

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-59319

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

PREPARADOS EFERVESCENTE DE UNA SUSTANCIA BASICA

FARMACEUTICAMENTE ACTIVA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 9/00

71. SOLICITANTE

BAYER HEALTHCARE AG

DOMICILIO

LEVERKUSEN, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

19-07-2006

78

4,5-

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 06-059319-00000-0000

Fec: 2006-06-16 16:01:04 Dep: 2020 NUECREACIONES

Tra: 11 PATENTEIYI

Eve: 370 FASENACIONAL

Act: 411 PRESENTACION Folios: 53

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

1

☒ 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 AlemaniaDirección: 51368 Leverkusen,
República Federal de AlemaniaDomicilio: Leverkusen, República Federal
de Alemania**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)****1. Wolfgang WIEHL**
Rembrandtstr. 11,
50999 Köln,
República Federal de Alemania
3. Ralf BÜLLESBÄCH
6 Yorkshire Drive,
Hachettstown, New Jersey 07840,
Estados Unidos de América**2. Irene LOOSE**
Weissenstein 88a,
40764 Langenfeld,
República Federal de Alemania
4. Dieter REHN
Peter-Merian-Str. 84,
4052 Basel,
Suiza

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/013886Fecha: 7 de diciembre de 2004Publicación Internacional No. WO 2005/063199 A1Fecha: 14 de julio de 2005

6

Título (54)**PREPARADO EFERVESCENTE DE UNA SUSTANCIA BÁSICA
FARMACÉUTICAMENTE ACTIVA**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 9/00

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

19 de diciembre de 2003

(31) Número de Solicitud

10359790.5

9

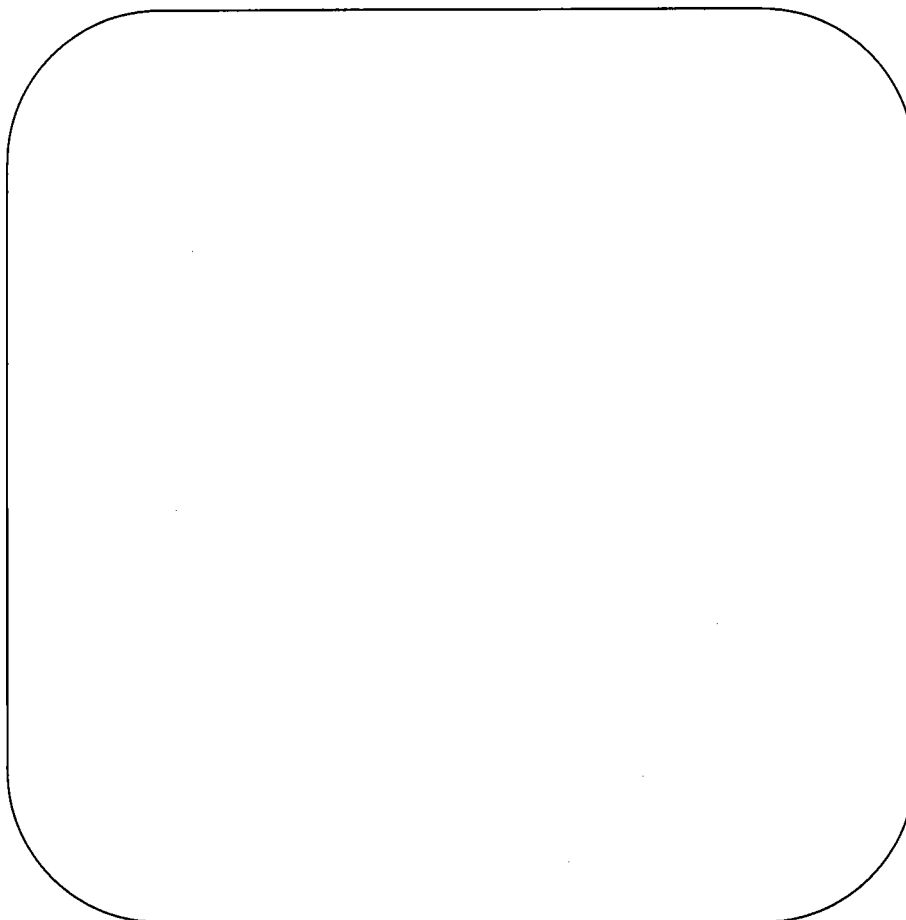
Comprobante de pago No.: 06 - 42,204**Fecha: 5 de junio de 2006**

10

Anexos:

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

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/063199 **A1**

Descripción:

Páginas 11 en el idioma original

Páginas 20 en español

Reivindicaciones: Número (s) 23

2. ☒ **Forma PCT/RO/101**. PCT Request
3. ☒ **Forma PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.
4. ☒ Extracto para la publicación.

CAVELIER
ABOGADOS
 EDIFICIO SISKI
 CARRERA 4a N° 72-35
 BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, 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

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

Bayer HealthCare AG

domiciliado (s) en/of

51368 Leverkusen, Germany, hereby ratify the patent

application No. 05,029,757 filed by EMILIO FERRERO on April 5, 2005 and

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 la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en

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, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternate, or all of them, shall state 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 or a Colombian Consul abroad, and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be absent or impeded, the alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact 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 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

concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, tutela, 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.

matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, 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.

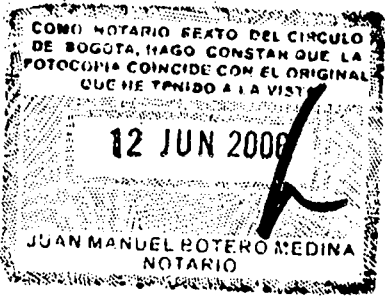
Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in _____

por/by _____

Firma/Signature

[Handwritten signature]



6

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies:

That the preceding signature of

(name of legal representative)

Dr. Ferdinand Köhler business address: D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

Dr. Wolfgang Ehrenstein business address: D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

is authentic, that the signatory currently acts in the position of

(position)

of the company

Bayer HealthCare AG

a company currently existing and organized under the laws of

Germany

that the address is

**51368 Leverkusen,
Germany**

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 Commercial Register of the legal court in Cologne, Section B 49894.

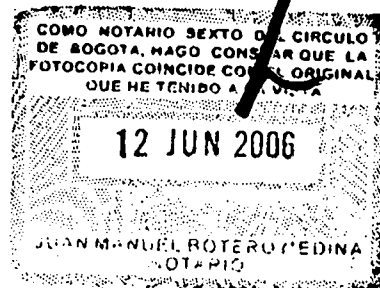
The Notary Public verifies that the company **Bayer HealthCare AG**, involved in this Certificate is active and exists as legal entity.

Given and signed in (City) , (Country)
Leverkusen, Germany

On (Date) 6. July 2005



A handwritten signature in black ink, which appears to be "K. Striewski", written over a large, loopy flourish.



7

URNr. 1085/2005

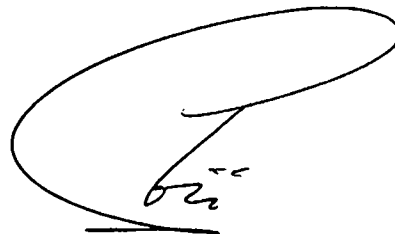
Ich beglaube die vor mir vollzogenen Unterschriften der Herren :

1. Dr. Wolfgang Ehrenstein, geschäftsansässig
in D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,
2. Dr. Ferdinand Köhler, geschäftsansässig in
D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

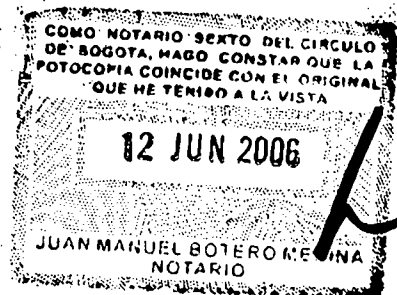
- bekannt -.

Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, dass die zu 1. und 2. genannten Herren berechtigt sind, die Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokuristen einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 6. Juli 2005.



Notar





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von **Klaus Striewski**

3. in seiner Eigenschaft als **Notar**

4. Sie ist versehen mit dem Siegel^{in Kopie} des
Notars Klaus Striewski in Leverkusen

Bestätigt

5. in Köln

6. am 12.07.2005

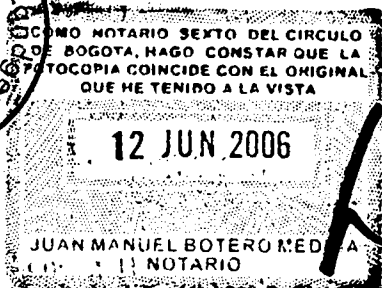
7. durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Köln

8. unter Nr. 2507/05

9. Stempel

10. Unterschrift

Caliebe
Caliebe



Kostenberechnung

§§ 121, 124 KostO.

Wert: EUR 5.000,-

Geb. §§ 121, 45 (1)	EUR	10,-
Geb. §§ 59	EUR	10,-
<i>geb. 5150</i>	<i>EUR</i>	<i>13,-</i>
Umsatzsteuer	<i>EUR</i>	<i>33,-</i>
§ 151a, 16	% EUR	<i>5,78</i>
Zus. EUR		<i>38,68</i>

gez.: Striewski, Notar

8

TRADUCCIÓN OFICIAL 171/2005 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, POR LA PRESENTE RATIFICA LA SOLICITUD DE PATENTE NÚMERO 05,029,757 PRESENTADA POR EMILIO FERRERO EL 5 DE ABRIL DE 2005 y OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. EXPEDIDO Y FIRMADO (DATO EN BLANCO). FIRMA ILEGIBLE. CERTIFICACIÓN NOTARIAL (EMPRESA)

El notario abajo firmante certifica que la firma precedente de FERDINAND KÖHLER, DIRECCIÓN COMERCIAL : D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA Y DE WOLFGANG EHRENSTEIN, DIRECCIÓN COMERCIAL: D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA, son auténticas, y que el signatario actual es el cargo de (dato en blanco) de la compañía BAYER HEALTHCARE AG, una empresa actualmente existente y constituida de acuerdo con las leyes de ALEMANIA y que su dirección es 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA. Además que el signatario tiene la facultad para otorgar este documento.

El notario público está enterado y certifica los datos anteriores Después de examinar el registro comercial del juzgado de Colonia, Sección B 49894.

