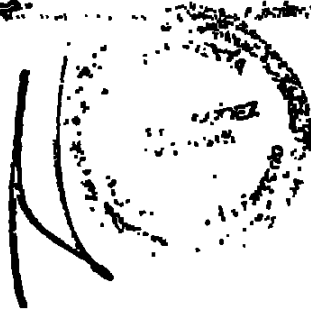
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
1:01
CICHES

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
Edgardo Calado
Pagular
CONCURREN) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA 24 MAR 2004

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

715544
Edgardo Calado
COPIA FIRMADA DEL
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE ME FUE ENTREGADO A LA VISTA

17 DIC 2004
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO



TRADUCCION OFICIAL No. 10091

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

Traducción de los sellos y autenticaciones que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la firma Bayer HealthCare AG, domiciliada en 51368 Leverkusen, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. Dado y firmado el 11 de febrero 2004 en Leverkusen, Alemania, por los señores Dr. Wolfgang Ehrenstein y Dr. Frank Burkert. Hay dos firmas ilegibles de los mencionados señores.

Certificación en inglés de la firma del Dr. Ehrenstein por el notario de Leverkusen, Dirk Heiderhoff.

Fdo.: firma ilegible - Sello redondo en tinta:

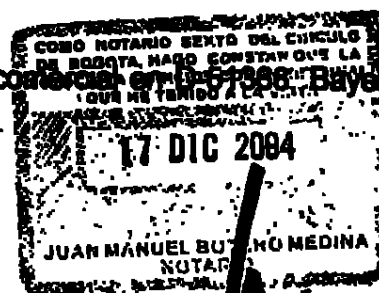
Dirk Heiderhoff, notario de Leverkusen

Protocolo notarial 259/2004

Certifico la autenticidad de la firma antecedentes puestas ante mí por el señor

1. Dr. Wolfgang Ehrenstein, con domicilio comercial en 51368 Bayerwerk, Alemania,

- a quien conozco en persona -.



Certifico, por haber tenido la vista el registro de comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 49894 - que el mencionado señor está facultado, en su calidad de apoderado, para representar individualmente a la firma Bayer HealthCare Aktiengesellschaft, domiciliada en Leverkusen.

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

14

Leverkusen, 11 de febrero 2004

Fdo.: firma ilegible, Notario

(Hilo y oblea notarial)

Costas

Art. 141, 154 KostO

Valor EUROS 3.000,-

Derechos Art. 32,45 EUROS 10,-

Derechos Art. 58 EUROS 10,-

Derechos Art. 150 EUROS 13,-

IVA EUROS 5,28

Total EUROS 38,28

Fdo.: Heiderhoff, notario

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por Dirk Heiderhoff

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello del notario Dirk Heiderhoff, notario en Colonia

Certificado

5. en Colonia

6. El 04.03.2004 DIC 884

7 por el Vicepresidente del Tribunal Regional de Colonia

8. bajo el No 657/04 ✓

9. Sello

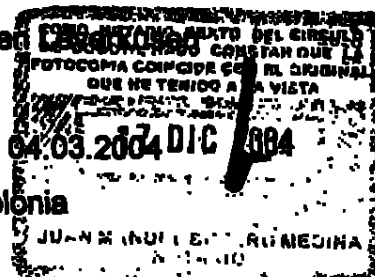
10. Firma

El Presidente del

Fdo.: firma ilegible

Tribunal Regional de Colonia

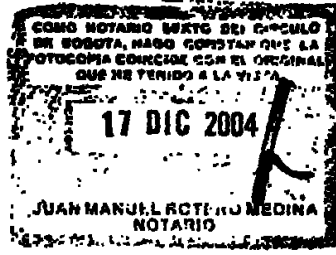
Caliebe



LUZ ARRIAGA DE HEYER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Heyer
Resolución No 559 MinJusticia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
POR EL TEXTO

11:02



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

215505
Loz Amago
CUBA, LA HABANA, EL
BOCA, TOBACCO, LAS
LAS FUENTES, LAS

Protocolo notarial 300/2004

Certifico la autenticidad de la firma antecedentes puestas ante mí por el señor

2. Dr. Frank Burkert, con domicilio comercial en D-51368, Bayerwerk, Alemania,

- quien se identificó con su pasaporte -.

Certifico, por haber tenido la vista el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 49894 - que el mencionado señor está facultado, en su calidad de apoderado, para representar individualmente a la firma Bayer HealthCare Aktiengesellschaft, domiciliada en Leverkusen.

Leverkusen, 18 de febrero 2004

Fdo.: firma ilegible,
Notario suplente
(Klaus Striewski)

(Hilo y oblea notarial)

Costas

Art. 141, 154 KostO

Valor EUROS 3.000,-

Derechos Art. 32,45

EUROS 10,-

Derechos Art. 58

EUROS 10,-

Derechos Art. 150

EUROS 13,-

IVA

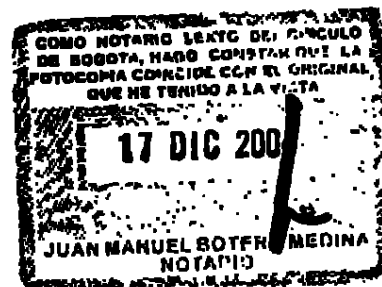
EUROS 5,28

Total

EUROS 38,28

Fdo.: firma ilegible

Striewski, notario suplente



LUZ ARRIAGA DE HEINER
Traductora e interprete oficial
Luz Arriaga de Heiner
Resolución No.599 Municipal

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario suplente Klaus Striewski

3. Actuando en calidad de notario suplente oficial del notario

4. Lleva el sello del notario Dirk Heiderhoff, notario en Leverkusen

Certificado

5. en Colonia

6. El 04.03.2004

7 por el Vicepresidente del Tribunal Regional de Colonia

8. bajo el No 658/04

9. Sello

10. Firma

El Presidente del

Fdo.: firma ilegible

Tribunal Regional de Colonia

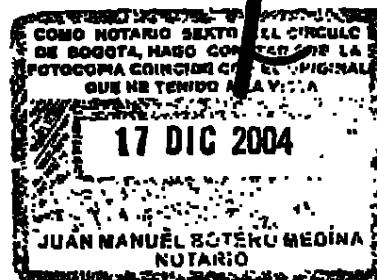
Caliebe

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

Bogotá, 17 de marzo 2003.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 658/04



1:02

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA
[Signature]
COINCIDE CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (SILLO) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 24 MAR 2004

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
Cecilia Arango
CUYAS
BOGOTA
LAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON LA VISTA
QUE HE TENIDO
17 DIC 2004
JUAN MANUEL ROTENO MEDINA
NOTARIO

[Circular stamp and signature]

PCT-ANTRAG

Original (für EINREICHUNG) gedruckt am 06.05.2003 10:03:13 AM

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen	
0-2	Internationales Anmeldedatum	
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
0-4	Formular PCT/RO/101 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2 92 (aktualisiert 01 04 2003)
0-5	Antragsersuchen Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird	
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	LEA36165-WO
I	Bezeichnung der Erfindung	PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN ZUR ORALEN ANWENDUNG ENTHALTEND WIRKSTOFFBELADENE IONENTAUSSCHERHARZE SOWIE STRUKTURVISKOSE GELBILDNER ALS VERDICKER
II	Anmelder	
II-1	Diese Person ist	nur Anmelder
II-2	Anmelder für	Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US
II-4	Name	BAYER AKTIENGESellschaft
II-5	Anschrift	D-51368 Leverkusen Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
II-8	Telefonnr	0214 30 71166
II-9	Telefaxnr	0214 30 53482
III-1	Anmelder und/oder Erfinder	
III-1-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-1-2	Anmelder für	Nur US
III-1-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	MERTIN Dirk
III-1-5	Anschrift	Oskar-Erbslöh-Str 7 D-40764 Langenfeld Deutschland
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-1-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

III 2	Anmelder und/oder Erfinder	
III-2-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-2-2	Anmelder für	Nur US
III 2-4	Name (FAMILIENNAME Vorname)	EDINGLOH Markus
III-2-5	Anschrift	Friedenberger Str 6 D-51379 Leverkusen Deutschland
III-2-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III 2 7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-3	Anmelder und/oder Erfinder	
III-3-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-3-2	Anmelder für	Nur US
III-3-4	Name (FAMILIENNAME Vorname)	DAUBE Gert
III-3-5	Anschrift	Eschenweg 12 D-51766 Engelskirchen Deutschland
III-3-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-3-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
IV 1	Anwalt oder gemeinsamer Vertreter oder besondere Zustellanschrift Die unten bezeichnete Person ist/wird hiermit bestellt, um den (die) Anmelder vor den internationalen Behörden zu vertreten und zwar als:	gemeinsamer Vertreter
IV 1 1	Name	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
IV 1-2	Anschrift	D-51368 Leverkusen Deutschland
IV 1-3	Telefonnr	0214 30 71166
IV 1-4	Telefaxnr	0214 30 53482

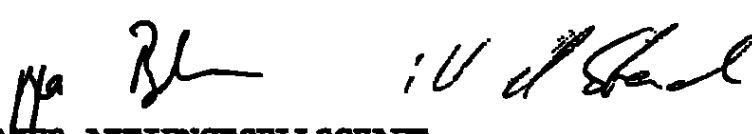
V	Bestimmung von Staaten	
V-1	Regionales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AP GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW und jeder weitere Staat der Mitgliedstaat des Harare-Protokolls und Vertragsstaat des PCT ist EA AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM und jeder weitere Staat der Mitgliedsstaat des Eurasischen Patentabkommens und Vertragsstaat des PCT ist EP AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Europäischen Patentabkommens und Vertragsstaat des PCT ist OA BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG und jeder weitere Staat der Mitgliedstaat der OAPI und Vertragsstaat des PCT ist
V-2	Nationales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-3	Nationales Patent (Staaten die dem PCT nach Veröffentlichung dieser PCT-EASY Version beigetreten sind)	und alle weiteren Staaten die am Anmeldetag dem PCT angehören
V-5	Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen Zusätzlich zu den unter Punkten V-1 V-2 und V-3 vorgenommenen Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der nachstehend unter Punkt V-6 angewiesenen Staaten. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt.	
V-6	Staaten die von der Erklärung über vorsorgliche Bestimmungen ausgenommen werden	KEINE

20

VI 1	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht		
VI 1-1	Anmeldedatum	31 Mai 2002 (31.05.2002)	
VI 1-2	Nummer	10224086 8	
VI 1-3	Staat	DE	
VII 1	Gewählte internationale Recherchenbehörde	Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP)	
VIII	Erklärungen	Anzahl der Erklärungen	
VIII 1	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders	-	
VIII 2	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	1	
VIII-3	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen	-	
VIII-4	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)	-	
VIII-5	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitschädlichkeit	-	

21

VIII-2 1	Erklärung Berechtigung ein Patent zu beantragen und zu erhalten Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regeln 4 17 Ziffer II und 51bis.1 Absatz a Ziffer II), für den Fall daß eine Erklärung nach Regel 4 17 Ziffer IV nicht einschlägig ist: Name	in bezug auf diese internationale Anmeldung BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist kraft des nachfolgend Aufgeführten berechtigt ein Patent zu beantragen und zu erhalten
VIII 2 1 (a)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt als Arbeitgeber des Erfinders MERTIN Dirk
VIII-2-1 (i)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt als Arbeitgeber des Erfinders EDINGLOH Markus
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt als Arbeitgeber des Erfinders DAUBE Gert
VIII-2-1 (ix)	Diese Erklärung wird abgegeben im Hinblick auf	alle Bestimmungsstaaten (mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika)

IX	Kontrollliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX 1	Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	6	-
IX-2	Beschreibung	24	-
IX-3	Ansprüche	2	-
IX-4	Zusammenfassung	1	EZABST00 TXT
IX-5	Zeichnung(en)	0	-
IX-7	INSGESAMT	33	
	Beigelegte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigelegt	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓	-
IX-9	Original einer gesonderten Vollmacht	✓	-
IX-13	Prioritätsbeleg(e)	Unterlage(n) VI-1	-
IX 17	PCT-EASY Diskette	-	Diskette
IX 19	Nr der Abb. der Zeichn. die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll		
IX-20	Sprache der int. Anmeldung	Deutsch	
X 1	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des gemeinsamen Vertreters		
X 1 1	Name	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT	

VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

10-1	Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung	
10-2	Zeichnung(en)	
10-2-1	Eingegangen	
10-2-2	Nicht eingegangen	
10-3	Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich jedoch fristgerecht eingeg. Unterlage(n) oder Zeichnung(en) zur Vervollständigung dieser int. Anmeldung	
10-4	Datum des fristgerechten Eingangs der Berichtigung nach PCT Artikel 11(2)	
10-5	Internationale Recherchenbehörde	ISA/EP
10-6	Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben	

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

11 1	Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim internationalen Büro	
------	---	--

23

VIII 2-1	Declaración Autorización para solicitar y obtener una patente Declaración con relación a la autorización del solicitante de solicitar y obtener en el momento de la fecha de solicitud Internacional una patente (reglas 4 17 ítem II y 51bis 1 párrafo a ítem II) para el caso que una declaración de acuerdo con la regla 4 17 ítem IV no sea pertinente Nombre	con relación a esta solicitud internacional BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta en poder de lo citado a continuación autorizado para solicitar y obtener una patente
VIII-2 1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT está autorizado como empleador del inventor MERTIN Dirk /
VIII 2 1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta autorizado como empleador del inventor EDINGLOH Markus /
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta autorizado como empleador del inventor DAUBE Gert /
VIII 2 1 (IX)	Esta declaración se emite en vista de	todos los estados designados (a excepción de los Estados Unidos de América)

24

Copy for the designated Office (DO/EP)
PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP03/05228

31

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER HEALTHCARE AG
Law and Patents
Patents and Licensing
51368 Leverkusen
Germany

Date of mailing (day/month/year)
16 December 2003 (16.12.03)

Applicant's or agent's file reference
LEA38185-WO

International application No.
PCT/EP03/05228

International filing date (day/month/year)
19 May 2003 (19.05.03)

IMPORTANT NOTIFICATION

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
51368 Leverkusen
Germany

EPO - DG 1

02.01.2004

(104)

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

0214 30 71166

Facsimile No.

0214 30 53482

Teleprinter No.

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

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

Name and Address

BAYER HEALTHCARE AG
51368 Leverkusen
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

0214 30 71166

Facsimile No.

0214 30 53482

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:
ASSIGNMENT.

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

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

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

Facsimile No. (41-22) 338.89.75

Authorized officer

Rosana REYES (Fax : 338 89 75)

Telephone No. (41-22) 338 8471

64 36165 25

(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
11. Dezember 2003 (11.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/101422 A2 not. J9

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/00

RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/05228

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. Mai 2003 (19.05.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 24 086.8 31. Mai 2002 (31.05.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MERTIN, Dirk
[DE/DE]; Oskar-Erbalöh-Str. 7, 40764 Langenfeld (DE).
EDINGLOH, Markus [DE/DE]; Friedenberger Str. 6,
51379 Leverkusen (DE). DAUBE, Gert [DE/DE]; Ba-
chenweg 12, 51766 Engelskirchen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,

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

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer i) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

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

(54) Title: PHARMACEUTICAL PREPARATIONS FOR ORAL ADMINISTRATION, CONTAINING ION-EXCHANGE
RESINS LOADED WITH ACTIVE INGREDIENTS AND INTRINSICALLY VISCOUS GELLING AGENTS AS THICKENING
AGENTS

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN ZUR ORALEN ANWENDUNG ENTHALTEND WIRKSTOFF-
BELADENE IONENAUSCHERHARZE SOWIE STRUKTURVISKOSE GELBILDNER ALS VERDICKER

(57) Abstract: The invention relates to pharmaceutical preparations for oral administration, said preparations containing at least one
active ingredient which is bound to an ion exchanger. The inventive preparations also contain an intrinsically viscous gelling agent
as a thickening agent in order to improve their physical stability and acceptance, especially by animals.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Zubereitungen zur oralen Anwendung, welche einen
oder mehrere Wirkstoffe enthalten, die an einen Ionenaustauscher gebunden sind. Zur Verbesserung der physikalischen Stabilität
und der Akzeptanz, insbesondere bei Tieren, ist ein strukturviskoser Gelbildner als Verdicker enthalten.

WO 03/101422 A2

Pharmazeutische Zubereitungen zur oralen Anwendung enthaltend wirkstoffbeladene Ionentauscherharze sowie strukturviskose Gelbildner als Verdicker

5 Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Zubereitungen zur oralen Anwendung, welche einen oder mehrere Wirkstoffe enthalten, die an einen Ionenaustauscher gebunden sind. Zur Verbesserung der physikalischen Stabilität und der Akzeptanz, insbesondere bei Tieren, ist ein strukturviskoser Gelbildner als Verdicker enthalten.

10

Es ist seit langem bekannt, pharmazeutische Wirkstoffe an Ionentauscherharze zu binden, um beispielsweise Wirkstoffe mit ausgeprägtem Eigengeruch besser anwendbar zu machen (CH 383552). Es ist auch bekannt, pharmazeutische Wirkstoffe an Ionentauscherharze zu binden, um eine gleichmäßige Freigabe des Wirkstoffes über
15 eine längere Zeit zu beeinflussen (DE 3 028 082). Es ist ferner bekannt, anthelminthische Wirkstoffe an Ionentauscherharze zu binden, um den Geschmack der Wirkstoffe zu beeinflussen (DE 3 028 082). Durch die Bindung an Ionentauscherharze kann auch der bittere Geschmack von Chinolon-Antibiotika maskiert werden, so dass eine Applikation bei Tieren ermöglicht wird (EP-A-295 495).

20

In der vorgenannten Schrift werden Formulierungen von bitter schmeckenden Chinoloncarbonsäurederivaten, die an Ionentauscherharze gebunden werden, sowie deren Herstellung beschrieben. Als Ionentauscherharze kommen schwach saure kationische Typen in Frage, wobei deren Matrix gelförmig bzw. makroporös sein kann.
25 Als Basismonomere für die Ionentauscher kommen polymerisierbare Monomere in Betracht, welche durch entsprechende Seitenketten zu Kationentauscherharzen funktionalisiert werden können. Die Ionentauscher sind unter den Handelsnamen Lewatit®, Amberlite®, Purolite® oder Dowex® bekannt. Entsprechende Formulierungen sind in der Veterinärmedizin als Fütterungsarzneimittel für Schweine be-
30 schrieben.

Die oft ungünstige Oberflächenstruktur von Ionentauschern führt in flüssigen Suspensionen häufig zu einer starken Verbackung des Bodensatzes nach Sedimentation der Partikel.

5 Unsere Patentanmeldung WO 03/007995 beschreibt die Stabilisierung derartiger Ionentauscher durch Mahlung, so dass mindestens 90 % der Partikel kleiner als 50 µm sind. Vermutlich durch Abrundung der unregelmäßigen Oberfläche lassen sich dann die gebildeten Sedimente leicht wieder aufschütten. Derartige Mahlprozesse sind jedoch sehr aufwändig und verteuern die Herstellung entsprechender
10 Zubereitungen deutlich.

Bekannt ist ferner, pharmazeutische Zubereitungen durch Einsatz von Gelbildnern (z.B. Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylpropylcellulose) soweit zu verfestigen, dass keine Sedimentation mehr auftreten kann. Allerdings fließen derartige halbfeste Zubereitungen nicht mehr unter ihrer eigenen
15 Gewichtskraft. Flüssige Arzneiformen lassen sich hiermit nur schwierig realisieren.

Es ist ferner bekannt, dass flüssige, wässrige Suspensionen von Ionentauscherharzen mit strukturviskosen Gelbildnern (z.B. Polyacrylsäure, Xanthan, Traganth, Nacarcboxymethylcellulose, Bentonit) stabilisiert werden können. So beschreiben US
20 6 146 622 und US 2 002 035 154 mit Polyacrylsäure (Carbopol 974 P) oder Xanthan stabilisierte Suspensionen eines Kationentauschers in Wasser. US 5 612 026 beschreibt ein Mixgetränk, welches einen Anionentauscher und Xanthan enthält. Balkus et al. (Langmuir, 12, 6277-6281 (1996)) publizierten die Stabilisierung von
25 Gadolinium-haltigen Hectorit-Suspensionen mit Xanthan. Weitere Beschreibungen wässriger Ionentauschersuspensionen, die mit strukturviskosen Polymeren gegen Sedimentation stabilisiert werden, finden sich in JP 05 279 245, JP 05 279 246, Sprockel et al., Drug Dev. Ind. Pharm. 15, 1275-1287 (1989), EP 139 881, JP 01 071 823, JP 01 071 822 sowie JP 63 230 636. Derartige Suspensionen besitzen im
30 Ruhezustand eine hohe Viskosität, wodurch eine Sedimentation der suspendierten

Ionentauscherpartikel verhindert wird. Unter Krafteinwirkung verflüssigt sich das System und kann somit leicht gepumpt oder gespritzt werden.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass Suspensionen eines wirkstoff-
5 beladenen Ionentauschers, die mit einem strukturviskosen Polymer verdickt wurden, ein besonders gutes Mundgefühl aufweisen und nach oraler Gabe sehr gut akzeptiert und vertragen werden. Solche Suspensionen sind weiterhin stabil gegen Sedimentation der festen Bestandteile und haben vorteilhafte Fließeigenschaften, die bei einem Mittel zur oralen Gabe wünschenswert sind. Nach Aufnahme in den Magen
10 wird der pharmazeutische Wirkstoff rasch vom Ionentauscher abgelöst. Das pharmakokinetische Profil ist daher gegenüber ungebundenem Wirkstoff nur unwesentlich verändert.

Die Erfindung betrifft daher:

15

- Eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend einen oder mehrere an einen Ionentauscher gebundene Wirkstoffe, dadurch gekennzeichnet, dass der beladene Ionentauscher in einem Trägermedium dispergiert ist, welches mindestens einen strukturviskosen Gelbildner enthält.

20

- Die Verwendung von pharmazeutischen Zubereitungen, die mit Wirkstoffen beladene Ionentauscher sowie mindestens einen strukturviskosen Gelbildner enthalten, insbesondere in der Veterinärmedizin.

25

Als strukturviskose Gelbildner können beispielsweise Mikrokristalline Cellulose, Celluloseether (Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Na-carboxymethylcellulose), Xanthan, Tragant, Guarmehl, Gummi arabicum, Stärke und Stärkederivate wie Na-carboxymethylstärke, Gelatine, hochdisperses Siliziumdioxid (z.B. Aerosil), Polyacrylsäure, Aluminiumstearat oder Bentonit verwendet werden. Es ist auch möglich, die genannten Gelbildner miteinander zu kombinieren.

30

- 4 -

Hochdisperses Siliziumdioxid findet bevorzugt Verwendung bei der Verdickung nicht-wässriger Trägerflüssigkeiten. Für die Verdickung wässriger Trägerflüssigkeiten werden bevorzugt mikrokristalline Cellulose, Celluloseether, Xanthan, Polyacrylsäure und Bentonit oder Mischungen der genannten Gelbildner verwendet. Besonders bevorzugt ist dabei die Verwendung von mikrokristalliner Cellulose, Carboxymethylcellulose-Na, Xanthan, Polyacrylsäure und Bentonit.

Die Ionenaustauscherharze können beispielsweise eine gelförmige oder makroporöse Matrix aufweisen. Als Basismonomere für die Ionenaustauscher kommen polymerisierbare Monomere in Betracht, welche durch entsprechende Funktionalisierung zu Ionenaustauscherharzen umgewandelt werden können. Als Monomere seien beispielsweise (Meth)-acrylsäureester, (Meth)-acrylnitril sowie Styrol-Abkömmlinge genannt. Als weitere Comonomere werden zur Herstellung der Basispolymere Polyvinylverbindungen wie beispielsweise Divinylbenzol, Ethylenglykoldimethacrylat oder Methylbisacrylamid eingesetzt. Auch Kondensationsharze, die zu Ionenaustauschern führen, sind geeignet, beispielsweise Phenol-Formaldehyd-Harze mit entsprechenden funktionellen Gruppen.

Die verwendbaren Ionenaustauscher sind bekannt. Nähere Angaben zu verschiedenen Ionenaustauschertypen und ihrer Herstellung finden sich beispielsweise in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry (Release 2001, 6th Edition). Die bevorzugten makroporösen Harze können unterschiedliche Porenvolumen aufweisen. Der Vernetzungsgrad der geeigneten Ionenaustauscherharze sollte bevorzugt bis zu 20 % und besonders bevorzugt bis zu 12 % betragen. Die Kunstharze liegen üblicherweise in Korngrößen von 1 bis 300 µm, bevorzugt von 10 bis 200 µm vor. Handelübliche Ionenaustauscherharze sind z. B. Lewatit®, Amberlite®, Dowex® und Purolite®.

Zur Bindung basischer bzw. kationischer Wirkstoffe können saure Ionenaustauscher verwendet werden.

- 5 -

Als stark saure Ionenaustauscher werden bevorzugt solche auf Poly(styrol, divinylbenzol)sulfonsäure-Basis eingesetzt. Als Beispiele seien genannt:

- 5 • Amberlite IRP 69: Poly(styrol, divinylbenzol) sulfonsäure in der Na-Form,
Übliche Partikelgröße: 10-25% > 75 µm, max. 1% > 150 µm, K-Austausch-
Kapazität: 110 – 135 mg/g entsprechend 2,75 – 3,38 eq/kg
- 10 • Purolite C 100 H MR: Poly(styrol, divinylbenzol) sulfonsäure in der H-Form,
Übliche Partikelgröße: max. 1 % > 150 µm, Austauschkapazität: mindestens
3,2 eq/kg
- Purolite C 100 MR: Poly(styrol, divinylbenzol) sulfonsäure in der Na-Form,
entspricht Amberlite IRP 69
- 15 • Lewatit Catalyst K 1481: Poly(styrol, divinylbenzol) sulfonsäure in der H-Form,
Übliche Partikelgröße: min. 97 % < 30 µm, Austauschkapazität: 5,0 eq/kg
- Lewasorb SW 12: Poly(styrol, divinylbenzol) sulfonsäure in der Na-Form,
entspricht ansonsten Lewatit K 1481.

20

Als schwach saure Kationenaustauscher werden insbesondere solche auf Methacrylsäure-Divinylbenzol-Copolymer-Basis eingesetzt. Beispiele sind:

- 25 • Amberlite IRP 64: : Methacrylsäure-Divinylbenzol-Copolymer in der H-Form,
Übliche Partikelgröße: 15-30 % > 75 µm, max. 1 % > 150 µm, Austausch-
kapazität: min. 10 eq/kg
- Purolite C 115 K MR: Methacrylsäure-Divinylbenzol-Copolymer in der Kalium-
Form, übliche Partikelgröße max. 1 % > 150 µm

30

- 6 -

- Purolite C 115 H MR: Methacrylsäure-Divinylbenzol-Copolymer in der H-Form; ansonsten wie Purolite C 115 K MR.

- Lewatit CNP 105: makroporöses Methacrylsäure-Divinylbenzol-Copolymer in der H-Form, Austauschkapazität min. 1,4 eq/l.

Zur Bindung saurer bzw. anionischer Wirkstoffe können Anionentauscher verwendet werden.