El notario público certifica que la compañía BAYER HEALTHCARE AG, a que se refiere este certificado es empresa activa y es una persona jurídica actualmente existente.

Expedido y firmado en Leverkusen, Alemania, el 6 de julio de 2005. Nota de apostilla número 2507/05 del 12 de julio de 2005.

Firmado (ilegible)

COLO-14033-841-014-9

WPCL002G ID 6941

Bogotá, 22 de julio de 2005.

Eduardo Calado Noguera
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL
Res. 541. Febrero de 1976

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 25 P 12:13

ues
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

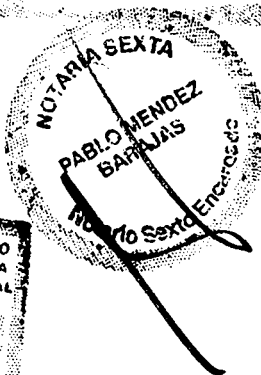
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA COPIA
Edwardo Calado Leiva
Calado Leiva
COINCIDE CON LA FORMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA. 25 JUL 2005
COEX JURIS CIVILIS

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

137176
Edwardo Calado

BOYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES DE NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
12 JUN 2006
MANUEL BOTERO MEJIA
NOTARIO



TRADUCCION OFICIAL No. 10859

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

A continuación de un documento de Traspaso, Representación y Poder, escrito en español e inglés, por medio del cual Bayer HealthCare AG, domiciliada en 51368 Leverkusen, Alemania, ratifica la solicitud de patente No. 05.029.757 presentada por EMILIO FERRERO el 5 de abril 2005, y nombra 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. Hay dos firmas ilegibles.

Sigue certificación en español e inglés de la existencia de la compañía y de las firmas de los señores Köhler y Ehrenstein, representantes legales de Bayer HealthCare AG, domiciliada en Leverkusen, Alemania. Dada y firmada en Leverkusen, Alemania, el 06.julio 2005 por el notario de Leverkusen, Klaus Striewski.. Hilo y oblea notarial

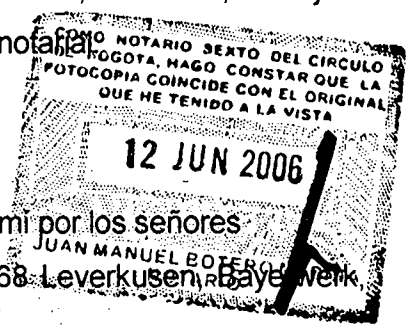
Protocolo notarial No. 1085/2005

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

1. Wolfgang Ehrensten, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania
2. Dr. Ferdinand Köhler, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania

-a quienes conozco en persona-

Certifico por haber tenido a la vista el día de hoy el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 49894-, que los señores mencionados en los puntos 1 y 2 están facultados, en calidad de apoderados, para representar a la firma Bayer HealthCare Aktiengesellschaft domiciliada en Leverkusen.



LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No.599 Minjusticia

Fdo.: firma ilegible

Notario

Leverkusen, 6 de julio 2005

(hilo y oblea notarial)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario **Klaus Striewski**

3. Actuando en calidad de **notario**

4. Lleva el sello del notario **Klaus Striewski, notario en Leverkusen**

Certificado

5. en Colonia

6. el 12.07.2005

7 por el Presidente del Tribunal Regional de Colonia

8. bajo el No 2507/05

9. Sello

10. Firma

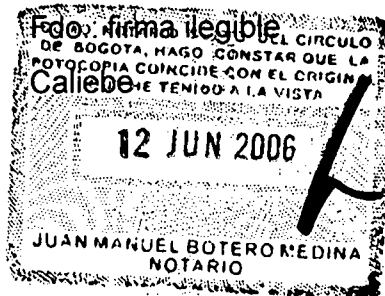
El Presidente del Tribunal Regional de Colonia

Costas

(ilegible)

Total 38,28

Fdo.: Striewski



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

Bogotá, 22 de julio 2005

C.1983

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION DE INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herber
Resolucion No.599 Mijusticia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

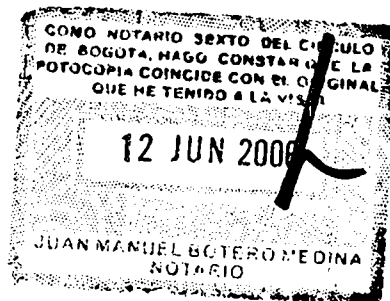
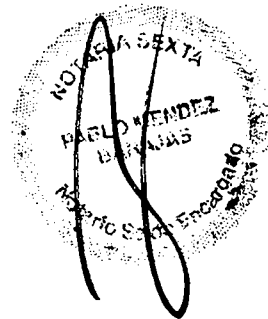
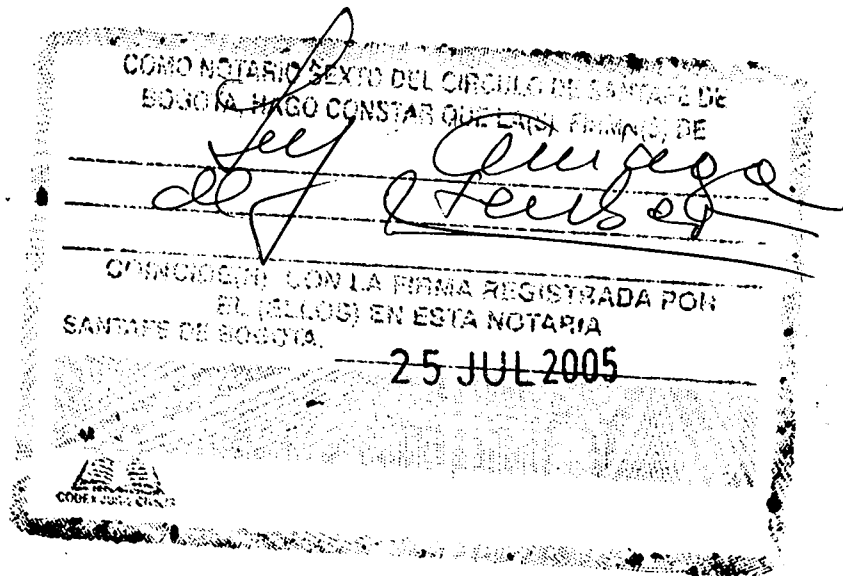
2005 JUL 25 P 12:13

uob
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERNALES

137175

Luz Amaga
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE EMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Juli 2005 (14.07.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/063199 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/00, 31/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/013886

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. Dezember 2004 (07.12.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10359790.5 19. Dezember 2003 (19.12.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WIEHL, Wolfgang
[DE/DE]; Rembrandtstr. 11, 50999 Köln (DE). LOOSE,
Irene [DE/DE]; Weissenstein 88a, 40764 Langenfeld
(DE). BÜLLESBACH, Ralf [DE/US]; 6 Yorkshire Drive,
Hachettstown, New Jersey 07840 (US). REHN, Dieter
[DE/DE]; Hermann-von-Helmholtz-Str. 24, 51373 Lev-
erkusen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

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

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

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

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: EFFERVESCENT PREPARATION OF A BASIC MEDICINAL SUBSTANCE

(54) Bezeichnung: BRAUSEZUBEREITUNG EINER BASISCHEN ARZNEILICH WIRKSAMEN SUBSTANZ

(57) Abstract: The invention relates to an effervescent preparation containing an effervescent batch, at least one basic medicinal substance, and one or several optional agents. Said effervescent preparation is characterized in that alkalinization of the urine, and hence increased accumulation of the basic medicinal substance, is prevented. Also disclosed are medicaments containing said effervescent preparation, methods for the production thereof, and the use thereof.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Brausezubereitung enthaltend einen Brausesatz, mindes-
tens eine basische arzneilich wirksame Substanz und gegebenenfalls einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, dadurch gekennzeichnet,
dass eine Alkalisierung des Urins und damit eine verstärkte Akkumulation der basischen arzneilich wirksamen Substanz vermieden
wird, Arzneimittel enthaltend diese Brausezubereitung, Verfahren zu ihrer Herstellung und dessen Verwendung.



WO 2005/063199 A1

20
18
12Effervescent preparation of a basic medicinally active substance

The present invention relates to an effervescent preparation comprising at least one basic medicinally active substance, characterized in that alkalization of the urine and thus increased accumulation of the basic medicinally active substance is avoided.

- 5 Effervescent preparations as medicaments have been known for a long time and are used in the form of effervescent powders, tablets or granules. They are as a rule solid preparations comprising an acid/base pair which react on contact with water to evolve CO₂ (EP 0 474 040, EP 0 369 228, P.C. Schmidt, I. Christin, *Die Pharmazie*, 1990, 45, 89-110). The effervescent formulation leads to faster disintegration of the dosage form and dissolution of the active ingredient and may thus lead
- 10 to better and faster bioavailability of the medicament than a conventional tablet formulation. For active ingredients with a long absorption time or with a tendency to irritate the gastric mucosa, for example, effervescent preparations are a formulation form able to alleviate the said disadvantageous properties of the active ingredient. Medicaments comprising effervescent preparations are therefore becoming increasingly popular.
- 15 When the advantages of an effervescent preparation were carried over to basic medicaments, it was found in a study (see below: study of the accumulation behaviour of pseudoephedrine) that on multiple administration of an effervescent preparation comprising for example pseudoephedrine as basic medicinally active substance using a conventional effervescent composition comprising sodium bicarbonate as basic component and citric acid as acidic component there is accumulation
- 20 of the basic medicinally active substance in the patient which goes beyond the intrinsic accumulation behaviour in non-effervescent formulations. Optimal therapy is no longer ensured thereby, and there is an increasing risk of side effects occurring.

- Under physiological conditions, basic medicaments are substantially in ionized form and renal excretion thereof is therefore sufficiently fast. Since the use of conventional effervescent
- 25 formulations comprising bicarbonates or carbonates of singly charged cations such as, for example, sodium as base, and citric acid as acid, leads to alkalization of the urine, more of the basic medicaments is in the nonionized form. The elimination half-life is increased and the basic active ingredient accumulates in the systemic circulation, possibly leading to an altered benefit/risk assessment of the basic medicament. The strong dependence of the elimination half-life of basic
- 30 active ingredients, for example of pseudoephedrine, on the pH of the urine is verified in the literature (I. Kanfer et al. *Pharmacotherapy* 1993, 13, 116S-128S).

The object was to find an effervescent formulation for basic active ingredients which avoids alkalization of the urine and thus accumulation of the basic active ingredient, and hence ensures

optimal therapy and can reduce the risk of side effects occurring.

It has now been found, surprisingly, that alkalization of the urine and thus increased accumulation of the basic medicinally active substance going far beyond the intrinsic accumulation behaviour in non-effervescent formulations is avoided through the effervescent preparation according to the invention.

The present invention relates to an effervescent preparation comprising an effervescent composition, at least one basic medicinally active substance and, where appropriate, one or more further active ingredients, characterized in that increased accumulation of the basic medicinally active substance is avoided.

- 10 Basic medicinally active substances for the purposes of the invention have a protonatable basic primary, secondary or tertiary nitrogen such as, for example, pseudoephedrine, chlorphenamine, phenylephrine, diphenhydramine, clemastine, bromphenamine, hydroxyzine, tripelenamine, pyrilamine, mequitazine, promethazine, cyproheptadine, doxylamine, dexchlorphenamine, epinephrine, phenamine, trimeprazine, cyclizine, meclizine and azatadine, and the physiologically acceptable salts thereof. Pseudoephedrine, chlorphenamine, phenylephrine and clemastine, and the physiologically acceptable salts thereof, are preferred. Pseudoephedrine and its physiologically acceptable salts such as, for example, pseudoephedrine hydrochloride and pseudoephedrine sulphate are particularly preferred. The invention likewise encompasses mixtures of the substances mentioned.
- 15
- 20 The basic medicinally active substance is employed in therapeutically effective amounts. Preference is given to pseudoephedrine hydrochloride or pseudoephedrine-sulphate in a dosage of from 10 to 100 mg, particularly preferably in a dosage of from 20 to 70 mg.

- The effervescent preparation comprises where appropriate one or more further active ingredients such as, for example, analgesics, antibiotics, antihistamines, antidepressants, antidiabetics, antihypertensives, anticoagulants, lipid-lowering agents, antineoplastics, antiviral substances, anti-inflammatory substances, antitussives, expectorants, muscle relaxants, anticonvulsants, antidiarrhoeals, antiasthmatics and antidiuretics. Analgesics may be mentioned as preferred.
- 25

- The analgesics include, for example, acetylsalicylic acid, paracetamol, ibuprofen, naproxen, diclofenac, propyphenazone, metamizole and COX-2 inhibitors such as, for example, celecoxib and rofecoxib. Representative antibiotics are, for example, beta-lactam antibiotics, chloramphenicol, neomycin, tetracyclines, cephalosporins, erythromycin, ciprofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin and enrofloxacin. Representative antihistamines are, for example,
- 30

15 fexofenadine, dimethindene, cromoglicic acid, cetirizine, loratadine, pyrillamine, chlorphenamine, tetrahydrozoline and antazoline. Representative antidepressants are, for example, amitriptyline, fluoxetine, doxepine, maprotiline and imipramine. Representative antidiabetics are, for example, acarbose, chlorpropamide, glibenclamide and tolbutamide. Representative antihypertensives are, for example, amlodipine, nifedipine, felodipine, enalapril, ramipril, captopril, cilazapril, trandolapril, fosinopril, quinapril, moexipril, lisinopril and perindopril, losartan, candesartan, irbesartan and telmisartan. Representative anticoagulants are, for example, bishydroxycoumarin and warfarin. Representative lipid-lowering agents are, for example, pravastatin, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, itavastatin, pitavastatin, rosuvastatin and cerivastatin.

10 Representative antineoplastics are, for example, Adriamycin, fluorouracil and methotrexate. A representative antiviral substance is, for example, acyclovir. Representative antiinflammatory substances are, for example, cortisone, hydrocortisone, betamethasone, dexamethasone and prednisolone. Representative antitussives are, for example, codeine, dihydrocodeine, dextromethorphan and clobutinol. Representative expectorants are, for example, ambroxol, acetylcysteine, bromhexine and carbocysteine. Representative muscle relaxants are, for example, diazepam, dantrolene, cyclobenzaprine and methocarbamol. Representative anticonvulsants are, for example, diphenylhydantoin and barbiturates. Representative antidiarrhoeals are, for example, loperamide and diphenoxylate. Representative antiasthmatics are, for example, theophylline, beclomethasone and epinephrine. Representative diuretics are, for example, chlorthalidone, indapamide, bendroflumethiazide, metolazone, cyclopenthiazide, polythiazide, mefruside, xipamide, chlorothiazide and hydrochlorothiazide. The listed examples are likewise understood to include the corresponding physiologically acceptable salts. The invention likewise encompasses mixtures of the active ingredients mentioned.

25 Further active ingredients which may be mentioned as preferred are, for example, acetylsalicylic acid, paracetamol, ibuprofen, diclofenac, metamizole and COX-2 inhibitors such as, for example, celecoxib and rofecoxib and the physiologically acceptable salts thereof. Acetylsalicylic acid, ibuprofen, paracetamol, naproxen and the physiologically acceptable salts thereof are particularly preferred. The invention likewise encompasses mixtures of the active ingredients mentioned.

30 The further active ingredient(s) present where appropriate are employed in therapeutically effective amounts. Dosages of from 0.5 to 5 mmol are preferred. Dosages of from 0.8 to 3 mmol are particularly preferred.

Preference is given to acetylsalicylic acid in a dosage of from 100 to 1000 mg, paracetamol in a dosage of from 100 to 1000 mg, ibuprofen in a dosage of from 100 to 1000 mg, naproxen in a dosage of from 100 to 1000 mg or mixtures of these active ingredients in a total dosage of from

16
15

100 to 1000 mg.

Particular preference is given to acetylsalicylic acid in a dosage of from 250 to 500 mg, paracetamol in a dosage of from 250 to 500 mg, ibuprofen in a dosage of from 100 to 300 mg, naproxen in a dosage of from 250 to 500 mg or mixtures of these active ingredients in a total dosage of from 200 to 500 mg.

A preferred effervescent preparation is characterized in that an effervescent composition, pseudoephedrine and one or more analgesics such as, for example, acetylsalicylic acid, paracetamol, naproxen and ibuprofen and/or one or more antitussives such as, for example, dextromethorphan and/or one or more expectorants such as, for example ambroxol and acetylcysteine are present, with avoidance of alkalization of the urine and thus increased accumulation of the basic medicinally active substance. Antihistamines such as, for example, chlorpheniramine can be added where appropriate. The ingredients can also be in the form of their physiologically acceptable salts.

A particularly preferred effervescent preparation is characterized in that an effervescent composition, pseudoephedrine and one or more active ingredients from the group of acetylsalicylic acid, paracetamol and ibuprofen are present, with avoidance of alkalization of the urine and thus increased accumulation of the basic medicinally active substance, and it being possible for the ingredients also to be in the form of their physiologically acceptable salts.

The effervescent composition reacts on contact with water or saliva to evolve CO₂ and consists of at least one basic and of at least one acidic component.

Carbonates may be mentioned as basic component of the effervescent composition. Carbonates mean for the purposes of the invention carbonates, sesquicarbonates and bicarbonates. Preference is given to ammonium carbonate, ammonium bicarbonate and alkalimetal and alkaline earth metal carbonates and bicarbonates such as, for example, sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium carbonate, potassium bicarbonate, calcium carbonate, calcium bicarbonate, calcium magnesium carbonate, magnesium carbonate, magnesium bicarbonate and magnesium hydroxycarbonate. Particular preference is given to sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium carbonate, potassium bicarbonate, calcium carbonate, calcium bicarbonate, magnesium carbonate, magnesium bicarbonate and magnesium hydroxycarbonate. It is likewise possible to employ mixtures of the basic components mentioned.

The basic component(s) of the effervescent composition are employed in a total dosage of from 1 to 20 mmol, preferably in a total dosage of from 2 to 15 mmol, particularly preferably in a total

dosage of from 2 to 10 mmol.

The acidic component may have more than one dissociation constant, meaning it may have more than one acidic functional group. The acidic component may be an organic or inorganic acid in the form of its anhydride, of its free acid or of its acidic salt in which, if there is a plurality of acidic functional groups, some of the protons can be replaced by a cation or cations. Examples which may be mentioned as acidic component are tartaric acid, succinic acid, malic acid, malonic acid, maleic acid, fumaric acid, adipic acid, lactic acid, glycolic acid, alpha-hydroxy acids, ascorbic acid, isoascorbic acid, glutaric acid, amino acids, phosphoric acid, diphosphoric acid, triphosphoric acid, metaphosphoric acid, pyrophosphoric acid, polyphosphoric acids, sulphuric acid, disulphuric acid and the acidic salts thereof such as, for example, potassium hydrogentartrate or sodium hydrogenphosphate, and other physiologically acceptable salts. Particular preference is given to ascorbic acid, isoascorbic acid, tartaric acid, phosphoric acid and the acidic salts thereof. It is likewise possible to employ mixtures of the acidic components mentioned.

The acidic component(s) of the effervescent composition are employed in a total dosage of from 1 to 20 mmol, preferably in a total dosage of from 2 to 15 mmol.

It is possible to employ citric acid as acidic component if the basic component of the effervescent composition consists exclusively of alkaline earth metal carbonates and/or bicarbonates such as, for example, calcium carbonate, calcium bicarbonate, magnesium carbonate, magnesium bicarbonate and magnesium hydroxycarbonate or mixtures thereof. A preferred effervescent composition comprises citric acid as acidic component and calcium carbonate as basic component. The ratio of equivalents between the equivalents of citric acid and the total of the equivalents of the alkaline earth metal carbonates and/or bicarbonates is not more than 2:1, preferably not more than 1:1.

It is possible to employ citric acid and alkali metal carbonates and/or bicarbonates if the equivalent ratio between the equivalents of citric acid and the total of the equivalents of the alkali metal carbonates and/or bicarbonates is not more than 1:3, preferably not more than 1:4, particularly preferably not more than 1:5.

If the further active ingredient(s) which are present where appropriate is an acid, the acidic active ingredient(s) such as, for example, acetylsalicylic acid, paracetamol and ibuprofen may partly or completely replace the acidic component in the effervescent composition.

Likewise preferred as effervescent composition is a combination of at least one acidic and of at least one basic component, where the equivalent ratio between the total of the equivalents of the

acidic and the total of the equivalents of the basic component is from 1:1 to 3:1, preferably 1:1 to 2.5:1 and particularly preferably 1:1 to 1.5:1.