- 10 Als Anionenaustauscher werden bevorzugt Polystyrolharze mit Amin- bzw. Ammonium-Seitengruppen eingesetzt. Als Beispiele seien genannt:

- Purolite A 430 MR: Poly(styrol-divinylbenzol)-trimethylammoniumchlorid, Austauschkapazität 3,7 – 4,8 eq/kg

15

- Lewatit MP 500: Poly(styrol-divinylbenzol)-trimethylammoniumchlorid, Austauschkapazität min. 1,1 eq/l
- Lewatit MP 62 WS: Poly(styrol-divinylbenzol)-dimethylamin, Austauschkapazität min. 1,7 eq/l

20

- Duolite AP143/1093: Poly(styrol-divinylbenzol)-trimethylammoniumchlorid, Austauschkapazität 3,7 – 4,8 eq/kg

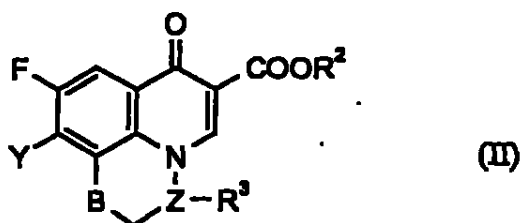
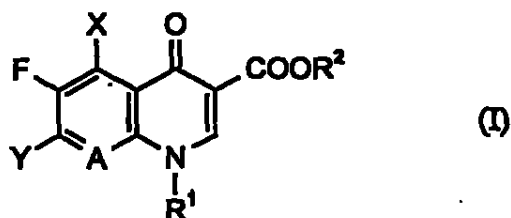
- Es können pharmazeutische Wirkstoffe mit einer basischen Funktion, die zu einer Bindung an Kationentauscher in der Lage sind, verwendet werden. Sinnvoll ist dies vor allem bei Arzneistoffen, die unangenehm riechen oder bei oraler Applikation zu einer unangenehmen Geschmacksempfindung führen. Als Beispiele für solche Wirkstoffe seien Chinolon- und verwandte Antibiotika genannt, wie sie unter anderem in folgenden Dokumenten offenbart sind: US 4 670 444 (Bayer AG), US 4 472 405 (Riker Labs), US 4 730 000 (Abbott), US 4 861 779 (Pfizer), US 4 382 892 (Daiichi), US 4 704 459 (Toyama), als konkrete Beispiele seien genannt: Benofloxacin,

30

Bifloxacin, Cinoxacin, Ciprofloxacin, Danofloxacin, Difloxacin, Enoxacin, Enrofloxacin, Fleroxacin, Ibafoxacin, Levofloxacin, Lomefloxacin, Marbofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Orbifloxacin, Pefloxacin, Pipemidsäure, Temafloxacin, Tosufloxacin, Sarafloxacin, Sparfloxacin.

5

Eine bevorzugte Gruppe von Fluorchinolonen sind die der Formel (I) oder (II):



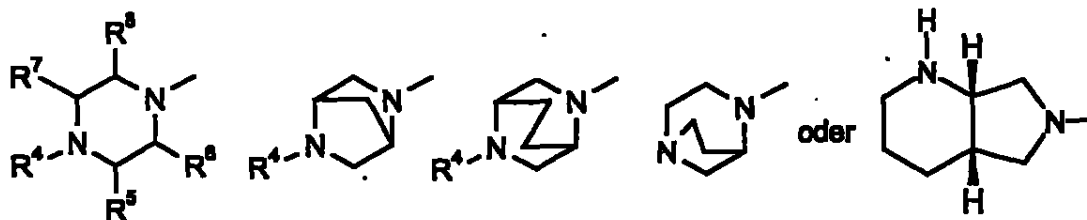
10

in welchen

X für Wasserstoff, Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, NH₂ steht,

15

Y für Reste der Strukturen



20

steht, worin

- 8 -

- R⁴** für gegebenenfalls durch Hydroxy oder Methoxy substituiertes geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₄-Alkyl, Cyclopropyl, Acyl mit 1 bis 3 C-Atomen steht,
- 5 **R⁵** für Wasserstoff, Methyl, Phenyl, Thienyl oder Pyridyl steht,
- R⁶** für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,
- R⁷** für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,
- 10 **R⁸** für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,
- sowie
- 15 **R¹** für einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, 2-Fluorethyl, Methoxy, 4-Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl oder Methylamino steht,
- R²** für Wasserstoff oder gegebenenfalls durch Methoxy oder 2-Methoxyethoxy substituiertes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen sowie Cyclohexyl, Benzyl, 20 2-Oxopropyl, Phenacyl, Ethoxycarbonylmethyl, Pivaloyloxymethyl steht,
- R³** für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht und
- 25 **A** für Stickstoff, =CH-, =C(Halogen)-, =C(OCH₃)-, =C(CH₃)- oder =C(CN) steht,
- B** für Sauerstoff, gegebenenfalls durch Methyl oder Phenyl substituiertes =NH oder =CH₂ steht,
- 30 **Z** für =CH- oder =N- steht,

und deren pharmazeutisch verwendbaren Salze und Hydrate.

Die Verbindungen der Formeln (I) und (II) können in Form ihrer Racemate oder in enantiomeren Formen vorliegen.

5

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

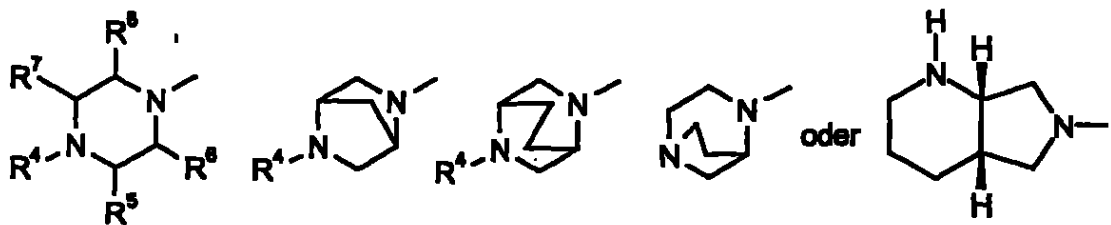
in welcher

10 A für =CH- oder =C-CN steht,

R¹ für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes C₁-C₃-Alkyl oder Cyclopropyl steht,

15 R² für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,

Y für Reste der Strukturen



20

steht, worin

R⁴ für gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₃-Alkyl, Oxalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen steht,

25

R⁵ für Wasserstoff, Methyl oder Phenyl steht,

R⁶, R⁷, R⁸ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen,

- 10 -

und deren pharmazeutisch verwendbaren Hydrate und Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

5

in welcher

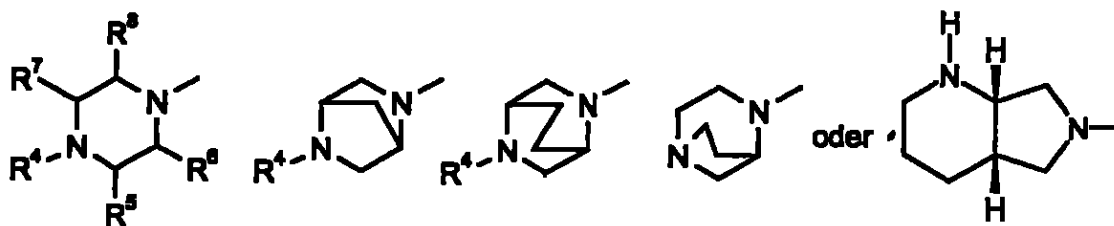
A für $=CH-$ oder $=C-CN$ steht,

10 R^1 für Cyclopropyl steht,

R^2 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

Y für Reste der Strukturen

15



steht; worin

20 R^4 für Methyl, gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes Ethyl steht,

R^5 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^6, R^7, R^8 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen,

25

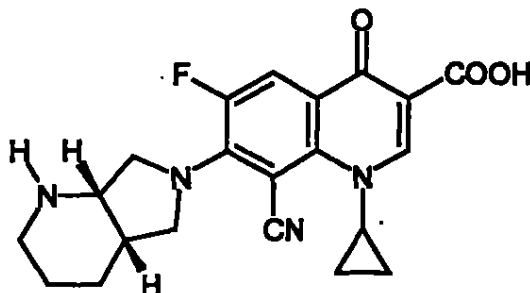
und deren pharmazeutisch verwendbaren Salze und Hydrate.

Als Salze kommen pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze und basische Salze in Frage.

Als pharmazeutisch verwendbare Salze sind beispielsweise die Salze der Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, 4-Toluolsulfonsäure, Galacturonsäure, Gluconsäure, Embonsäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure zu verstehen. Ferner lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen an saure oder basische Ionenaustauscher binden. Als pharmazeutisch verwendbare basische Salze seien die Alkalisalze, beispielsweise die Natrium- oder Kaliumsalze, die Erdalkalisalze, beispielsweise die Magnesium-, oder Calciumsalze; die Zinksalze, die Silbersalze und die Guanidiniumsalze genannt.

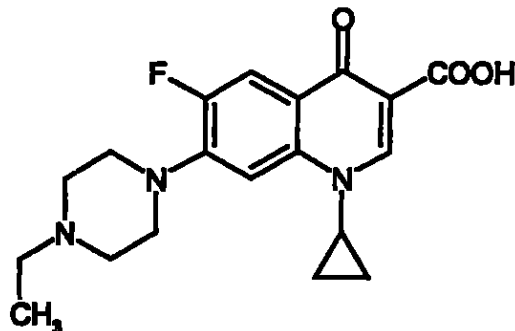
Unter Hydraten werden sowohl die Hydrate der Fluorchinolone selbst als auch die Hydrate von deren Salzen verstanden.

Als besonders bevorzugte Fluorchinolone seien die in WO 97/31001 beschriebenen Verbindungen genannt, insbesondere 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (Pradofloxacin) mit der Formel



Weiterhin besonders bevorzugt eingesetzt wird Enrofloxacin:

1-Cyclopropyl-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

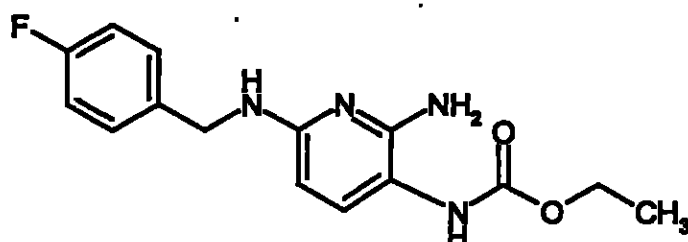


- Darüber hinaus kommen auch andere Wirkstoffe mit einer geeigneten basischen Funktion in Frage, wie sie unter anderem in folgenden Dokumenten genannt sind:
- 5 US 3 536 713, US 3 714 159, US 3 682 930, US 3 177 252; als konkrete Beispiele seien die folgenden Wirkstoffe genannt: Ampicillin, Amoxicillin, Cephazolin, Cefotiam, Cefizoxim, Cefotaxim, Cefodizim, Ceftriaxon, Cefazidim, Cefsulodin, Cefalexin, Cefaclor, Cefadroxil, Cefpodoximproxetil, Cefetametpivoxil, Cefixim, Cefibuten, Loracarbef, Imipenem, Aztreonam, Streptomycin, Neomycin,
- 10 Kanamycin, Spectinomycin, Tetracyclin, Oxytetracyclin, Doxycyclin, Minocyclin, Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Azithromycin, Spiramycin, Sulfadiazin, Sulfamethoxazol, Sulfalen, Sulfadoxin, Trimethoprim, Tetroxoprim, Metronidazol, Nimorazol, Tinidazol, Lincomycin, Clindamycin, Vancomycin, Teicoplanin, Isoniazid, Pyrazinamid, Ethambutol, Rifampicin, Clotrimazol,
- 15 Econazol, Isoconazol, Oxiconazol, Bifonazol, Tioconazol, Fenticonazol, Miconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, Terbinafin, Naftifin, Amorolfen, Flucytosin, Amphotericin B, Nystatin, Chloroquin, Mefloquin, Chinin, Primaquin, Halofantrin, Proguanil, Pyrimethamin, Melarsoprol, Nifurtimox, Pentamidin, Amantadin, Tromantadin, Aciclovir, Ganciclovir, Vidarabin, Didanosin, Zalcitabin, Pyrantel,
- 20 Mebendazol, Albendazol, Tiabendazol, Diethylcarbamazin, Pyrvinium, Oxamniquin, Ambroxol, Loperamid, Ketotifen, Metoclopramid, Flupirtin.

Ferner können saure bzw. anionische Wirkstoffe an Anionentauscher gebunden werden. Als konkrete Beispiele seien genannt:

Acamprosac, Aceclofenac, Acemetacin, Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Acitretin, Adapalen, Alendronsäure, Alprostadil, Amidotrizoesäure, 4-Aminosaliylsäure, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbinsäure, Atorvastatin, Aztreonam, Baclofen, Benazepril, Benzylpenicillin, Bezafibrat, Biotin, Bumetanid, Candesartan, Kaliumcanrenoat, Captopril, Carbidopa, Carbocistein, Cefaclor, Cefadroxil, Cefalexin, Cefamandol, Cefazolin, Cefetamet, Cefixim, Cefotaxim, Cefotiam, Cefoxitin, Cefpodoxim, Cefibuten, Ceftriaxon, Cefuroxim, Cerivastatin, Cetirizin, Chenodesoxycholsäure, Chlorambucil, Cidofovir, Cilastatin, Cilazapril, Clavulansäure, Clodronsäure, Dalteparin-Na, Diclofenac, Dicloxacillin, Dikalium clorazepat, Dinoprost, Enalapril, Eprosartan, Etacrynsäure, Etidronsäure, Felbinac, Fexofenadin, Flucloxacillin, Flufenaminsäure, Flurbiprofen, Fluvastatin, Folsäure, Fosfestrol, Fosfomycin, Fumarsäure, Furosemid, Gabapentin, Gemfibrozil, Heparin, Hyaluronsäure, Hydrocortison-hydrogensuccinat, Ibandronsäure, Ibuprofen, Iloprost, Imidapril, Imipenem, Indometacin, Iotalaminsäure, Iotroxinsäure, Ioxaglinsäure, Ketoprofen, Levocabastin, Levodopa, Levothyroxin-Na, Liponsäure, Lisinopril, Lodoxamid, Lonazolac, Loracarbef, Mefenaminsäure, Meropenem, Mesalazin, Mesna, Metamizol, Methotrexat, Mezlocillin, Moexipril, Montelukast, Moxifloxacin, Naproxen, Natamycin, Nateglinid, Na-dibumat, Na-iopodat, Na-picosulfat, Nicotinsäure, Olsalazin, Orotsäure, Oxacillin, Pamidronsäure, Pangamsäure, Penicillamin, Perindopril, Phenobarbital, Phenoxymethylpenicillin, Piperacillin, Piretanid, Pravastatin, Probenecid, Proglumid, Propicillin, Quinapril, Repaglinid, Reviparin-Na, Risedronsäure, Salicylsäure, Spirapril, Sulfasalazin, Tazobactam, Telmisartan, Tiagabin, Tiaprofensäure, Tiludronsäure, Tinzaparin-Na, Trandolapril, Tranexamsäure, Tretinoin, Tryptophan, Ursodesoxycholsäure, Valproinsäure, Vigabatrin, Zanamivir und Zoledronsäure. Weiterhin seien die oben erwähnten Chinoloncarbonsäuren sowie strukturverwandte Antibiotika genannt.