Preference is likewise given to an effervescent preparation characterized in that an effervescent composition comprising citric acid and calcium carbonate, pseudoephedrine and one or more
5 further active ingredients from the group of acetylsalicylic acid, paracetamol and ibuprofen are present, with avoidance of alkalization of the urine and thus increased accumulation of the basic medicinally active substance, and it being possible for the ingredients also to be in the form of their physiologically acceptable salts.

The invention further relates to a medicament comprising the effervescent preparation according to
10 the invention and at least one further excipient.

Pharmaceutical excipients familiar to the skilled person are also described for example in the following handbook: "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Wade, A. & Weller, P.J., American Pharmaceutical Association, Washington, 2nd edition 1994.

Further excipients which may be mentioned for example are binders, lubricants, flavourings,
15 wetting agents, sweeteners, antifoams, diluents, colours and stabilizers.

Binders which may be mentioned for example are glycol, polyethylene glycol, dextrose, sucrose, sugar, starch, invert sugar, mannitol, cellulose, methylcellulose and derivatives thereof.

Lubricants which may be mentioned for example are magnesium stearate, stearic acid, talc, paraffin, hydrogenated castor oil, polyethylene glycol, fumaric acid, adipic acid, sodium benzoate,
20 sodium stearyl fumarate and the salts thereof. Preferred examples are the sodium, potassium, ammonium, calcium and magnesium salts of fumaric acid and of adipic acid.

Flavourings which may be mentioned for example are synthetic and natural flavourings which are suitable for food products. Preferred examples are orange flavour, lime flavour, Optarom orange, eucalyptus oil, peppermint oil, vanilla and lemon flavour. Particularly preferred examples are
25 orange flavour, lime flavour and Optarom orange.

Wetting agents which may be mentioned for example are dioctyl sodium sulphosuccinate and sodium lauryl sulphate.

Sweeteners which may be mentioned for example are sodium saccharin, cyclamate, invert sugar and aspartame.

30 An antifoam which may be mentioned for example is silicone oil.

Diluents which may be mentioned for example are starch and cellulose.

Colours which may be mentioned for example are titanium dioxide, beetroot powder, beta-carotene and all colours suitable for food products.

5 Stabilizers which may be mentioned for example are polyvinyl alcohol, polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycol and derivatives thereof.

10 Physiologically acceptable salts for the purposes of the invention may be acid addition salts of the compounds with mineral acids, carboxylic acids or sulphonic acids. Particularly preferred salts are, for example, those with hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, methanesulphonic acid, ethanesulphonic acid, toluenesulphonic acid, benzenesulphonic acid, naphthalenedisulphonic acid, acetic acid, propionic acid, lactic acid, tartaric acid, citric acid, fumaric acid, maleic acid or benzoic acid.

15 However, salts which may be mentioned are also salts with conventional bases, such as, for example, alkali metal salts (e.g. sodium or potassium salts), alkaline earth metal salts (e.g. calcium or magnesium salts) or ammonium salts derived from ammonia or organic amines such as, for example, diethylamine, triethylamine, ethyldiisopropylamine, procain, dibenzylamine, N-methylmorpholine, dehydroabietylamine, 1-phenamine or methylpiperidine.

20 The invention further relates to the use of the effervescent preparation for the treatment of diseases. Depending on the active ingredients present in the effervescent preparation, the effervescent preparation is preferably used for the treatment of influenzal infections, bacterial infections, fevers, nasal catarrhs, coughs, colds or allergies.

25 The invention further relates to a process for producing the effervescent preparation according to the invention, characterized in that the components of the effervescent preparation are formulated in a pharmaceutical form conventional in the area of pharmaceutical preparations. Powders, granules, beads, pellets or tablets may be mentioned as preferred. Powders, granules and tablets are particularly preferred. Suitable known processes are used to produce the medicaments according to the invention.

The present invention likewise encompasses all combinations of the preferred ranges.

Test to determine the accumulation behaviour:

30 To investigate the accumulation behaviour of a basic medicinally active substance in effervescent preparations, the basic medicinally active substance is administered in an identical therapeutically effective amount in each case in the following three preparations: preparation A as effervescent

- preparation to be investigated, preparation B as non-effervescent preparation and preparation C as standard effervescent preparation, where preparation B contains no effervescent components, and preparation C contains a conventional effervescent composition consisting exclusively of 600 mg of sodium bicarbonate and 1000 mg of citric acid. The three preparations are administered at the same time on each of 5 consecutive days, with the number of dosages per day depending on the basic medicinally active substance employed, and the dosage of this substance corresponding to a conventional use. After 5 days, the respective plasma levels A, B and C of the basic medicinally active substance are measured. Plasma level B reflects the intrinsic accumulation behaviour of the basic medicinally active substance. Increased accumulation of the basic medicinally active substance occurs if the difference between plasma level A and plasma level B is in an accumulation ratio of more than 1:2, preferably of more than 1:3, particularly preferably of more than 1:4 relative to the difference between plasma level C and plasma level B. The accumulation ratio is equal to the difference between plasma level A and plasma level B divided by the difference between plasma level C and plasma level B.
- 15 A preferred effervescent preparation comprises an effervescent composition, at least one basic medicinally active substance and, where appropriate, one or more further active ingredients, characterized in that the accumulation ratio is less than 1:2, preferably less than 1:3, particularly preferably less than 1:4.

Study of the accumulation behaviour of pseudoephedrine:

- 20 The accumulation behaviour of pseudoephedrine as basic medicinally active substance was investigated in two different preparations. Preparation 1 contained 60 mg of pseudoephedrine HCl, 500 mg of acetaminophen and 1 tablet of Alka-Seltzer® Cold & Cough ANC 6 (containing 600 mg of citric acid and 1000 mg of sodium bicarbonate), preparation 2 contained 20 ml of Sudafed® children's nasal decongestant liquid medication (equivalent to 60 mg of pseudoephedrine HCl). In 25 17 consecutive single dosages, every 6 hours the two preparations were each dissolved in 120 ml of water and administered within 2 minutes to 32 test subjects in each case, so that 4 dosages were administered on each of the first to fourth day, and one dosage was administered on the fifth day. The pseudoephedrine plasma level was measured 12 hours after the last dosage and averaged 236.9 ng/ml in the group of test subjects who received preparation 1, and averaged 120.23 ng/ml in 30 the group of test subjects who received preparation 2. The plasma levels demonstrate increased accumulation of pseudoephedrine.

- | | | |
|----|----------------|-------|
| 8. | Clarity Premix | 2 mg |
| 9. | Orange flavour | 30 mg |

Example 4:

Effervescent tablet comprising:

- | | | | |
|----|----|----------------------------|--------|
| 5 | 1. | Acetylsalicylic acid | 500 mg |
| | 2. | Pseudoephedrine HCl | 30 mg |
| | 3. | Ascorbic acid | 240 mg |
| | 4. | Sodium dihydrogenphosphate | 900 mg |
| | 5. | Sodium bicarbonate | 450 mg |
| 10 | 6. | Sodium carbonate | 100 mg |

Example 5:

Effervescent granules comprising:

- | | | | |
|----|----|---------------------|--------|
| | 1. | Ibuprofen | 200 mg |
| | 2. | Pseudoephedrine HCl | 30 mg |
| 15 | 3. | Citric acid | 400 mg |
| | 4. | Calcium carbonate | 200 mg |
| | 5. | Aspartame | 13 mg |
| | 6. | Orange flavour | 100 mg |
| | 7. | Lime flavour | 20 mg |
| 20 | 8. | Optarom Orange* | 200 mg |

*Lemonade base for taste optimization

Example 6:

Effervescent tablet comprising:

- | | | | |
|----|----|--------------------------|--------|
| | 1. | Acetylsalicylic acid | 250 mg |
| 25 | 2. | Paracetamol | 250 mg |
| | 3. | Pseudoephedrine sulphate | 30 mg |
| | 4. | Citric acid | 800 mg |
| | 5. | Calcium carbonate | 400 mg |

23

22

Example 7:

Effervescent granules comprising:

- | | | |
|------|----------------------------|--------|
| 1. | Acetylsalicylic acid | 500 mg |
| 2. | Pseudoephedrine HCl | 30 mg |
| 5 3. | Citric acid | 180 mg |
| 4. | Sodium dihydrogenphosphate | 900 mg |
| 5. | Sodium bicarbonate | 450 mg |
| 6. | Sodium carbonate | 100 mg |

Example 8:

10 Effervescent tablet comprising:

- | | | |
|----|----------------------|--------|
| 1. | Acetylsalicylic acid | 500 mg |
| 2. | Pseudoephedrine HCl | 30 mg |
| 3. | Sodium carbonate | 280 mg |

Example 9:

15 Effervescent tablet comprising:

- | | | |
|----|---------------------|---------|
| 1. | Pseudoephedrine HCl | 30 mg |
| 2. | Citric acid | 2882 mg |
| 3. | Calcium carbonate | 750 mg |

Example 10:

20 Effervescent tablet comprising:

- | | | |
|----|---------------------|---------|
| 1. | Pseudoephedrine HCl | 30 mg |
| 2. | Ascorbic acid | 1321 mg |
| 3. | Sodium bicarbonate | 630 mg |

Patent claims:

1. Effervescent preparation comprising at least one basic medicinally active substance, characterized in that increased accumulation of the basic medicinally active substance is avoided.
- 5 2. Effervescent preparation according to Claim 1, characterized in that the accumulation ratio is less than 1:2.
3. Effervescent preparation according to either of Claims 1 to 2, characterized in that at least one substance from the group of pseudoephedrine, chlorphenamine, phenylephrine, clemastine and the physiologically acceptable salts thereof is present as basic medicinally
10 active substance.
4. Effervescent preparation according to any of Claims 1 to 3, characterized in that pseudoephedrine, pseudoephedrine hydrochloride or pseudoephedrine sulphate is present as basic medicinally active substance.
5. Effervescent preparation according to any of Claims 1 to 4, characterized in that one or
15 more further active ingredients are present.
6. Effervescent preparation according to Claim 5, characterized in that analgesics are present as one or more further active ingredients.
7. Effervescent preparation according to Claim 5, characterized in that at least one substance from the group of acetylsalicylic acid, paracetamol, ibuprofen, diclofenac, metamizole, celecoxib, rofecoxib and the physiologically acceptable salts thereof is present as further
20 active ingredient.
8. Effervescent preparation according to Claim 5, characterized in that acetylsalicylic acid in a dosage of from 250 to 500 mg, paracetamol in a dosage of from 250 to 500 mg, ibuprofen in a dosage of from 100 to 300 mg, naproxen in a dosage of from 250 to 500 mg
25 or mixtures of these substances in a total dosage of from 200 to 500 mg are present as further active ingredient.
9. Effervescent preparation according to Claim 4, characterized in that an effervescent composition, pseudoephedrine and at least one further active ingredient from the group of acetylsalicylic acid, paracetamol, naproxen, ibuprofen, dextromethorphan, ambroxol, acetylcystein and the physiological acceptable salts thereof are present.
30