Das vorstehend genannte Analgetikum Flupirtin hat die folgende Strukturformel:



5 Flupirtin kann ebenfalls in Form seiner pharmazeutisch verwendbaren Salze eingesetzt werden, bevorzugt Salze mit Säuren, wie zum Beispiel das Hydrochlorid oder das Maleat.

Die Beladung der Ionentauscherharze mit Wirkstoff erfolgt in Wasser oder polaren organischen Lösungsmitteln, wie z.B. Alkoholen, wie Propylenglykol oder Ethanol, Glycerol, Ketonen, wie Aceton oder Gemische derselben. Besonders bevorzugt sind
10 Wasser sowie Alkohol-Wasser-Mischungen. Ionentauscher und Wirkstoff werden dabei solange in dem Medium bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur geführt, bis der Wirkstoff vollständig gebunden ist. Die Beladung des Ionentauschers mit Wirkstoff und die Formulierung der Arzneiform kann auch in einem Schritt erfolgen.

15 Sofern der wirkstoffbeladene Ionentauscher in einem mit Wasser bzw. polaren Lösungsmittel nicht mischbaren, lipophilen Trägermedium dispergiert werden soll, so muss er zunächst vom wässrigen Beladungsmedium getrennt und getrocknet werden. Anschließend kann der beladene Ionentauscher in das Trägermedium
20 eingearbeitet werden. Als lipophiles Trägermedium können beispielsweise fette Öle, Paraffin- oder Silikonöle verwendet werden. Hierbei ist die Verwendung von fetten Ölen, beispielsweise mittellkettige Triglyceride, Sesamöl, Erdnussöl oder Sojaöl bevorzugt.

25 Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen eignen sich generell für die Anwendung bei Mensch und Tier. Bevorzugt werden sie in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren eingesetzt.

Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär sowie Vögel wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Tauben und Vogelarten für Heim- und Zoonhaltung.

Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

Zu den Hobbytieren gehören Kaninchen, Hamster, Meerschweinchen, Mäuse, Pferde, Reptilien, entsprechende Vogelarten, Hunde und Katzen.

Weiterhin seien Fische genannt, und zwar Nutz-, Zucht-, Aquarien- und Zierfische aller Altersstufen, die in Süß- und Salzwasser leben. Zu den Nutz- und Zuchtfischen zählen z.B. Karpfen, Aal, Forelle, Weißfisch, Lachs, Brachse, Rotauge, Rotfeder, Döbel, Seesunge, Scholle, Heilbutt, Japanese yellowtail (*Seriola quinqueradiata*), Japanaal (*Anguilla japonica*), Red seabream (*Pagrus major*), Seabass (*Dicentrarchus labrax*), Grey mullet (*Mugilus cephalus*), Pompano, Giltthread seabream (*Sparus auratus*), Tilapia spp., Chichliden-Arten wie z.B. Plagioscion, Channel catfish. Geeignet sind die erfindungsgemäßen Mittel zur Behandlung von Fischbrut, z.B. Karpfen von 2 bis 4 cm Körperlänge, sowie in der Aalmast.

Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Zubereitungen bei Hobbytieren wie Hamster, Kaninchen, Meerschweinchen, Katzen und Hunden eingesetzt. Insbesondere eignen sie sich für die Anwendung bei Katzen.

Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen werden bevorzugt oral verabreicht.

Für Tiere geeignete Arzneimitteln Zubereitungen sind z.B. solche, bei denen die Geschmacksverbesserung bei der Aufnahme eine Rolle spielt oder bei denen eine verzögerte Wirkstoff-Freisetzung nach der Applikation angestrebt wird.

- 5 Zur Herstellung von Suspensionen werden die wirkstoffbeladenen Harze in einem flüssigen Trägermedium möglichst homogen verteilt, gegebenenfalls unter Zuhilfenahme von anderen Hilfsstoffen wie Netzmittel. Mit Hilfe strukturviskoser Gelbildner werden die Suspensionen angedickt. Weitere Hilfsstoffe wie Netzmittel, Antioxidantien, Konservierungsmittel, Farbstoffe sowie Geschmacksstoffe oder
- 10 Aromen können ebenfalls enthalten sein.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen enthalten den wirkstoffbeladenen Ionenaustauscher üblicherweise in einer Menge von 1 bis 50 Gew.-%, bevorzugt 5 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 5 bis 25 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht

15 der Zubereitung.

Als Trägerflüssigkeiten seien genannt Wasser, Mischungen aus Wasser und wasser-mischbaren, organischen Lösungsmitteln (z.B. Alkohole wie Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerol, Polyethylenglykol) sowie lipophile Trägerflüssigkeiten

20 (z.B. fette Öle, Paraffin- oder Silikonöle). In den erfindungsgemäßen Zubereitungen ist die Trägerflüssigkeit in einer für die gewünschte Konsistenz geeigneten Menge enthalten, üblicherweise 10 bis 98 Gew.-%, bevorzugt 20 bis 90 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

25 Als Netzmittel (Dispergiermittel) seien genannt:

- anionaktive Tenside einschließlich Emulgatoren wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykoletherorthophosphorsäureester-Monoethanolaminsalz, Ligninsulfonate oder Dioctylsulfosuccinat

30

- kationaktive Tenside, einschließlich Emulgatoren wie Cetyltrimethylammoniumchlorid
- 5 • ampholytische Tenside, einschließlich Emulgatoren wie Di-Na-N-lauryl- β -iminodipropionat oder Lecithin
- nicht ionogene Tenside, einschließlich Emulgatoren, wie polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethylierte Sorbitan-Fettsäureester, Sorbitan-Fettsäureester, Glycerinmono- und -diglyceride, Polyoxyethylen-Fettsäureester, Polyoxyethylen-Fettalkoholether, Alkylphenolpolyglykolether, Polyethylen-Polypropylen-Blockcopolymere.
- 10

Das Netzmittel ist in den erfindungsgemäßen Zubereitungen üblicherweise in einer Menge von 0,01 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 2 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung enthalten.

15

Weitere Hilfsstoffe sind z.B.:

- 20 • Konservierungsmittel, wie z.B. p-Hydroxybenzoesäureester, Sorbinsäure, Benzoessäure, Propionsäure, Ameisensäure oder deren Salze. Das Konservierungsmittel ist in den erfindungsgemäßen Zubereitungen üblicherweise in einer Menge von 0,05 bis 2 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 1 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung enthalten.
- 25 • Farbstoffe, d.h. alle zur Anwendung am Menschen oder Tier zugelassenen Farbstoffe, die gelöst oder suspendiert sein können. Farbstoffe sind in den erfindungsgemäßen Zubereitungen üblicherweise in einer Menge von 0,001 bis 5 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 2 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung enthalten.
- 30

- Antioxidantien wie z.B. Sulfite oder Metabisulfite wie Kaliummetabisulfit, Ascorbinsäure, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherole. Antioxidantien sind in den erfindungsgemäßen Zubereitungen üblicherweise in einer Menge von 0,001 bis 5 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 2 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung enthalten.
- Geschmacksstoffe oder Aromen sind die üblicherweise bei Arzneimitteln eingesetzten, beispielsweise Vanillin. Geschmacksstoffe oder Aromen sind in den erfindungsgemäßen Zubereitungen üblicherweise in einer Menge von 0,001 bis 5 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 2 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung enthalten.

Bei den erfindungsgemäßen Zubereitungen kann es sich um halbfeste (z.B. Pasten) oder flüssige Suspensionen handeln. Die mit einem Rotationsviskosimeter (z.B. Haake Rheometer RS 100) erfassbare Fließgrenze liegt zwischen 0 und 2000 Pa. Die Viskosität bei 300 s^{-1} beträgt zwischen 10 und 5000 mPa*s.

Bevorzugt handelt es sich bei den erfindungsgemäßen Zubereitungen um flüssige Suspensionen. Die Fließgrenze liegt zwischen 0 und 100 Pa, vorzugsweise zwischen 5 und 50 Pa. Die Viskosität bei 300 s^{-1} beträgt zwischen 10 und 1000 mPa*s, vorzugsweise zwischen 50 und 500 mPa*s.

Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Zubereitung kann separat oder zusammen mit dem Futter erfolgen.

Zum Futter zählen Einzelfuttermittel pflanzlicher Herkunft wie Heu, Rüben, Getreide, Getreidenebenprodukte, Einzelfuttermittel tierischer Herkunft wie Fleisch, Fette, Milchprodukte, Knochenmehl, Fischprodukte, ferner die Einzelfuttermittel wie Vitamine, Proteine, Aminosäuren, z.B. DL-Methionin, Salze wie Kalk und Kochsalz. Zum Futter zählen auch Ergänzungs-, Fertig- und Mischfuttermittel. Diese enthalten Einzelfuttermittel in einer Zusammensetzung die eine ausgewogene Ernährung hin-

- 19 -

sichtlich der Energie- und Proteinversorgung sowie der Versorgung mit Vitaminen, Mineralsalzen und Spurenelementen sicherstellen.

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

5 0,18 kg Methyl-p-hydroxybenzoat und 0,02 kg Propy-p-hydroxybenzoat werden in
75,0 kg heißem Wasser gelöst. Darin werden 0,3 kg Xanthan (Xantural 180, CP
Kelco) und 0,3 kg Bentonit (Veegum, Vanderbilt) unter starkem Rühren einge-
arbeitet und eine Stunde bei 70°C geführt. Nach Erkalten werden in dem entstan-
10 denen Sol 6,0 kg Pradofloxacin, 18,0 kg eines schwach sauren Ionentauschers
(Amberlite IRP 64) und 1,0 kg Vanillin dispergiert. Der gesamte Ansatz wird
anschließend mit einem Rotor-Stator homogenisiert. Es resultiert eine dickflüssige
Suspension.

Beispiel 2

15 Wie Beispiel 1, mit dem Unterschied dass 0,2 kg Sahne-Karamel-Aroma statt 1,0 kg
Vanillin verwendet werden.

Beispiel 3

20 0,2 kg Sorbinsäure und 0,02 kg Ascorbinsäure werden in 74,98 kg heißem Wasser
gelöst. Darin werden 0,3 kg Xanthan (Xantural 180, CP Kelco) und 0,3 kg Bentonit
(Veegum, Vanderbilt) unter starkem Rühren eingearbeitet und eine Stunde bei 70°C
geführt. Nach Erkalten werden in dem entstandenen Sol 6,0 kg Pradofloxacin,
25 18,0 kg eines schwach sauren Ionentauschers (Amberlite IRP 64) und 0,2 kg eines
Sahne-Karamel-Aromas dispergiert. Der gesamte Ansatz wird anschließend mit
einem Rotor-Stator homogenisiert. Es resultiert eine dickflüssige Suspension.

Beispiel 4

Wie Beispiel 1, mit dem Unterschied dass 0,1 kg Vanille-Aroma statt 1,0 kg Vanillin verwendet werden.

5

Beispiel 5

0,2 kg Sorbinsäure werden in 30,0 kg Propylenglykol gelöst. In diese Lösung wird 0,7 kg Xanthan (Xantural 180, CP Kelco) unter starkem Rühren eingearbeitet. In einem zweiten Behälter werden 2,5 kg Pradofloxacin, 0,02 kg Ascorbinsäure sowie 0,2 kg eines Vanillearomas in 61,58 kg Wasser gelöst. In der Lösung werden 10,0 kg schwach saurer Kationentauscher (Amberlite IRP 64) dispergiert. Unter Verwendung eines hochoberigen Rührers wird in diese Suspension die Xanthan/Propylenglykol-Dispersion eingearbeitet. Der gesamte Ansatz wird anschließend mit einem Rotor-Stator homogenisiert. Es resultiert eine dickflüssige Suspension.

10
15**Beispiel 6**

0,2 kg Sorbinsäure werden in 30,0 kg Glycerol gelöst. In diese Lösung wird 0,5 kg Xanthan (Xantural 180, CP Kelco) unter starkem Rühren eingearbeitet. In einem zweiten Behälter werden 6,0 kg Pradofloxacin in 48,3 kg Wasser gelöst. In der Lösung werden 10,0 kg schwach saurer Kationentauscher (Amberlite IRP 64) sowie 5,0 kg eines Fleischaromas dispergiert. Unter Verwendung eines hochoberigen Rührers wird in diese Suspension die Xanthan/Glycerol-Dispersion eingearbeitet. Der gesamte Ansatz wird anschließend mit einem Rotor-Stator homogenisiert. Es resultiert eine dickflüssige Suspension.

20
25**Beispiel 7**

5,00 kg Enrofloxacin und 20,00 kg Purolite C 100 H MR werden in 80,00 kg gereinigtem Wasser suspendiert und über mindestens 8 Stunden bei Raumtemperatur

30

gerührt. Nach Sedimentation wird der Überstand abgelassen. Der Rückstand wird mit einem Filtertrockner bei 75°C getrocknet. Dazu parallel werden 0,384 kg Sorbinsäure in 146,496 kg heißem Wasser gelöst. In einem zweiten Behälter werden 0,96 kg Polyacrylsäure (Carbopol 974P, BFGoodrich) in 19,20 kg Glycerol dispergiert. 24,00 kg des getrockneten, beladenen Ionentauschers werden darin suspendiert.

Beispiel 8

5,00 kg Pradofloxacin und 20,00 kg Parolite C 115 HMR werden in 75,00 kg gereinigtem Wasser suspendiert. Anschließend werden 0,25 kg Benzoesäure und 0,5 kg Bentonit (Veegum, Vanderbilt) unter starkem Rühren eingearbeitet und 1 Stunde auf 70°C erhitzt, so dass eine flüssige Suspension entsteht.