25
24

10. Effervescent preparation according to Claim 4, characterized in that an effervescent composition, pseudoephedrine and at least one further active ingredient from the group of acetylsalicylic acid, paracetamol, naproxen, ibuprofen, dextromethorphan, ambroxol, acetylcystein, chlorphenamine and the physiological acceptable salts thereof are present.
- 5 11. Effervescent preparation according to Claim 10, characterized in that an effervescent composition, pseudoephedrine-HCl and acetylsalicylic acid and/or ibuprofen are present.
- 10 12. Effervescent preparation according to any of Claims 1 to 11, characterized in that sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium carbonate, potassium bicarbonate, calcium carbonate, calcium bicarbonate, magnesium carbonate, magnesium bicarbonate, magnesium hydroxycarbonate or a mixture of these substances is present as basic component of the effervescent composition.
13. Effervescent preparation according to any of Claims 1 to 12, characterized in that ascorbic acid, isoascorbic acid, tartaric acid, phosphoric acid, the acidic salts thereof or a mixture of these substances is present as acidic component of the effervescent composition.
- 15 14. Effervescent preparation according to any of Claims 1 to 13, characterized in that citric acid is present as acidic component, and exclusively alkaline earth metal carbonates or bicarbonates or mixtures thereof are present as basic component of the effervescent composition.
- 20 15. Effervescent preparation according to Claim 15, characterized in that citric acid is present as acidic component, and exclusively alkaline earth metal carbonates or bicarbonates or mixtures thereof are present as basic component of the effervescent composition, where the equivalent ratio between the equivalents of citric acid and the total of the equivalents of the alkaline earth metal carbonates and/or bicarbonates is not more than 2:1.
- 25 16. Effervescent preparation according to any of Claims 1 to 15, characterized in that citric acid is present as acidic component of the effervescent composition, and alkali metal carbonates and/or bicarbonates are present as basic component of the effervescent composition, where the equivalent ratio between the equivalents of citric acid and the total of the equivalents of the alkali metal carbonates and/or bicarbonates is not more than 1:3.
- 30 17. Effervescent preparation according to either of Claims 14 to 15, characterized in that pseudoephedrine-HCl, acetylsalicylic acid, citric acid and calcium carbonate are present.
18. Effervescent preparation according to any of Claims 1 to 12, characterized in that at least

one further active ingredient is an acid which partly or completely replaces the acidic component of the effervescent composition.

19. Effervescent preparation according to any of Claims 1 to 18, characterized in that the equivalent ratio between the total of the equivalents of the acidic and the total of the equivalents of the basic component is from 1:1 to 3:1.
20. Medicament comprising an effervescent preparation as defined in any of Claims 1 to 19, and at least one further excipient.
21. Medicament according to Claim 20 in the form of powder, granules, beads, pellets or tablets.
22. Use of an effervescent preparation as defined in any of Claims 1 to 19 for producing a medicament for the treatment of diseases.
23. Process for producing a medicament as defined in Claims 20 or 21, characterized in that the individual components are formulated and processed to powder, granules, beads, pellets or tablets.

Effervescent preparation of a basic medicinally active substance

Abstract

The present invention relates to an effervescent preparation comprising an effervescent composition, at least one basic medicinally active substance and, where appropriate, one or more further active ingredients, characterized in that alkalization of the urine and thus increased accumulation of the basic medicinally active substance is avoided, to medicaments comprising this effervescent preparation, to processes for the production thereof and to the use thereof.

28

27

PREPARADO EFERVESCENTE DE UNA SUSTANCIA BÁSICA
FARMACÉUTICAMENTE ACTIVA

La presente invención se refiere a un preparado efervescente, que
5 contiene, al menos, una sustancia básica farmacéuticamente activa,
caracterizado porque se evita una alcalinización de la orina y por tanto una
acumulación aumentada de la sustancia básica farmacéuticamente activa.

Los preparados efervescentes se conocen desde hace mucho y se
10 utilizan en forma de polvo, comprimidos o granulado efervescente.
Normalmente se trata de preparados de sustancia sólida, que contienen un par
de ácido y base, y que reaccionan al entrar en contacto con el agua
produciendo CO₂. (Documentos EP 0 474 040, EP 369 228, P.C. Schmidt, I.
Christin, *Die Pharmazie*, 1990, 45, 89-110). La formulación efervescente
15 produce una descomposición más rápida de la forma de presentación y dilución
de la sustancia activa y puede conseguir de esta forma una mejor y más rápida
disponibilidad biológica del fármaco que una formulación clásica en
comprimidos. Los preparados efervescentes son una forma de formulación, por
ejemplo, en principios activos con largo tiempo de resorción o con tendencia a
20 irritar la mucosa gástrica, que puede disminuir las citadas propiedades
desventajosas del principio activo. Por esto los preparados efervescentes
llegan a tener cada vez más popularidad.

Al aplicar las ventajas de un preparado efervescente a fármacos básicos
25 se detectó en un estudio (véase abajo: Estudio del comportamiento de

29
20

acumulación de pseudoefedrina), que en el caso de una aplicación múltiple de un preparado efervescente, que contiene, por ejemplo, pseudoefedrina como sustancia básica farmacéuticamente activa, utilizando una composición efervescente clásica, que contiene bicarbonato sódico como componente básico y ácido cítrico como componente ácido, se llega a tener una
5 acumulación de la sustancia básica farmacéuticamente activa en el paciente, que sobrepasa el comportamiento intrínseco de acumulación en formulaciones no efervescentes. Por esto, ya no se puede garantizar una terapia óptima y aumenta el riesgo de que se presenten efectos secundarios.

10

En condiciones fisiológicas los fármacos básicos se presentan en gran parte de forma ionizada y por tanto serán evacuados por vía renal lo suficientemente rápido. Dado que la utilización de formulaciones efervescentes clásicas, que contienen como base bicarbonatos o carbonatos de cationes
15 monovalentes como por ejemplo, sodio y como ácido el ácido cítrico, producen una alcalinización de la orina, los fármacos básicos se presentan en su mayoría en forma no ionizada. La semivida de eliminación aumenta y el principio activo básico se acumula en la circulación sistémica, lo que puede llevar a una valoración modificada entre utilidad y riesgo del fármaco clásico. En la
20 bibliografía se documenta la fuerte dependencia de la semivida de eliminación de principios activos básicos, por ejemplo, de la pseudoefedrina, a partir del valor de pH de la orina (I. Kanfer *et al. Pharmacotherapy* 1993, 13, Pág. 116 – 128).

30
25

El objetivo de la invención está en encontrar una formulación efervescente para principios activos básicos que impida una alcalinización de la orina y por consiguiente una acumulación de la sustancia básica, garantizando una terapia óptima pudiendo disminuir el riesgo de efectos secundarios.

5

Sorprendentemente se ha detectado que, gracias al preparado efervescente de la invención, se evita una alcalinización de la orina y por tanto una acumulación aumentada de la sustancia básica farmacéuticamente activa, que sobrepasa ampliamente el comportamiento intrínseco de acumulación en
10 formulaciones sin efervescencia.

El objeto de la presente invención consiste en un preparado efervescente que contiene una composición efervescente, al menos una sustancia básica farmacéuticamente activa y en caso necesario una o varias
15 otras sustancias, caracterizado porque evita una acumulación aumentada de la sustancia básica farmacéuticamente activa.

Dentro del marco de la invención las sustancias básicas farmacéuticamente activas poseen un nitrógeno básico primario, secundario o
20 terciario que se puede protonar, como por ejemplo, pseudoefedrina, clorofenamina, fenilefrina, difenhidramina, clemastina, bromofenamina, hidroxicina, tripelenamina, pirilamina, mequitazina, prometacina, ciproheptadina, doxilamina, dexclorfenamina, epinefrina, fenamina, trimepracina, ciclicina, meclicina, hidroxicina y azatadina así como sus sales
25 fisiológicamente inocuas. Se prefieren pseudoefedrina, clorofenamina,

31
30

fenilefrina y clemastina así como sus sales fisiológicamente inocuas. Se prefieren especialmente pseudoefedrina y sus sales fisiológicamente inocuas como, por ejemplo, clorhidrato de pseudoefedrina y sulfato de pseudoefedrina. La invención también se refiere a mezclas de las citadas sustancias.

5

La sustancia básica farmacéuticamente activa se aplica en cantidades terapéuticamente eficaces. Se prefieren clorhidrato de pseudoefedrina y sulfato de pseudoefedrina en una dosificación de 10 mg a 100 mg, especialmente se prefiere en una dosificación de 20 mg a 70 mg.

10

El preparado efervescente contiene opcionalmente uno o varios otros principios activos como, por ejemplo, analgéticos, antibióticos, antihistamínicos, antidepresivos, antidiabéticos, antihipertensivos, anticoagulantes, reductores de lípidos, antineoplásicos, sustancias antivíricas, sustancias antiinflamatorias, antitusígenos, expectorantes, relajantes musculares, anticonvulsivos, antidiarreicos, antiasmáticos y antidiuréticos. Se mencionan preferiblemente los analgésicos.