Beispiel 9

0,2 kg Sorbinsäure werden in 30,0 kg Propylenglykol gelöst. In diese Lösung werden 2,25 kg einer Mischung aus Mikrokristalliner Cellulose und Na-carboxymethylcellulose (Avicel CL 611, FMC) unter starkem Rühren eingearbeitet. In einem zweiten Behälter werden 6,0 kg Pradofloxacin, 0,02 kg Ascorbinsäure sowie 0,2 kg eines Vanillearomas in 54,35 kg Wasser gelöst. In der Lösung werden 18,0 kg schwach saurer Kationentauscher (Amberlite IRP 64) dispergiert. Unter Verwendung eines hochtourigen Rührers wird in diese Suspension die Gelbildner/Propylenglykol-Dispersion eingearbeitet. Der gesamte Ansatz wird anschließend mit einem Rotor-Stator homogenisiert. Es resultiert eine dickflüssige Suspension.

Beispiel 10

6,0 kg Pradofloxacin werden zusammen mit 18,0 kg Amberlite IRP 64 über 16 h in 72 kg Wasser gerührt. Nach Absetzen der suspendierten Partikel wird der Überstand abgossen und der Rückstand bei 70°C getrocknet. Dieser wirkstoffbeladene Ionentauscher wird zusammen mit 1,0 kg Vanillin in 72,0 kg Mittellkettigen Triglyceriden (Miglyol 812) dispergiert. Nach Zugabe von 3,0 kg hochdispersem Siliziumdioxid

37

- 23 -

(Aerosil 200) wird der Ansatz mit einem Rotor-Stator homogenisiert. Es resultiert eine dickflüssige Suspension.

Beispiel 11

5

2,50 kg Flupirtin und 7,50 kg Amberlite IRP 69 werden in 40,00 kg Ethanol 50 % (V/V) suspendiert und über mindestens 12 Stunden bei 40°C gerührt. Die Suspension wird in einen Filtertrockner überführt, filtriert und bei 60°C getrocknet. Der beladene Ionentauscher und 0,80 kg Carboxymethylcellulose-Na (Blanose 7M31CF, Hercules) werden anschließend in 29,20 kg gereinigtem Wasser unter starkem Rühren dispergiert. Es resultiert eine flüssige Suspension.

10

Beispiel 12

15

3,0 kg Flupirtinmaleat werden zusammen mit 12,0 kg Purolite C115 KMR in 60,0 kg Wasser über 16 h gerührt. Nach Filtration wird der Rückstand bei 70°C getrocknet. In einem zweiten Ansatzgefäß werden 0,5 kg Sorbinsäure in 82,24 kg Mittelkettigen Triglyceriden (Miglyol 812) gelöst. Darin werden 0,25 kg Karamelaroma, 0,01 kg Eisenoxid rot und der wirkstoffbeladene Ionentauscher mit einem Rotor-Stator homogen dispergiert. Unter intensivem Rühren werden 2,0 kg hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil 200) zugegeben und mit einem Rotor-Stator dispergiert. Es resultiert eine flüssige Suspension.

20

Beispiel 13

25

3,0 kg Flupirtinmaleat, 12,0 kg Purolite C115 KMR, 0,25 kg Karamelaroma und 0,01 kg Eisenoxid rot werden in 62,14 kg Wasser mit einem Rotor-Stator homogen dispergiert. Anschließend wird der Ansatz 16 h gerührt. In einem zweiten Gefäß werden 0,1 kg Sorbinsäure in 20,0 kg Propylenglykol gelöst und darin 2,5 kg einer Mischung aus mikrokristalliner Cellulose und Na-carboxymethylcellulose (Avicel CL 611) dispergiert. Diese Suspension wird unter intensivem Rühren in die wirkstoff-

30

haltige Suspension gegeben und mit einem Rotor-Stator homogenisiert. Es resultiert eine dickflüssige Suspension.

Biologisches Beispiel

5

Palatabilitäts-Test

10

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen zeichnen sich aufgrund ihres guten Mundgefühls, welches auch auf die besondere Konsistenz zurückzuführen ist, durch eine ausgezeichnete Palatabilität, z. B. bei Katzen, aus. Die folgende Tabelle 1 fasst die Ergebnisse eines entsprechenden Tests an Katzen zusammen:

Beispiel	1	2	3	4	10	Referenz
Palatabilitäts-score	3,5	3,4	3,5	3,4	3,3	3,5
Speicheln nach Applikation	0 %	0 %	0 %	5,5 %	11,1 %	0 %

Tabelle 1: Palatabilität erfindungsgemäßer Beispiele 1 – 4, 10 bei Katzen im

15

*Vergleich zu einer gut palatablen Referenzformulierung (nutri-plus Cat, vlrbac Tierarzneimittel, Bad Oldesloe), n = 36,
Score: 1 = unakzeptabel, 2 = schwierige Applikation, 3 = mäßige Abwehr, 4 = leicht zu applizieren, 5 = sehr leicht zu applizieren
Zusammensetzung der Beispiele: s.o.*

20

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend einen oder mehrere an einen Ionenaustauscher gebundene Wirkstoffe, dadurch gekennzeichnet, dass der be-
5 ladene Ionenaustauscher in einem Trägermedium enthaltend einen oder mehrere strukturviskose Gelbildner dispergiert ist.
2. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie als strukturviskosen Gelbildner Polyacrylsäure, Xanthan, mikro-
10 kristalline Cellulose, Celluloseether, Bentonit, hochdisperses Siliziumdioxid oder eine Mischung der genannten Gelbildner enthält.
3. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Ionenaustauscher ein saurer Ionenaustauscher ist.
15
4. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermedium Wasser enthält.
5. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der an den Ionenaustauscher gebundene Wirkstoff ein Chinolon-Antibio-
20 tikum ist.
6. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der an den Ionenaustauscher gebundene Wirkstoff Pradofloxacin ist.
25
7. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der an den Ionenaustauscher gebundene Wirkstoff Enrofloxacin ist.
8. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der an den Ionenaustauscher gebundene Wirkstoff Flupirtin ist.
30

- 26 -

9. Verwendung pharmazeutischer Zubereitungen gemäß Anspruch 1 zur oralen Applikation.
- 5 10. Verwendung strukturviskoser Gelbildner zur Verbesserung der Eigenschaften flüssiger Suspensionen zum Einsatz als oral applizierbare Arzneimittel für Tiere.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

39

PCT

INTERNATIONALER VORLAUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

(Rationalisierter Bericht gemäß Beschluß des Präsidiums des EPA veröffentlicht im ABI 11/2001)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LEA36165 WO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationale Aktenzeichen PCT/EP03/05228	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 19/05/2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 31/05/2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/10		
Anmelder BAYER HEALTHCARE AG et al		

1	Der internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2	Dieser BERICHT umfaßt insgesamt <u>2</u> Blätter einschließlich dieses Deckblatts. ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei, dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit oder dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsanweisungen zum PCT). Diese Anlagen umfassen insgesamt _____ Blätter.
3	Dieser Bericht enthält Angaben und die entsprechenden Seiten zu folgenden Punkten: I ☒ Grundlage des Berichts II ☐ Priorität III ☒ Kann Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit, Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 06/12/2003	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 11/03/2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk, Niederland Tel. (+31 70) 340-2040 Fax (+31 70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter STEVNSBORG N Tel. (+49-89) 2399 2828

Formblatt PCT/IPEA/409 (Deckblatt) P20478 (Okt 2002)



40

I Grundlage des Berichts

Grundlage dieses Berichtes sind die Anmeldungsunterlagen in der ursprünglich eingereichten Fassung

III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Die Frage ob die beanspruchte Erfindung als neu auf erfinderscher Tätigkeit beruhend und gewerblich anwendbar anzusehen ist war nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung für die nicht recherchierten Ansprüche (Artikel 17(2)(a) oder (3) und Regel 66 1(e) PCT siehe auch internationaler Recherchenbericht)

V Begründete Feststellung nach Regel 66 2(a)(II) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderschen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit

Soweit die internationaler vorläufige Prüfung durchgeführt wurde (s Punkt III oben) ist folgendes anzumerken

In Anbetracht der im internationalen Recherchenbericht angeführten Unterlagen wird festgestellt daß die Erfindung wie sie in mindestens einigen von den Ansprüchen gekennzeichnet ist die in Artikel 33(1) PCT aufgeführten Kriterien allem Anschein nach nicht erfüllt d h nicht als neu und/oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend anzusehen ist (siehe internationaler Recherchenbericht insbesondere die mit X und/oder Y angeführten Unterlagen und die entsprechenden Anspruchsnummern)

4/

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

Referencia del expediente del agente o solicitante LEA36165 – WO	PARA ACTUACIONES ADICIONALES Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP03/05228	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 19 de mayo de 2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 31 de mayo de 2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K 9/10		
Solicitante BAYER HEALTHCARE AG et al.		

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

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

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

Estos anexos constan de un total de hojas.

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

I ☒ Fundamentos del Informe

II ☐ Prioridad

III ☒ No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

IV ☐ Carencia de unidad de la invención

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

VI ☐ Ciertos documentos citados

VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud Internacional

VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud Internacional

Fecha de presentación de la demanda 06 de diciembre de 2003	Fecha de terminación de este reporte 11 de marzo de 2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar Oficina de Patentes Europeas, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk – Netherlands Tel.: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario Autorizado STEVNSBORG N Teléfono No. (+49-89) 2399 2828

Formato PCT/IPEA/409 (portada) P20476 (OCTUBRE 2002)

I. Base del Informe

La base para el informe de examen preliminar internacional son los documentos de la solicitud como se presentaron originalmente.

III. No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.

La pregunta de si la invención reivindicada se puede considerar como novedosa, que se fundamenta en un nivel inventivo, o que tenga aplicabilidad industrial no fue objeto de un examen preliminar internacional con respecto a las reivindicaciones que no han sido buscadas (artículo 17(2)(a) ó (3) y la Regla 66.1 (e) del PCT; ver también informe de búsqueda internacional).

V. Declaración motivada según la Regla 66.2(a)(ii) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial

Hasta donde que se ha llevado a cabo el examen preliminar internacional (ver ítem III arriba), se resalta lo siguiente:

En vista de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se establece que la invención como se define en al menos algunas de las Reivindicaciones, no cumple con los criterios mencionados en el artículo 33(1) del PCT, es decir, no se considera novedosa y/o no se fundamenta en un nivel inventivo (ver informe internacional de búsqueda, en particular los documentos citados con X y/o Y y los números de reivindicaciones correspondiente).

PREPARACIONES FARMACÉUTICAS PARA USO POR VÍA ORAL
QUE CONTINEN RESINAS DE INTERCAMBIO DE IONES CARGADAS CON
INGREDIENTES ACTIVOS ASÍ COMO AGENTES GELIFICANTES
INTRÍNSECAMENTE VISCOSOS COMO AGENTES ESPESANTES

5

La presente invención se refiere a preparaciones farmacéuticas para uso por vía oral las cuales contienen uno o varios ingredientes activos que están unidos a un intercambiador de iones. Para la mejora de la estabilidad física y de la aceptación especialmente por parte de animales contiene un agente gelificante intrínsecamente viscoso como agente espesante.

Se conoce desde hace tiempo que los ingredientes activos farmacéuticos se unen a resinas de intercambio de iones para hacer por ejemplo a los ingredientes activos con su olor propio característico más apetecibles (documento CH 383552) Se conoce también que los ingredientes activos farmacéuticos se unen a resinas de intercambio de iones para influir en una liberación regular del ingrediente activo en un tiempo largo (documento DE 3028082) Se conoce además que los ingredientes activos antihelmínticos se unen a resinas de intercambio de iones para influir en el sabor del ingrediente activo (documento DE 3028082) Mediante la unión a resinas de intercambio de iones se puede enmascarar también el sabor amargo de los antibióticos de quinolona de modo que se hace posible una aplicación en animales (documento EP-A 295 495)

En los documentos mencionados anteriormente se describen formulaciones de derivados de ácido quinoloncarboxílico de sabor amargo que se unen a resinas de intercambio de iones así como su preparación Como

resinas de intercambio de iones se tienen en cuenta los tipos catiónicos ácido débil en donde su matriz puede ser en forma de gel o macroporosa. Como monómeros base para el intercambiador de iones se consideran los monómeros polimerizables los cuales se pueden funcionalizar mediante cadenas laterales correspondientes para dar resinas de intercambio de cationes. Los intercambiadores de iones son conocidos bajo los nombres comerciales Lewatit® Amberlite® Purolite® o Dowex®. Se describen formulaciones correspondientes en la medicina veterinaria como medicamentos en alimentos para cerdos.

10 La estructura de superficie frecuentemente desfavorable de los intercambiadores de iones da lugar en las suspensiones líquidas frecuentemente a una fuerte aglomeración del precipitado tras sedimentación de las partículas.

Nuestra solicitud de patente WO 03/007995 describe la estabilización de tales intercambiadores de iones mediante molienda de modo que al menos un 90% de las partículas sean menores de 50 µm. Probablemente mediante redondeo de la superficie irregular se pueden remover de nuevo fácilmente los sedimentos formados. Tales procesos de molienda son sin embargo muy costosos y encarecen claramente la preparación de las correspondientes preparaciones.

20 Se conocen además preparaciones farmacéuticas mediante uso de agentes gelificantes (por ejemplo hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilpropilcelulosa) en tanto hasta solidificar no tenga lugar sedimentación alguna. Sin embargo tales preparaciones semisólidas ya no fluyen por su propio peso. Con esto las formas medicinales líquidas se puede

realizar solo difícilmente

Se conoce además que las suspensiones acuosas de resinas intercambiadoras de iones se pueden estabilizar con agentes gelificantes intrínsecamente viscosos (por ejemplo ácido poliacrílico xantano tragacanto carboximetilcelulosa de sodio bentonita) De esta forma los documentos US 6146622 y US 2002035 describen suspensiones estabilizadas con ácido poliacrílico (Carbopol 974 P) o con xantano de un intercambiador de cationes en agua El documento US 5612026 describe una bebida mixta la cual contiene un intercambiador de aniones y xantano Balkus y col (Langmuir 12 6277 – 6281 (1996)) publicaron la estabilización de suspensiones de hectonta que contienen gadolinio con xantano Se encuentran otras descripciones de suspensiones de intercambiador de iones acuosas que se estabilizan frente a la sedimentación con polímeros intrínsecamente viscosos en los documentos JP 05279245 JP 05279246 Sprockel y col Drug Dev Ind Pharm 15 1275 – 1287 (1989) documento EP 139881 JP 01071823 JP 01071822 así como el documento JP 63230636 Tales suspensiones poseen en estado de reposo una viscosidad elevada con lo que se evita una sedimentación de las partículas de intercambiador de iones suspendidas Bajo la actuación de fuerza se fluidifica el sistema y con ello se puede bombear o inyectar fácilmente

De forma sorprendente se ha encontrado ahora que las suspensiones de un intercambiador de iones cargado con ingrediente activo que se espesaron con un polímero intrínsecamente viscoso presentan una sensación en boca especialmente buena y tras toma oral se aceptan y toleran muy bien Tales suspensiones son además estables frente a la sedimentación de los constituyentes sólidos y presentan propiedades de fluidez ventajosas que son

deseables en un agente para toma por vía oral. Tras la ingestión en el estómago se desprende el ingrediente activo farmacéutico del intercambiador de iones rápidamente. Por tanto, el perfil farmacocinético cambia sólo de forma no significativa respecto al ingrediente activo no unido.

5 La invención se refiere por tanto a

- una preparación farmacéutica que contiene uno o varios ingredientes activos unidos a un intercambiador de iones caracterizada porque el intercambiador de iones cargado está dispersado en un medio vehículo el cual contiene al menos un agente gelificante intrínsecamente viscoso
- 10 • el uso de preparaciones farmacéuticas que contienen intercambiadores de iones cargados con ingredientes activos así como al menos un agente gelificante intrínsecamente viscoso especialmente en la medicina veterinaria

Como agente gelificante intrínsecamente viscoso se pueden usar por ejemplo celulosa microcristalina éter de celulosa (metilcelulosa
15 hidroxietilcelulosa hidroxipropilcelulosa metilhidroxipropilcelulosa carboximetilcelulosa de sodio) xantano tragacanto hanna guaré goma arábiga almidones y derivados de almidón así como carboximetilalmidones de sodio, gelatinas, dióxido de silicio altamente disperso (por ejemplo Aerosil)
20 ácido poliacrílico estearato de aluminio o bentonita. Es también posible combinar los agentes gelificantes mencionados unos con otros.

El dióxido de silicio altamente disperso encuentra preferiblemente uso en el espesamiento de líquidos vehículos no acuosos. Para el espesamiento de líquidos vehículos acuosos se usan preferiblemente celulosa microcristalina
25 éter de celulosa xantano ácido poliacrílico y bentonita o mezclas de los

agentes gelificantes mencionados Se prefiere especialmente a este respecto el uso de celulosa microcristalina carboximetilcelulosa de sodio xantano ácido poliacrílico y bentonita

Las resinas de intercambio de iones pueden presentar por ejemplo una
5 matriz en forma de gel o macroporosa Como monómeros base para los intercambiadores de iones se consideran monómeros polimerizables los cuales se pueden transformar mediante la funcionalización correspondiente para dar resinas de intercambio de iones Como monómeros son de mencionar por ejemplo éster del ácido (met)-acrílico (met)-acrilonitrilo así como derivados
10 del estireno Como otros co-monómeros se usan compuestos de polivinilo para la preparación de polímeros base como por ejemplo divinilbenceno dimetacrilato de etilenglicol o metilenbisacrilamida También son adecuadas las resinas de condensación que dan lugar a intercambiadores de iones por ejemplo resinas de fenol formaldehído con grupos funcionales
15 correspondientes

Se conocen los intercambiadores de iones de utilidad Se encuentra información adicional de distintos tipos de intercambiadores de iones y su preparación por ejemplo en Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry (Release 2001 6ª edición) Las resinas macroporosas preferidas pueden
20 presentar distintos volúmenes de poros El grado de reticulación de las resinas intercambiadoras de iones adecuadas debería alcanzar preferiblemente hasta un 20% y se prefiere especialmente hasta un 12% Las resinas sintéticas presentan normalmente tamaños de grano de 1 a 300 µm se prefiere de 10 a 200 µm Son resinas intercambiadoras de iones comerciales por ejemplo
25 Lewatit® Amberlite® Dowex® y Purolite®

Para la unión de ingredientes activos básicos o catiónicos se pueden usar intercambiadores de iones ácidos

Como intercambiadores de iones ácidos fuertes se usan preferiblemente aquellos basados en poli(estireno divinilbenceno) ácido sulfónico Como
5 ejemplos son de mencionar

- Amberlite IRP 69 poli(estireno divinilbenceno) ácido sulfónico en la forma
sódica tamaño de partícula usual 10 – 25% > 75 μm máximo 1% > 150
 μm capacidad de intercambio de K 110 – 135 mg/g que corresponde a
2 75 – 3 38 eq/kg
- 10 • Purolite C 100 H MR poli(estireno divinilbenceno) ácido sulfónico en la
forma H tamaño de partícula usual máximo 1% > 150 μm capacidad de
intercambio al menos 3 2 eq/kg
- Purolite C 100 MR poli(estireno divinilbenceno) ácido sulfónico en la forma
sódica en análogo a Amberlite IRP 69
- 15 • Catalizador Lewatit K 1481 poli(estireno divinilbenceno) ácido sulfónico en
la forma H tamaño de partícula usual mínimo 97% < 30 μm capacidad de
intercambio 5 0 eq/kg
- Lewasorb SW 12 poli(estireno divinilbenceno) ácido sulfónico en la forma
sódica es análogo a Lewatit K 1481

20 Como intercambiadores de iones ácidos débiles se usan especialmente
aquellos basados en copolímero de ácido (met)-acrílico – divinilbenceno

- Amberlite IRP 64 copolímero de ácido metacrílico – divinilbenceno en la
forma H tamaño de partícula usual 15 – 30% > 75 μm máximo 1% > 150
 μm capacidad de intercambio mínimo 10 eq/kg
- 25 • Purolite C 115K MR copolímero de ácido metacrílico – divinilbenceno en la

forma potásica tamaño de partícula usual máximo 1% > 150 µm

- Purolite C 115 H MR copolímero de ácido metacrílico – divinilbenceno en la forma H por lo demás como Purolite C 115 K MR
- Lewatit CNP 105 copolímero de ácido metacrílico – divinilbenceno macroporoso en la forma H capacidad de intercambio mínimo 1.4 eq/l

Para la unión de los ingredientes activos ácidos o aniónicos se pueden usar intercambiadores de aniones

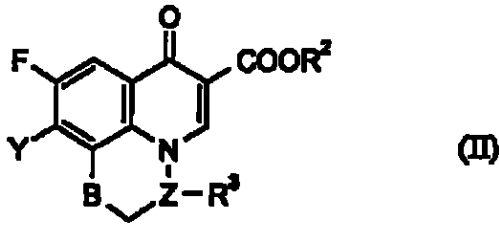
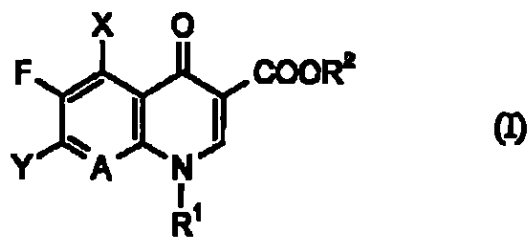
Como intercambiador de aniones se prefiere usar resinas de poliestireno con grupos laterales amino o amonio. Como ejemplo son de mencionar

- Purolite A 430 MR poli(estireno-divinilbenceno) cloruro de trimetilamonio capacidad de intercambio 3.7 – 4.8 eq/kg
- Lewatit MP 500 poli(estireno – divinilbenceno) – cloruro de trimetilamonio capacidad de intercambio mínimo 1.1 eq/l
- Lewatit MP 62 WS poli(estireno – divinilbenceno) – dimetilamina capacidad de intercambio mínimo 1.7 eq/l
- Duolite AP143/1093 poli(estireno – divinilbenceno) – cloruro de trimetilamonio capacidad de intercambio 3.7 – 4.8 eq/kg

Se pueden usar ingredientes activos farmacéuticos con una función básica que están en la situación de dar lugar a una unión con el intercambiador de cationes. Esto es conveniente sobre todo en productos medicinales que huelen de forma desagradable o dar lugar en la administración por vía oral a una sensación de sabor desagradable. Como ejemplos para tales ingredientes activos son de mencionar los antibióticos de quinolona y análogos como los que se dan a conocer entre otros en los siguientes documentos: US 4670444 (Bayer AG) US 4472405 (Riker Labs) US 4730000 (Abbott) US

4861779 (Pfizer) US 4382892 (Daichi) US 4704459 (Toyama) como ejemplos concretos son de mencionar benofloxacina binfloxacina cinoxacina ciprofloxacina danofloxacina difloxacina enoxacina enrofloxacina fteroxacina ibafloxacina levofloxacina lomefloxacina marbofloxacina moxifloxacina
 5 norfloxacina ofloxacina orbfloxacina pefloxacina ácido pipemídico temafloxacina tosufloxacina sarafloxacina esparfloxacina

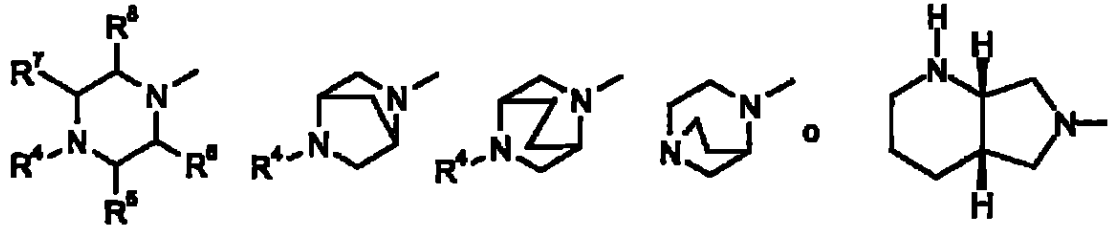
Un grupo prefendo de fluoroquinolonas son las de fórmula (I) o (II)



10 en las que

X representa hidrógeno halógeno alquilo C₁₋₄ alcoxi C₁₋₄ NH₂

Y representa restos de las estructuras



en las que

15 R⁴ representa alquilo C₁-C₄ de cadena lineal o ramificada sustituido

dado el caso con hidróxido o metoxi ciclopropilo acilo con 1 a 3 átomos de C

R^5 representa hidrógeno metilo fenilo tienilo o piridilo

R^6 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4}

5 R^7 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4}

R^8 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4}

así como

R^1 representa un resto alquilo con 1 a 3 átomos de carbono ciclopropilo 2-fluoroetilo metoxi 4-fluorofenilo 2,4-difluorofenilo o metilamino

10 R^2 representa hidrógeno o alquilo dado el caso sustituido con metoxi o 2-metoxietoxi con 1 a 6 átomos de carbono así como ciclohexilo bencilo 2-oxopropilo fenacilo etoxycarbonilmetilo pivaloiloximetilo

R^3 representa hidrógeno metilo o etilo y

A representa nitrógeno $=CH$ $=C(\text{halógeno})-$ $=C(OCH_3)-$ $=C(CH_3)-$ o
15 $=C(CN)$

Z representa $=CH$ o $=N$

y sus sales e hidratos farmacéuticamente aceptables

Los compuestos de fórmulas (I) y (II) se pueden presentar en forma de sus racematos o en formas enantioméricas

20 Se prefieren los compuestos de fórmula (I)

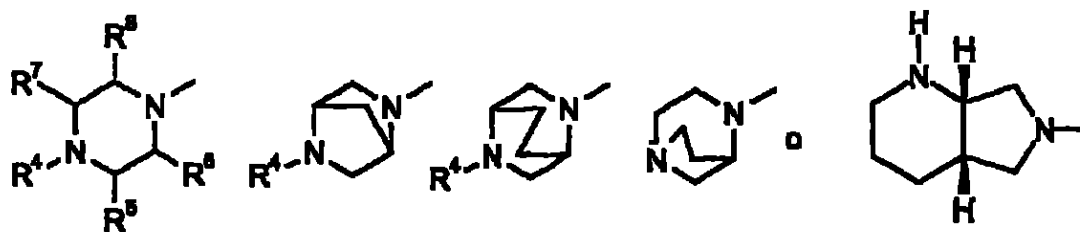
en la que

A representa $=CH$ o $=C(CN)$

R^1 representa alquilo C_1-C_3 sustituido dado el caso con halógeno o ciclopropilo

25 R^2 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4}

Y representa restos de estructuras



en las que

5 R^4 representa alquilo C_1-C_3 de cadena lineal o ramificada sustituido dado el caso con hidroxilo oxalquilo con 1 a 4 átomos de C

R^5 representa hidrógeno metilo o fenilo

R^6 R^7 R^8 representan independientemente unos de otros hidrógeno o metilo

y sus sales e hidratos farmacéuticamente aceptables

10 Son especialmente preferidos los compuestos de fórmula (I)

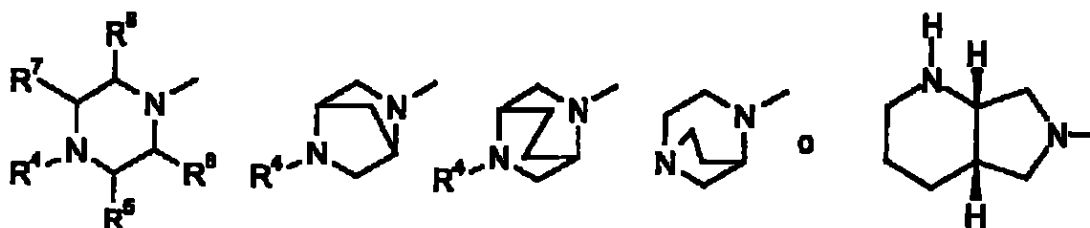
en los que

A representa $=CH$ o $=C-CN$

R^1 representa ciclopropilo

R^2 representa hidrógeno metilo o etilo

15 Y representa restos de estructuras



en las que

R^4 representa metilo etilo sustituido dado el caso con hidroxilo

R^5 representa hidrógeno o metilo

R^6 R^7 R^8 representan independientemente unos de otros hidrógeno o metilo

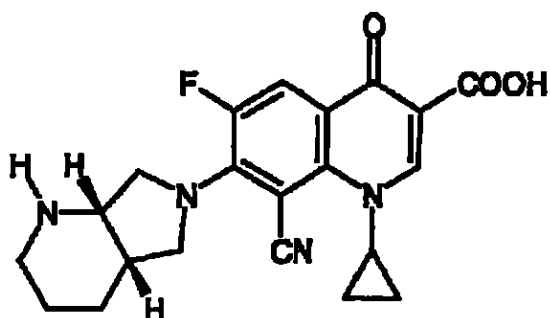
y sus sales e hidratos farmacéuticamente aceptables