A los analgésicos pertenecen, por ejemplo, el ácido acetilsalicílico, paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, propifenazona, metamizol e inhibidores de la COX-2 como, por ejemplo, celecoxib y rofecoxib. Los antibióticos representativos son, por ejemplo, antibióticos de beta-lactama, cloranfenicol, neomicina, tetraciclina, cefalosporina, eritromicina, ciprofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino y enrofloxacino. Los antihistamínicos representativos son, por ejemplo, fexofenadina, dimetindeno, ácido

cromoglicina, cetirizina, loratadina, perilamina, clorfenamina, tetrahidrozolina y anatzolina. Los antidepresivos representativos son, por ejemplo, amitriptilina, fluoxetina, doxepina, maprotilina e imipramina. Los antidiabéticos representativos son, por ejemplo, acarbosa, cloropropamida, glibenclamida y 5 tolbutamida. Los antihipertensivos representativos son, por ejemplo, amlodipina, nifedipina, felodipina, enalapril, ramipril, captopril, cilazapril, trandolapril, fosinopril, quinapril, moexipril, lisinopril y perindopril, losartán, candesartán, irbesartán y telmisartán. Los anticoagulantes representativos son, por ejemplo, bishidroxicumarina y warfarina. Los reductores de lípidos 10 representativos son, por ejemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, itavastatina, pitavastatina, rosuvastatina y cerivastatina. Los antineoplásicos representativos son, por ejemplo, adriamicina, fluorouracilo y metotrexato. Una sustancia antivírica representativa es, por ejemplo, aciclovir. Las sustancias antiinflamatorias representativas son, 15 por ejemplo, cortisona, hidrocortisona, betametasona, dexametasona y prednisolona. Los antitusígenos representativos son, por ejemplo, codeína, dihidrocodeína, dextrometorfano y clobutanol. Los expectorantes representativos son, por ejemplo, ambroxol, acetilcisteína, bromhexina y carbocisteína. Los relajantes musculares representativos son, por ejemplo, 20 diazepam, dantroleno, ciclobenzaprina y metocarbamol. Los anticonvulsivos representativos son, por ejemplo, difenilhidantoína y barbitúricos. Los antidiarreicos representativos son, por ejemplo, loperamida y difenoxilato. Los antihistamínicos representativos son, por ejemplo, teofilina, beclometasona y epinefrina. Los diuréticos representativos son, por ejemplo, clortalidona, 25 indapamida, bendroflumetiazida, metolazona, ciclopentiazida, politiazida,

mefrusida, ximapida, clorotiazida y hidroclorotiazida. Entre los ejemplos relacionados también se incluyen también mezclas de los principios activos mencionados.

- 5 Se menciona preferiblemente como otras sustancias, por ejemplo, el ácido acetilsalicílico, el paracetamol, el ibuprofeno, el diclofenaco, el metamizol y los inhibidores de la COX-2 como, por ejemplo, celecoxib y rofecoxib y sus sales fisiológicamente inocuas. Se prefieren especialmente el ácido acetilsalicílico, el ibuprofeno, el paracetamol, el naproxeno y sus sales
- 10 fisiológicamente inocuas. La invención abarca también mezclas de los principios activos mencionados.

- La o las otras sustancias activas contenidas opcionalmente se aplicarán en cantidades terapéuticamente eficaces. Se prefieren dosificaciones de 0,5 a
- 15 5 mmol. Se prefieren especialmente dosificaciones de 0,8 a 3 mmol.

- Se prefiere el ácido acetilsalicílico en una dosificación de 100 a 1000 mg, el paracetamol en una dosificación de 100 a 1000 mg, el ibuprofeno en una dosificación de 100 a 1000 mg, el naproxeno en una dosificación de 100 a 1000
- 20 mg o mezclas de estos principios activos en una dosificación total de 100 a 1000 mg.

- Se prefiere especialmente el ácido acetilsalicílico en una dosificación de 250 a 500 mg, el paracetamol en una dosificación de 250 a 500 mg, el
- 25 ibuprofeno en una dosificación de 100 a 300 mg, el naproxeno en una

dosificación de 250 a 500 mg o mezclas de estos principios activos en una dosificación total de 200 a 500 mg.

Se prefiere un preparado efervescente, caracterizado porque contiene
5 una composición efervescente, pseudoefedrina y uno o varios analgésicos como, por ejemplo, ácido acetilsalicílico, paracetamol, naproxeno e ibuprofeno y/o uno o varios antitusígenos como, por ejemplo, dextrometorfano y/o uno o varios expectorantes como, por ejemplo, ambroxol y acetilcisteína, evitando una alcalinización de la orina y por tanto una acumulación aumentada de la
10 sustancia básica farmacéuticamente activa. Opcionalmente se pueden agregar antihistamínicos como, por ejemplo, clorfeniramina. Las sustancias pueden estar presentes también en forma de sus sales fisiológicamente inocuas.

Se prefiere especialmente un preparado efervescente esá caracterizado
15 porque contiene una composición efervescente, pseudoefedrina y uno o varios principios activos del grupo del ácido acetilsalicílico, el paracetamol y el ibuprofeno, evitando una alcalinización de la orina y por tanto una acumulación aumentada de la sustancia básica farmacéuticamente activa y que las sustancias pueden estar presentes también en forma de sus sales
20 fisiológicamente inocuas.

La composición efervescente reacciona al entrar en contacto con el agua o saliva produciendo CO₂ y consta al menos de un componente básico y de al menos un componente ácido.

35
34

Como componentes básicos de la composición efervescente se mencionan los carbonatos. Dentro del marco de la invención, se entiende como carbonatos a los carbonatos, los sesquicarbonatos y los hidrogenocarbonatos. Se prefieren el carbonato amónico, el bicarbonato amónico y los carbonatos y bicarbonatos alcalinos y alcalinotérreos como, por ejemplo, el carbonato 5 sódico, el bicarbonato de sodio, el carbonato de potasio, el bicarbonato de potasio, el carbonato de calcio, el bicarbonato de calcio, el carbonato de magnesio y calcio, el carbonato de magnesio, el bicarbonato de magnesio y el hidroxicarbonato de magnesio. Se prefieren especialmente el carbonato de 10 sodio, el bicarbonato de sodio, el carbonato de potasio, el bicarbonato de potasio, el carbonato de calcio, el bicarbonato de calcio, el carbonato de magnesio, el bicarbonato de magnesio y el hidroxicarbonato de magnesio. También es posible utilizar mezclas de los citados componentes básicos. El o los componentes básicos del preparado efervescente se aplican en una 15 dosificación total de 1 a 20 mmol, preferiblemente en una dosificación total de 2 a 15 mmol, con especial preferencia en una dosificación total de 2 a 10 mmol.

El componente ácido puede poseer más de una constante de disociación, es decir, más constantes que un grupo funcional de un ácido. El 20 componente ácido puede ser un ácido orgánico o inorgánico en forma de su anhídrido, su ácido libre o sal libre, en el cual, en el caso de varios grupos funcionales de ácido, una parte de los protones puede ser intercambiada por uno o varios cationes. Como componente ácido se mencionan, por ejemplo, el ácido tartárico, el ácido succínico, el ácido málico, el ácido malónico, el ácido 25 maleico, el ácido fumárico, el ácido adípico, el ácido succínico, el ácido láctico,

el ácido glicólico, el ácido alfa-hidroxicarboxílico, el ácido ascórbico, el ácido isoascórbico, el ácido glutámico, aminoácidos, el ácido fosfórico, el ácido difosfórico, el ácido trifosfórico, el ácido metafosfórico, el ácido pirofosfórico, los ácidos polifosfóricos, el ácido sulfúrico, el ácido disulfúrico y sus sales como, por ejemplo, hidrógenotartrato potásico, hidrógenofosfato sódico y otros ácidos fisiológicamente inocuos. Se prefiere especialmente el ácido ascórbico, el ácido isoascórbico, el ácido tartárico, el ácido fosfórico y sus sales. También es posible utilizar mezclas de los componentes citados.

10 El o los componentes de la composición efervescente se utilizan en una dosificación total de 1 a 20 mmol, preferiblemente en una dosificación total de 2 a 15 mmol.

El empleo de ácido cítrico como componente ácido es posible cuando el componente básico de la composición efervescente está constituido exclusivamente de carbonato y/o hidrogenocarbonato alcalinotérreos como, por ejemplo, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato de calcio, carbonato de magnesio, hidrógeno carbonato de magnesio y hidroxicarbonato de magnesio o mezclas de éstos. Se prefiere una composición efervescente que contiene ácido cítrico como componente ácido y carbonato de calcio como componente básico. La relación equivalente entre los equivalentes del ácido cítrico y la suma a partir de los equivalentes de los carbonatos y/o hidrogenocarbonatos alcalinotérreos asciende como máximo a 2:1, preferiblemente como máximo a 1:1.

25

El empleo de ácido cítrico y carbonatos y/o hidrógenocarbonatos alcalinos es posible, cuando la relación equivalente entre los equivalentes del ácido cítrico y la suma de los equivalentes de los carbonatos carbonatos y/o hidrógenocarbonatos alcalinos asciende como máximo a 1:3, preferiblemente como máximo a 1:4, se prefiere especialmente como máximo a 1:5.

Si el/los otros principios activos contenidos opcionalmente es/son un ácido, entonces la o las sustancias ácidas como, por ejemplo, el ácido acetilsalicílico, el paracetamol y el ibuprofeno pueden suplementar parcial o completamente al componente ácido en la composición efervescente.

Igualmente se prefiere como composición efervescente una combinación de al menos un componente ácido y al menos un componente básico, siendo la relación equivalente entre la suma de los equivalentes de los componentes ácidos y la suma de los equivalentes de los componentes básicos 1:1 a 3:1, preferiblemente 1:1 a 2,5:1 y se prefiere especialmente 1:1 a 1,5:1.

Se prefiere también una composición efervescente, caracterizada porque una composición efervescente que contienen ácido cítrico y carbonato de calcio, contiene pseudoefedrina y uno o más otros principios activos del grupo del ácido acetilsalicílico, paracetamol y ibuprofeno, evitando una alcalinización de la orina y por consiguiente una acumulación aumentada de la sustancia básica farmacéuticamente activa y los componentes pueden estar presentes también en forma de sus sales fisiológicamente inocuas.

38
3

Otro objeto de la invención es un fármaco que contiene el preparado efervescente de la invención y al menos otra sustancia auxiliar.

Las sustancias auxiliares farmacéuticas, como las conoce el experto, también están descritos, por ejemplo, en el siguiente manual: "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Wade, A.& Weller, P.J., American Pharmaceutical Association, Washington, 2ª edición 1994.

Como otras sustancias auxiliares se mencionan, por ejemplo, aglutinantes, lubricantes, aromatizantes, humectantes, edulcorantes, antiespumantes, diluyentes, colorantes y estabilizadores.