5 Como sales se tienen en cuenta las sales de adición de ácido y sales básicas farmacéuticamente aceptables

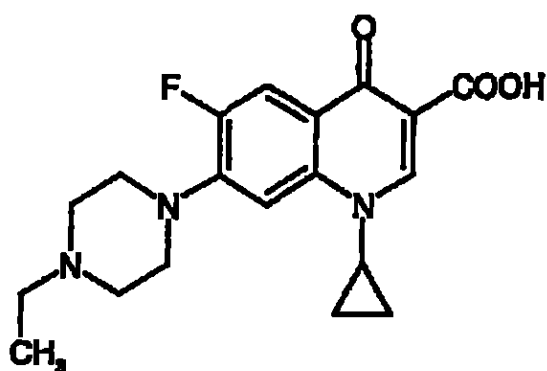
Por sales farmacéuticamente aceptables se entienden por ejemplo las sales de ácido clorhídrico ácido sulfhídrico ácido acético ácido glicólico ácido láctico ácido succínico ácido cítrico ácido tartárico ácido metanosulfónico
 10 ácido 4 toluenosulfónico ácido galacturónico ácido glucónico ácido embónico ácido glutámico o ácido asparginico Además los compuestos de acuerdo con la invención se unen a intercambiadores de iones ácidos o básicos Como sales básicas farmacéuticamente aceptables son de mencionar las sales alcalinas por ejemplo las sales de sodio o de potasio las sales alcalinotérreas
 15 por ejemplo las sales de magnesio o de calcio las sales de cinc las sales de plata y las sales de guanidinio

Bajo hidratos se entienden igualmente los hidratos de la fluoroquinolona misma así como también los hidratos de sus sales

Como fluoroquinilonas especialmente preferidas son de mencionar los
 20 compuestos descritos en el documento WO 97/31001 especialmente el ácido 8-cian 1-ciclopropil 7-((1S 6S)-2 8-diazabicyclo[4 3 0]nonan-8 il)-6-fluoro-1 4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (pradofloxacin) con la fórmula



Además se usa en especial preferiblemente la enrofloxacin ácido 1
ciclopropil 7 (4-etil 1-piperazinil)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-
quinolincarboxílico



5

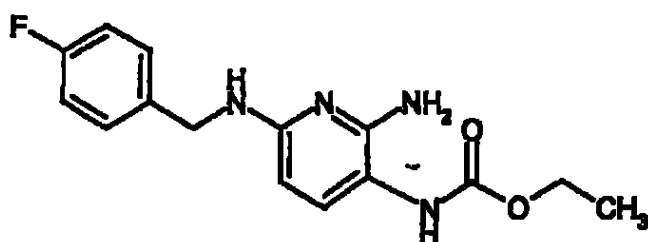
Además de estos se tienen en cuenta también otros ingredientes activos
con una función básica adecuada como los que se mencionan entre otros en
los siguientes documentos US 3536713 US 3714159 US 3682930 US
3177252 como ejemplos concretos son de mencionar los siguientes
10 ingredientes activos ampicilina amoxicilina cefazolina cefotiam ceftizoxim
cefotaxim cefodizim ceftriaxona ceftazidim cefsulodina cefalexina cefaclor
cefadroxilo cefpodoximproxetilo cefetametpvoxilo cefixim cefbuteno
loracarbef imipenem aztreonam estreptomina neomicina canamicina
espectinomina tetraciclina oxtetraciclina doxiciclina minociclina
15 entromicina clantromicina roxitromicina azitromicina espiramicina

sulfadiazina, sulfametoxazol, sulfaleno, sulfadoxina, trimetoprim, tetroxoprim, metronidazol, nimorazol, tinidazol, lincomicina, clindamicina, vancomicina, teicoplanina, isoniazida, pirazinamida, etambutol, rifampicina, clotrimazol, econazol, isoconazol, oxiconazol, bifonazol, tioconazol, fenticonazol, miconazol, 5 cetoconazol, itraconazol, fluconazol, terbinafina, naftifina, amorolfina, flucitosina, amfotericina B, nistatina, cloroquina, mefloquina, quinina, primaquina, halofantrina, proguanilo, pirimetamina, melarsoprol, nifurtimox, pentamidina, amantadina, tromantadina, aciclovir, ganciclovir, vidarabina, didanosina, zalcitabir, pirantel, mebendazol, albendazol, tiabendazol, 10 diaetilcarbamazina, pirvinio, oxamniquina, ambroxol, loperamida, cetotifeno, metocloprámida, flupirtina.

Además se pueden unir ingredientes activos ácidos o aniónicos al intercambiador de aniones. Como ejemplos concretos son de mencionar: acamprosato, aceclofenac, acemetacina, acetilcisteína, ácido acetilsalicílico, 15 acitretina, adapaleno, ácido alendróico, alprostadilo, ácido amidotrizoico, ácido 4-aminosalicílico, amoxicilina, ampicilina, ácido ascórbico, atorvastatina, aztreonam, bacofofeno, benazeprilo, bencilpenicilina, bezafibrato, biotina, bumetanida, candesartano, canrenoato de potasio, captoprilo, carbidopa, carbocisteína, cefaclor, cefadroxilo, cefalexina, cefamandol, cefazolina, 20 cefetamet, cefixim, cefotaxim, cefotiam, cefoxitina, cefpodoxim, cefibuteno, ceftriaxona, cefuroxim, cerivastatina, cetirizina, ácido quenodesoxicólico, cloroambucilo, cidofovir, cilastatina, cilazapril, ácido clavulánico, ácido clodróico, dalteparina sódica, diclofenac, dicloxacilina, cloroazepato de dipotasio, dinoprost, enalapril, eprosartano, ácido etacrínico, ácido etidróico, 25 felbinac, fexofenadina, flucloxacilina, ácido flufenamínico, flurbiprofeno,

fluvastatina ácido fólico fosfestrol fosfomicina ácido fumárico furosemida
 gabapentina gemfibrozilo heparina ácido hialurónico hidrogenosuccinato de
 hidrocortisona ácido ibandónico ibuprofeno iloprost, imidapril imipenem
 indometacina ácido iotalámico ácido iotroxínico ácido ioxaglinico
 5 cetoprofeno levocabastina levodopa levotiroxina sódica ácido lipónico
 lisinopril lodoxamida lonazolac loracarbef ácido mefenámico meropenem
 mesalazina mesna metamizol metotrexato mezlocilina moexipril
 montelukast moxifloxacin naproxeno natamicina nateglinida dibunato de
 sodio yodopato de sodio picosulfato de sodio ácido nicotínico olsalazina
 10 ácido orótico oxacilina ácido pamidrónico ácido pangámico penicilamina
 perindopril fenobarbital fenoximetilpenicilina piperacilina piretanida
 pravastatina probenecida proglumida propicilina quinapril repaglinida
 reviparina sódica ácido risedrónico ácido salicílico espirapril sulfasalazina
 tazobactam telmisartano tiagabina ácido tiaprofénico ácido tiludrónico
 15 tinzaparina sódica trandolapril ácido tranexámico tretinoína triptófano ácido
 ursodesoxicólico ácido valproínico vigabatrina zanamivir y ácido zoledrónico
 Además son de mencionar los ácidos quinoloncarboxílicos así como los
 antibióticos de estructura similar

La flupirtina analgésico mencionado anteriormente presenta la siguiente
 20 fórmula estructural



La flupirtina puede usarse igualmente en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables se prefieren las sales con ácidos como por ejemplo el clorhidrato o el maleato

La carga de la resina de intercambio de iones con ingrediente activo
5 tiene lugar en agua o en disolventes orgánicos polares como por ejemplo alcoholes como el propilenglicol o etanol glicerol cetonas como la acetona o mezclas de los mismos Se prefiere especialmente el agua así como las mezclas de alcohol – agua El intercambiador de iones y el ingrediente activo se agitan durante esto en el medio a temperatura ambiente o a temperatura
10 elevada hasta que la sustancia activa esté unida completamente La carga del intercambiador de iones con el ingrediente activo y la formulación de la forma medicinal puede tener lugar también en una etapa

En tanto el intercambiador de iones cargado de ingrediente activo se disperse en un medio vehículo lipófilo no miscible con agua o con disolventes
15 polares se debe separar previamente del medio de carga acuoso y secar A continuación el intercambiador de iones cargado puede incorporarse al medio vehículo Como medios vehículo lipófilos se pueden usar por ejemplo aceites grasos aceites de parafina o silicona Para este fin es preferible el uso de aceites grasos por ejemplo triglicéidos de cadena intermedia aceite de
20 sésamo aceite de cacahuete o aceite de soja

Las preparaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son adecuadas por lo general para el uso en humanos y animales Estas se prefieren en la explotación de animales y en el crado de animales en animales para producción reproducción zoológico laboratono investigación y de
25 compañía

A animales de producción y de reproducción pertenecen mamíferos como por ejemplo ganado bovino caballos ovejas cerdos cabras camellos búfalos amí asnos conejos gamos renos animales de pieles finas como por ejemplo visones chinchillas mapaches así como aves como por ejemplo
 5 gallináceas gansos pavos patos palomas y especies de aves para el hogar y zoológico

A animales de laboratorio y de investigación pertenecen ratones ratas cobayas hámster dorado perros y gatos

A los animales de compañía pertenecen conejos hámster cobayas
 10 ratones caballos reptiles las correspondientes especies de aves perros y gatos

Además son de mencionar peces tanto para producción reproducción acuarios y de adorno de todos los estadios de edad que viven en agua dulce y salada A peces para producción y reproducción pertenecen por ejemplo
 15 carpas anguila truchas brechas salmones brema bermejuela escardino cachuelo lenguado solla halibut, pez de cola amarilla japonés (senola quinquerediata) anguila de Japón (Anguilla japonica) dorada roja (Pagrus major) lubina (Dicentrarchus labrax) mugil gns (Mugilus cephalus) pompano dorada gillthread (Sparus auratus) tilapia spp especies de cíclidos como por
 20 ejemplo palgiosciana pez gato del canal Son adecuados los agentes de acuerdo con la invención para el tratamiento de la freza por ejemplo carpas de 2 a 4 cm de longitud corporal así como en el engorde de la anguila

Se prefiere usar las preparaciones de acuerdo con la invención en animales de compañía como hámster conejos cobayas gatos y perros Son
 25 especialmente adecuadas para el uso en gatos

El uso puede tener lugar tanto profilácticamente como también terapéuticamente

Las preparaciones de acuerdo con la invención se administran preferiblemente por vía oral

- 5 Son preparaciones medicinales adecuadas para animales por ejemplo aquellas en las que la mejora del sabor en la ingesta juega un papel importante o en las que se persigue una liberación del ingrediente activo retardada tras la administración

- 10 Para la preparación de suspensiones se distribuye lo más homogéneamente posible la resina cargada de ingrediente activo en un medio vehículo líquido dado el caso con ayuda de otros coadyuvantes como agentes reticulantes. Con ayuda de agentes gelificantes intrínsecamente viscosos se espesan las suspensiones. Pueden estar contenidos igualmente otros coadyuvantes como agentes reticulantes, antioxidantes, agentes de
15 conservación, colorantes así como correctores del sabor o aromas.

- Las preparaciones de acuerdo con la invención contienen el intercambiador de iones cargado con el ingrediente activo normalmente en una cantidad de 1 a un 50% en peso, se prefiere de un 5 a un 30% en peso, se prefiere especialmente de un 5 a un 25% en peso, referido al peso total de la
20 preparación.

- Como líquidos vehículo son de mencionar el agua, mezclas de agua y disolventes orgánicos miscibles con agua (por ejemplo alcoholes como el etanol, isopropanol, propilenglicol, glicerol, polietilenglicol) así como líquidos vehículo lipófilos (por ejemplo aceites grasos, aceites de parafina o de
25 silicona). En las preparaciones de acuerdo con la invención el líquido vehículo

está contenido en una cantidad adecuada para la consistencia deseada normalmente de un 10 a un 98% en peso se prefiere de un 20 a un 90% en peso refendo al peso total de la preparación

Como agentes reticulantes (agente de dispersión) son de mencionar

- 5 • agentes tensioactivos aniónicos incluyendo emulsionantes como el launilsulfato de sodio etersulfato de alcohol graso sal monoetanolamínica del éster del ácido mono/dialquiloglicoleterortofosfónico sulfonato de lignina o sulfosuccinato de dioctilo
- agentes tensioactivos catiónicos incluyendo emulsionantes como el cloruro de cetiltrimetilamonio
- 10 • agentes tensioactivos anfotéricos incluyendo emulsionantes como el N launil β -iminodipropionato de disodio o lecitina
- agentes tensioactivos no iónicos incluyendo emulsionantes como aceite de ricino polioxetilado éster de ácido sorbitán-graso polioxetilado
- 15 éster de ácido sorbitán-graso glicerinmono- y -diglicérido éster de ácido polioxietilen-graso éter de alcohol polioxietilen-graso éter alquifenilpoliglicólico copolímeros de bloque de polietileno polipropileno

El agente reticulante está contenido en las preparaciones de acuerdo con la invención normalmente en una cantidad de un 0.01 a un 10% en peso
20 preferiblemente de un 0.1 a un 2% en peso refendo al peso total de la preparación

Otros coadyuvantes son por ejemplo

- agentes de conservación como por ejemplo éster del ácido p-hidroxibenzoico ácido sórbico ácido benzoico ácido propiónico ácido
- 25 fórmico o sus sales El agente de conservación está contenido en las

preparaciones de acuerdo con la invención normalmente en una cantidad de un 0.05 a un 2% en peso preferiblemente de un 0.1 a un 1% en peso refendo al peso total de la preparación

- colorantes es decir todos los colorantes que se toleran para uso en humanos o animales que pueden estar disueltos o suspendidos Los colorantes están contenidos en las preparaciones de acuerdo con la invención normalmente en una cantidad de un 0.001 a un 5% en peso preferiblemente de un 0.01 a un 2% en peso refendo al peso total de la preparación
- antioxidantes como por ejemplo sulfitos o metabisulfitos como el metabisulfito de potasio ácido ascórbico butilhidroxitolueno butilhidroxianisol tocoferol Los antioxidantes están contenidos en las preparaciones de acuerdo con la invención normalmente en una cantidad de un 0.001 a un 5% en peso preferiblemente de un 0.01 a un 2% en peso refendo al peso total de la preparación
- los modificadores del sabor o aromas son los que se usan normalmente en medicamentos por ejemplo la vainilina Los modificadores del sabor o aromas están contenidos en las preparaciones de acuerdo con la invención normalmente en una cantidad de un 0.001 a un 5% en peso preferiblemente de un 0.001 a un 2% en peso refendo al peso total de la preparación

Las preparaciones de acuerdo con la invención pueden tratarse de semisólidos (por ejemplo pastas) o de suspensiones líquidas El límite de fluencia detectable con un viscosímetro de rotación (por ejemplo Haake Rheometer RS 100) se encuentra entre 0 y 2000 Pa La viscosidad a 300 s⁻¹ se

encuentra entre 10 y 5000 mPa*s

Preferiblemente las preparaciones de acuerdo con la invención se tratan de suspensiones líquidas. El límite de fluencia se encuentra entre 0 y 100 Pa preferiblemente entre 5 y 50 Pa. La viscosidad a 300 s⁻¹ se encuentra entre 10 y 1000 mPa*s preferiblemente entre 50 y 500 mPa*s

La administración de la preparación de acuerdo con la invención puede tener lugar de forma separada o conjuntamente con el alimento

Para el alimento se consideran alimentos individuales de origen vegetal como el heno remolachas cereales productos derivados de cereales alimentos individuales de origen animal como carne grasas productos lácteos hanna de huesos productos de pescado además de alimentos individuales como vitaminas proteínas aminoácidos por ejemplo DL-metionina sales como la cal apagada y la sal común. Para el alimento se consideran también alimentos de complemento acabados o mixtos. Estos contienen alimentos individuales en una composición que asegura una nutrición equilibrada respecto al aporte de energía y proteínas así como al suministro de vitaminas sales minerales y oligoelementos

Ejemplos de preparación

20 Ejemplo 1

Se disuelven 0.18 kg de p-hidroxibenzoato de metilo y 0.02 kg de p-hidroxibenzoato de propilo en 75.0 kg de agua caliente. A esto se incorporan 0.3 kg de xantano (Xantural 180 CP Kelco) y 0.3 kg de bentonita (Veegum Vanderbilt) con agitación vigorosa y se agita durante una hora a 70° C. Después del enfriamiento se dispersan en el sol generado 6.0 kg de

pradofloxacin 180 kg de un intercambiador de iones ácido débil (Amberlite IRP 64) y 10 kg de vainillina. Todo el resultante se homogeniza a continuación con un rotor-estator. Resulta una suspensión líquida espesa.

Ejemplo 2

- 5 Como el ejemplo 1 con la diferencia de que se usan 0.2 kg de aroma de caramelo de nata en lugar de 10 kg de vainillina.

Ejemplo 3

- Se disuelven 0.2 kg de ácido sórbico y 0.02 kg de ácido ascórbico en 74.98 kg de agua caliente. Se incorpora a esto 0.3 kg de xantano (Xantural 180 CP Kelco) y 0.3 kg de bentonita (Veegum Varderbildt) con agitación vigorosa y se agita durante una hora a 70° C. Después del enfriamiento se dispersa en el sol generado 60 kg de pradofloxacin 180 kg de un intercambiador de iones ácido débil (Amberlite IRP 64) y 0.2 kg de un aroma de caramelo de nata. Todo el resultante se homogeniza a continuación con un rotor-estator. Resulta una suspensión líquida espesa.
- 10
- 15

Ejemplo 4

Como el ejemplo 1 con la diferencia de que se usa 0.1 kg de aroma de vainilla en lugar de 10 kg de vainillina.

Ejemplo 5

- 20 Se disuelven 0.2 kg de ácido sórbico en 30.0 kg de propilenglicol. A esta solución se incorporan 0.7 kg de xantano (Xantural 180 CP Kelco) con agitación vigorosa. En un segundo recipiente se disuelven 2.5 kg de pradofloxacin 0.02 kg de ácido ascórbico así como 0.2 kg de un aroma de vainilla en 61.58 kg de agua. Se dispersan en la solución 100 kg de intercambiador de cationes ácido débil (Amberlite IRP 64). Se incorpora a la
- 25

suspensión mediante uso de un agitador a altas revoluciones la dispersión de xantano / propilenglicol. Todo el resultante se homogeniza a continuación con un rotor-estator. Resulta una suspensión líquida espesa.

Ejemplo 6

- 5 Se disuelven 0.2 kg de ácido sórbico en 30.0 kg de glicerol. A esta solución se incorporan 0.5 kg de xantano (Xantural 180 CP Kelco) con agitación vigorosa. En un segundo recipiente se disuelven 6.0 kg de pradofloxacin en 48.3 kg de agua. Se dispersan en la solución 10.0 kg de intercambiador de cationes ácido débil (Amberlite IRP 64) así como 5.0 kg de
- 10 un aroma de pescado. Se incorpora a esta suspensión mediante uso de un agitador a altas revoluciones la dispersión de xantano / glicerol. Todo el resultante se homogeniza a continuación con un rotor-estator. Resulta una suspensión líquida espesa.

Ejemplo 7

- 15 Se suspenden 5.00 kg de enrofloxacin y 20.00 kg de Purolite C 100 H MR en 80.00 kg de agua purificada y se agita durante al menos 8 horas a temperatura ambiente. Después de la sedimentación se evacua el sobrenadante. Se seca el residuo con un secador filtrador a 75° C. Paralelamente a esto se disuelven 0.384 kg de ácido sórbico en 146.496 kg de
- 20 agua caliente. En un segundo recipiente se dispersan 0.96 kg de ácido poliacrílico (Carbopol 974P BFGoodrich) en 19.20 kg de glicerol. Se suspenden en esto 24.00 kg del intercambiador de iones cargado seco.

Ejemplo 8

- Se suspenden 5.00 kg de pradofloxacin y 20.00 kg de Purolite D 115
- 25 HMR en 75.00 kg de agua purificada. A continuación se incorporan 0.25 kg de

ácido benzoico y 0.5 kg de bentonita (Veegum Vanderbilt) con agitación vigorosa y se calienta durante 1 hora a 70° C de modo que se genera una suspensión líquida

Ejemplo 9

- 5 Se disuelven 0.2 kg de ácido sórbico en 30.0 kg de propilenglicol. A esta solución se incorporan 2.25 kg de una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio (Avicel CL 611 FMC) con agitación vigorosa. En un segundo recipiente se disuelven 6.0 kg de pradofloxacin, 0.02 kg de ácido ascórbico así como 0.2 kg de un aroma de vainilla en 54.35 kg de agua. Se
- 10 dispersan en la solución 18.0 kg de intercambiador de cationes ácido débil (Amberlite IRP 64). Se incorpora a esta suspensión mediante uso de un agitador a altas revoluciones la suspensión de agente gelificante / propilenglicol. Todo el resultante se homogeniza a continuación con un rotor estator. Resulta una suspensión líquida espesa.

15 Ejemplo 10

- Se agitan 6.0 kg de pradofloxacin junto con 18.0 kg de Amberlite IRP 64 durante 16 horas en 72 kg de agua. Después de la deposición de las partículas suspendidas se decanta el sobrenadante y se seca el residuo a 70° C. Este intercambiador de iones cargado de ingrediente activo se dispersa
- 20 junto con 1.0 kg de vainillina en 72.0 kg de triglicéridos de cadena intermedia (Miglyol 812). Tras adición de 3.0 kg de dióxido de silicio altamente disperso (Aerosil 200) se homogeniza el resultante en un rotor-estator. Resulta una suspensión líquida espesa.

Ejemplo 11

- 25 Se suspenden 2.50 kg de flupirtina y 7.50 kg de Amberlite IRP 69 en

40 00 kg de etanol al 50% (en relación volumen/volumen) y se agita durante al menos 12 horas a 40° C Se transforma la suspensión en un secador filtrador se filtra y se seca a 60° C El intercambiador de iones cargado y 0 80 kg de carboximetilcelulosa de sodio (Blanose 7M31CF Hercules) se dispersan a
5 continuación en 29 20 kg de agua purificada con agitación vigorosa Resulta una suspensión líquida

Ejemplo 12

Se agitan 3 0 kg de maleato de flupirtina junto con 12 0 kg de Purolite C115 KMR en 60 0 kg de agua durante 16 horas Tras filtración se seca el
10 residuo a 70° C En un segundo recipiente se disuelven 0 5 kg de ácido sórbico en 82 24 kg de triglicéridos de cadena intermedia (Miglyol 812) Se dispersan homogéneamente en esto 0 25 kg de aroma de caramelo 0 01 kg de óxido de hierro rojo y el intercambiador de iones cargado con ingrediente activo con un rotor estator Se añaden con agitación intensiva 2 0 kg de dióxido de silicio
15 altamente disperso (Aerosil 200) y se dispersa con un rotor-estator Resulta una suspensión líquida

Ejemplo 13

Se dispersan homogéneamente 3 0 kg de maleato de flupirtina 12 0 kg de Purolite C115 KMR 0 25 kg de aroma de caramelo y 0 01 kg de óxido de
20 hierro rojo en 62 14 kg con un rotor-estator A continuación se agita el resultante durante 16 horas En un segundo recipiente se disuelven 0 1 kg de ácido sórbico en 20 0 kg de propilenglicol y se dispersa en esto 2 5 kg de una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio (Avicel CL 611) Se anade esta suspensión con agitación intensiva a la suspensión que
25 contiene el ingrediente activo y se homogeniza con un rotor-estator Resulta

una suspensión líquida espesa

Ejemplo biológico

Ensayo de palatabilidad

5 Las preparaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se caracterizan en base a su buena sensibilidad en boca lo cual también va en detrimento de la consistencia especial mediante una palatabilidad extraordinaria por ejemplo en gatos La siguiente tabla 1 resume los resultados de un ensayo correspondiente en gatos

10

Ejemplo	1	2	3	4	10	Referencia
Valoración de la palatabilidad	3 5	3 4	3 5	3 4	3 3	3 5
Salivado después de aplicación	0%	0%	0%	5 5%	11 1%	0%

Tabla 1 palatabilidad de los ejemplos 1 4 10 según la invención en gatos en comparación con una formulación de referencia de buena palatabilidad (alimento para animales virbac, nutri-plus Cat Bed Oidesloe) n = 36, valoración 1 = inaceptable 2 = aplicación dificultosa 3 = rechazo moderado, 4 = fácil de aplicar 5 = muy fácil de aplicar Composición de los ejemplos. véase antenormente

15

Habiendo descrito la invención como antecede se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REVINDICACIONES

5

1 Preparación farmacéutica que contiene uno o varios ingredientes activos unidos a un intercambiador de iones caracterizada porque el intercambiador de iones cargado está dispersado en un medio vehículo que contiene uno o varios agentes gelificantes intrínsecamente viscosos

10

2 Preparación farmacéutica según la reivindicación 1 caracterizada porque contiene como agente gelificante intrínsecamente viscoso ácido poliacrílico xantano celulosa microcristalina éter de celulosa bentonita dióxido de silicio altamente disperso o una mezcla de los agentes gelificantes

15 mencionados

3 Preparación farmacéutica según la reivindicación 1 caracterizada porque el intercambiador de iones es un intercambiador de iones ácido

20 4 Preparación farmacéutica según la reivindicación 1 caracterizada porque el medio vehículo contiene agua

5 Preparación farmacéutica según la reivindicación 1 caracterizada porque el ingrediente activo unido al intercambiador de iones es un antibiótico
25 de quinolona

- 6 Preparación farmacéutica según la reivindicación 1 caracterizada porque el ingrediente activo unido al intercambiador de iones es pradofloxacina
- 5 7 Preparación farmacéutica según la reivindicación 1 caracterizada porque el ingrediente activo unido al intercambiador de iones es enrofloxacina
- 8 Preparación farmacéutica según la reivindicación 1 caracterizada porque el ingrediente activo unido al intercambiador de iones es flupirtina
- 10 9 Uso de las preparaciones farmacéuticas según la reivindicación 1 para administración por vía oral
- 10 10 Uso de agentes gelificantes intrínsecamente viscosos para la mejora de
- 15 las propiedades de suspensiones líquidas para uso como medicamento que se administra por vía oral para animales

PREPARACIONES FARMACÉUTICAS PARA USO POR VÍA ORAL QUE
CONTIENEN RESINAS DE INTERCAMBIO DE IONES CARGADAS CON
INGREDIENTES ACTIVOS ASÍ COMO AGENTES GELIFICANTES
INTRÍNSECAMENTE VISCOSOS COMO AGENTES ESPESANTES

5

Resumen

La presente invención se refiere a preparaciones farmacéuticas para uso
10 por vía oral las cuales contienen uno o varios ingredientes activos que están
unidos a un intercambiador de iones Para la mejora de la estabilidad física y
de la aceptación especialmente por parte de animales contienen un agente
gelificante intrínsecamente viscoso como agente espesante

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 95,689
FECHA : DICIEMBRE 13 DE 2004

71
25-
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04120947 90000000 Folios: 75
Fecha (CMB): 2004-12-27 17:01:54
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32758707	13/12/2004	51,017,500.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Ob 14033-84-0107

7672

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion: 04128947 00000000 Folios 75
Fecha (AÑO) 2004-12-27 17:01:54
Trámite: 011 PCT-PATENT 373 FASE INICI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

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

Firma Responsable



Fecha

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)
BAYER HEALTHCARE AG

REFERENCIA:	Radicación N°	04-128947
	Solicitud internacional	PCT/EP03/05228
	Fecha inicio fase nacional	31/12/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1789
	Folios	001

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 los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C, **20 ENE. 2005**


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044