Como aglutinantes se mencionan, por ejemplo, el glicol, los polietilenglicoles, la dextrosa, la sacarosa, el azúcar, el almidón, el azúcar invertido, el manitol, la celulosa, la metilcelulosa y sus derivados.

Como lubricantes se mencionan, por ejemplo, el estearato de magnesio, el ácido esteárico, el talco, la parafina, el aceite de ricino hidrogenado, el polietilenglicol, el ácido fumárico, el ácido adípico, el benzoato sódico, el estearilfumarato sódico y sus sales. Se prefiere, por ejemplo, los sales de sodio, potasio, amonio, calcio y magnesio del ácido fumárico y del ácido adípico.

Como aromatizantes se mencionan, por ejemplo, aromatizantes sintéticos y naturales adecuados para alimentos. Se prefiere, por ejemplo,

30

aroma de naranja, aroma de lima, polvo concentrado de naranja, esencia de eucalipto, esencia de menta, vainilla y aroma de limón. Se prefiere especialmente, por ejemplo, el aroma de naranja, el aroma de lima y el concentrado en polvo de naranja.

5

Como humectantes se mencionan, por ejemplo, el dioctilsulfosuccinato de sodio y laurilsulfato sódico.

Como edulcorantes se mencionan, por ejemplo, la sacarina sódica, el 10 ciclamato, el azúcar invertido y el aspartamo.

Como antiespumante se menciona, por ejemplo, el aceite de silicona.

Como diluyente se menciona, por ejemplo, el almidón y la celulosa.

15

Como colorantes se mencionan, por ejemplo, el dióxido de titanio, el polvo de remolacha, el betacaroteno y todos los colorantes apropiados para alimentos.

20 Como estabilizadores se mencionan, por ejemplo, el alcohol polivinílico, la polivinilpirrolidona, el polietilenglicol y sus derivados.

En el marco de la invención, las sales fisiológicamente inocuas pueden ser sales de adición de ácido de los compuestos con ácidos minerales, ácidos 25 carboxílicos o ácidos sulfónicos. Se prefieren especialmente, por ejemplo, sales

40
15

con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico o

5 ácido benzoico.

Sin embargo, como sales también pueden nombrarse sales con bases usuales como, por ejemplo, sales de metales alcalinos (por ejemplo sales sódicas o potásicas), sales alcalinotérreas (por ejemplo sales de calcio o de

10 magnesio) o sales de amonio, derivadas de amoníaco o aminas orgánicas como, por ejemplo, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, procaína, dibencilamina, n-metilmorfolina, dihidroabietilamina, 1-efenamina o metilpiperidina.

15 Otro objeto de la invención consiste en la aplicación del preparado efervescente para el tratamiento de enfermedades. Dependiendo de los principios activos contenidos en el preparado efervescente, la aplicación del preparado efervescente se prefiere para el tratamiento de infecciones gripales, infecciones bacterianas, fiebre, resfriados, tos, catarrros o alergias.

20

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la producción del preparado efervescente de la invención, caracterizado porque, los componentes del preparado efervescente se formulan en una forma de fármaco usual en el campo de los preparados de fármacos. Preferiblemente se

25 mencionan polvos, granulados, perlas, gránulos o comprimidos. Se prefieren

41
40

especialmente los polvos, los granulados y los comprimidos. Para la producción de fármacos según la invención se emplean conocidos procedimientos apropiados.

- 5 La presente invención también incluye todas las combinaciones de los campos preferidos.

Prueba para determinar el comportamiento de acumulación:

- 10 Para analizar el comportamiento de acumulación de una sustancia básica farmacéuticamente activa en preparados efervescentes se administra la sustancia básica farmacéuticamente activa en una misma cantidad efectiva terapéuticamente respectivamente en los siguientes preparados: Preparado A como preparado efervescente a analizar, preparado B como preparado no
- 15 efervescente y preparado C como preparado efervescente estándar, no conteniendo el preparado B ningún componente efervescente y conteniendo el preparado C sólo una composición efervescente habitual, constituida exclusivamente por 600 mg de bicarbonato sódico y 1000 mg de ácido cítrico. Cada una de las tres composiciones se administraron simultáneamente durante
- 20 5 días seguidos, dependiendo de la cantidad de dosificación al día de la sustancia básica farmacéuticamente activa mencionada y correspondiente a la dosificación de esta sustancia de uso habitual. Después de 5 días se determinaron las correspondientes concentraciones plasmática de A, B y C de la sustancia básica farmacéuticamente activa. La concentración plasmática de
- 25 B reflejó el comportamiento intrínseco de acumulación de la sustancia básica

42
241

farmacéuticamente activa. Si la diferencia entre la concentración plasmática de A y la concentración plasmática de B en una proporción de acumulación de más de 1:2, preferiblemente de más de 1:3, especialmente preferible de 1:4 respecto a la diferencia entre la concentración plasmática de C y la
5 concentración plasmática de B, aparece una acumulación aumentada de la sustancia básica farmacéuticamente activa. La proporción de acumulación es igual a la diferencia entre la concentración plasmática de A y la concentración plasmática de B dividida entre la diferencia entre la concentración plasmática de C y la concentración plasmática de B.

10 Se prefiere una preparación efervescente que contenga una sal efervescente, al menos una sustancia básica farmacéuticamente activa y opcionalmente uno o más principios activos adicionales, caracterizada porque la proporción de acumulación es menor de 1:2, preferiblemente menor de 1:3, especialmente preferido menor de 1:4.

15

Estudio del comportamiento de acumulación de la pseudoefedrina

Se analizó el comportamiento de acumulación de la pseudoefedrina como sustancia básica farmacéuticamente activa en dos composiciones diferentes. La composición 1 contenía 60 mg de pseudoefedrina HCl, 500 mg de
20 acetaminofeno y 1 comprimido de Alka-Seltzer® Cold & Cough ANC 6 (que contenía 600 mg de ácido cítrico y 1000 mg de hidrogenocarbonato sódico) y la composición 2 contenía 20 ml de la medicación líquida descongestionante nasal para niños Sudafed® (correspondiente a 60 mg de pseudoefedrina HCl). Cada 6 horas se disolvieron las dos composiciones, cada una en 120 ml de
25 agua, en 17 dosificaciones únicas consecutivas y en 2 minutos se les

43
42

administró a 32 personas objeto de pruebas, de modo que del primer al cuarto día se administraron cada vez 4 dosificaciones y al quinto día 1 dosificación. La concentración plasmática de pseudoefedrina se midió 12 horas después de la última dosificación y aumentó en el grupo de personas objeto de pruebas a los
5 que se les había administrado la composición 1, 236,9 ng/ml de media y en el grupo de personas objeto de pruebas, a los que se administró la composición 2, 120,23 ng/ml de media. La concentración plasmática demostró una acumulación aumentada de pseudoefedrina.

10 **Ejemplos de formas de realización**

Ejemplo 1:

Comprimido efervescente que contiene:

- | | | |
|----|---------------------------|-------------|
| | 1. Ácido acetilsalicílico | 500 mg ✓ |
| 15 | 2. Pseudoefedrina HCl | 30 mg ✓ |
| | 3. Ácido cítrico | 1000 mg ✓ 2 |
| | 4. Carbonato cálcico | 555 mg ✓ 1 |
| | 5. Manitol | 803 mg |
| | 6. Sorbitol | 100 mg |
| 20 | 7. Povidona (K30) | 0,5 mg |
| | 8. Laurilsulfato sódico | 0,5 mg |

Ejemplo 2:

Comprimido efervescente que contiene:

- | | | |
|----|---------------------------|--------|
| 25 | 1. Ácido acetilsalicílico | 500 mg |
|----|---------------------------|--------|

43
44
D

- | | | |
|---|-------------------------|--------|
| | 2. Pseudoefedrina HCl | 30 mg |
| | 3. Ácido ascórbico | 200 mg |
| | 4. Ácido cítrico | 800 mg |
| | 5. Carbonato cálcico | 555 mg |
| 5 | 6. Manitol | 803 mg |
| | 7. Sorbitol | 100 mg |
| | 8. Povidona (K30) | 0,5 mg |
| | 9. Laurilsulfato sódico | 0,5 mg |

10 **Ejemplo 3:**

Granulado efervescente que contiene:

- | | | | |
|----|------------------------------|----------|-------------|
| | 1. Ácido acetilsalicílico | 500 mg | |
| | 2. Pseudoefedrina HCl | 30 mg | |
| | 3. Sacarosa | 5.120 mg | |
| 15 | 4. Ácido ascórbico | 30 mg | |
| | 5. Ácido tartárico | 750 mg | — Ac. entr. |
| | 6. Hidrogenocarbonato sódico | 690 mg | |
| | 7. Carbonato sódico | 150 mg | — |
| | 8. Premezcla Clarity | 2 mg | |
| 20 | 9. Aroma a naranja | 30 mg | |

Ejemplo 4:

Comprimido efervescente que contiene:

- | | | |
|----|---------------------------|--------|
| | 1. Ácido acetilsalicílico | 500 mg |
| 25 | 2. Pseudoefedrina HCl | 30 mg |

48
44

18

- 3. Ácido ascórbico 240 mg — 2
- 4. Hidrogenofosfato sódico 900 mg
- 5. Hidrogenocarbonato sódico 450 mg
- 6. Carbonato sódico 100 mg — 1

5

Ejemplo 5:

Granulado efervescente que contiene:

- 1. Ibuprofeno 200 mg —
- 2. Pseudoefedrina HCl 30 mg —
- 10 3. Ácido cítrico 400 mg — 2
- 4. Carbonato cálcico 200 mg — 1
- 5. Aspartamo 13 mg
- 6. Aroma a naranja 100 mg
- 7. Aroma a lima 20 mg
- 15 8. Naranja Optarom* 200 mg

*Base de limonada para optimizar el sabor

Ejemplo 6:

Comprimido efervescente que contiene:

- 20 1. Ácido acetilsalicílico 250 mg
- 2. Paracetamol 250 mg
- 3. Sulfato de pseudoefedrina 30 mg
- 4. Ácido cítrico 800 mg — 2
- 5. Carbonato cálcico 400 mg — 1

25

45
45

Ejemplo 7:

Granulado efervescente que contiene:

- 1. Ácido acetilsalicílico 500 mg
- 2. Pseudoefedrina HCl 30 mg
- 5 3. Ácido cítrico 180 mg —
- 4. Dihidrogenofosfato sódico 900 mg
- 5. Hidrogenocarbonato sódico 450 mg
- 6. Carbonato sódico 100 mg

10 **Ejemplo 8:**

Comprimido efervescente que contiene:

- 1. Ácido acetilsalicílico 500 mg
- 2. Pseudoefedrina HCl 30 mg —
- 3. Carbonato sódico 280 mg

15

Ejemplo 9:

Comprimido efervescente que contiene:

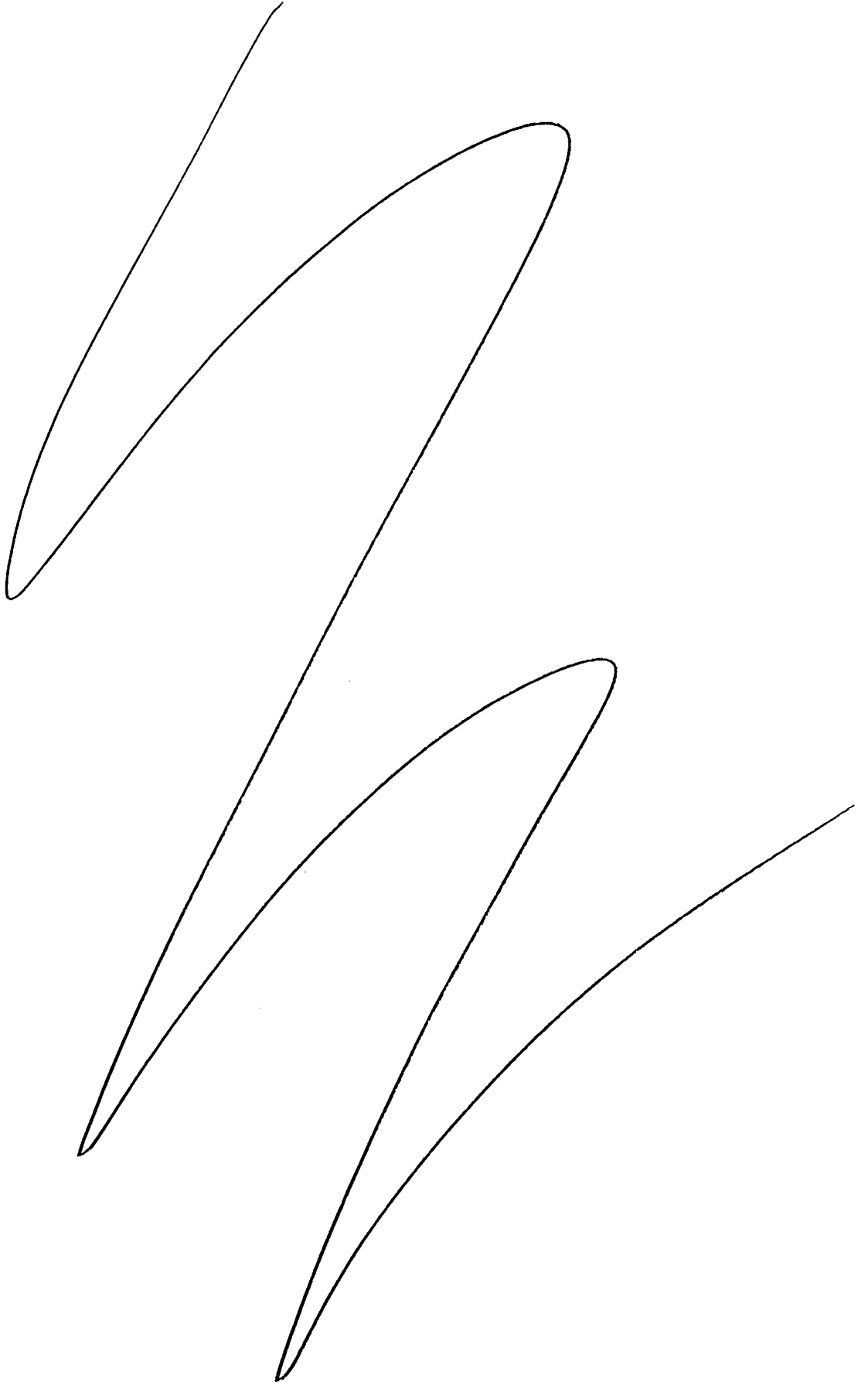
- 1. Pseudoefedrina HCl 30 mg
- 2. Ácido cítrico 2882 mg 4 Rev 143
- 20 3. Carbonato cálcico 750 mg 1

Ejemplo 10:

Comprimido efervescente que contiene:

- 1. Pseudoefedrina HCl 30 mg
- 25 2. Ácido ascórbico 1321 mg 2

3. Hidrogenocarbonato sódico 630 mg 1.



REIVINDICACIONES

1. Preparación efervescente que contiene al menos una sustancia básica farmacéuticamente activa, caracterizada porque, evita una acumulación aumentada de la sustancia básica farmacéuticamente activa.
2. Preparación efervescente según la reivindicación 1, caracterizada porque, el comportamiento de acumulación es menor de 1:2.
3. Preparación efervescente según una de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada porque contiene como sustancia básica farmacéuticamente activa al menos una sustancia del grupo de la pseudoefedrina, la clorfenamina, la fenilefrina, la clemastina y sus sales fisiológicamente inocuas.
4. Preparación efervescente según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque, contiene como sustancia básica farmacéuticamente activa pseudoefedrina, clorhidrato de pseudoefedrina o sulfato de pseudoefedrina.
5. Preparación efervescente según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque, contiene uno o más principios activos adicionales.

48

40

6. Preparación efervescente según la reivindicación 5, caracterizada porque contiene analgésicos como uno o más principios activos adicionales.
- 5 7. Preparación efervescente según la reivindicación 5, caracterizada porque, como principio activo adicional contiene al menos una sustancia del grupo del ácido acetilsalicílico, el paracetamol, el ibuprofeno, el diclofenaco, el metamizol, el celecoxib, el rofecoxib y sus sales fisiológicamente inocuas.
- 10 8. Preparación efervescente según la reivindicación 5, caracterizada porque, como principio activo adicional contiene el ácido acetilsalicílico en una dosificación de 250 a 500 mg, paracetamol en una dosificación de 250 a 500 mg, ibuprofeno en una dosificación de 100 a 300 mg, naproxeno en una dosificación de 250 bis 500 mg o las mezclas de las sustancias en una dosificación total de 200 a 500 mg.
- 15 9. Preparación efervescente según la reivindicación 4, caracterizada porque contiene una sal efervescente, pseudoefedrina y al menos un principio activo adicional del grupo del ácido acetilsalicílico, paracetamol, naproxeno, ibuprofeno, dextrometorfano, ambroxol, acetilcisteína y sus sales fisiológicamente inocuas.
- 20 10. Preparación efervescente según la reivindicación 4, caracterizada porque contiene una sal efervescente, pseudoefedrina y al menos un
- 25

50

49

principio activo adicional del grupo del ácido acetilsalicílico, paracetamol, naproxeno, ibuprofeno, dextrometorfano, ambroxol, acetilcisteína, clorfenamina y sus sales fisiológicamente inocuas.

5 11. Preparación efervescente según la reivindicación 10, caracterizada porque contiene una sal efervescente, pseudoefedrina-HCl y ácido acetilsalicílico y/o ibuprofeno.

10 12. Preparación efervescente según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque como componente básico de la sal efervescente contiene carbonato sódico, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato de calcio, carbonato de magnesio, hidroxicarbonato de magnesio o una mezcla de estas sustancias.

15 13. Preparación efervescente según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque, como componente ácido de la sal efervescente contiene ácido ascórbico, ácido isoascórbico, ácido tartárico, ácido fosfórico, sus sales ácidas o una mezcla de estas sustancias.

20 14. Preparación efervescente según una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque contiene ácido cítrico como componente ácido y exclusivamente carbonato o hidrogenocarbonato alcalinotérreos o mezclas de los mismos como componente básico de la sal efervescente.

25

51
50

15. Preparación efervescente según la reivindicación 15, caracterizada porque, contiene ácido cítrico como componente ácido y exclusivamente carbonato o hidrogenocarbonato alcalinotérreos o mezclas de los mismos como componente básico de la sal efervescente, ascendiendo la relación equivalente entre los equivalentes del ácido cítrico y la suma de los equivalentes de los carbonatos y/o hidrogenocarbonatos alcalinotérreos como máximo a 2:1. ✓
16. Preparación efervescente según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizada porque, contiene ácido cítrico como componente ácido y carbonato o hidrogenocarbonato alcalinos como componente básico de la sal efervescente, ascendiendo la relación equivalente entre los equivalentes del ácido cítrico y la suma de los equivalentes de los carbonatos y/o hidrogenocarbonatos alcalinos como máximo a 1:3.
17. Preparación efervescente según una de las reivindicaciones 14 a 15, caracterizada porque contiene pseudoefedrina-HCl, ácido acetilsalicílico, ácido cítrico y carbonato cálcico. }
18. Preparación efervescente según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque al menos un principio activo adicional es un ácido, que sustituye de forma parcial o completa al componente ácido de la sal efervescente.

19. Preparación efervescente según una de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada porque la relación equivalente entre la suma de los ácidos y la suma de los equivalentes de los componentes básicos asciende de 1:1 a 3:1.

5

20. Fármaco, que contiene una preparación efervescente, como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 19, y al menos una sustancia auxiliar adicional.

10

21. Fármaco según la reivindicación 20 en forma de polvo, granulado, perlas, píldoras o comprimidos.

X

15

22. Uso de una preparación efervescente, como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 19, para la preparación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades.

23. Procedimiento de preparación de un fármaco, como se ha definido en las reivindicaciones 20 ó 21, caracterizado porque los componentes se formulan por separado y se transforman en polvos, granulados, perlas, píldoras o comprimidos.

20

S3
52

**Preparación efervescente de una sustancia básica farmacéuticamente
activa**

RESUMEN

5 El objeto de la presente invención es una preparación efervescente que
contiene una sal efervescente, al menos una sustancia básica
farmacéuticamente activa y opcionalmente uno o más principios activos
adicionales, caracterizada porque evita la alcalinización de la orina y con ello
una acumulación aumentada de la sustancia básica farmacéuticamente activa,
10 un fármaco que contiene esta preparación efervescente, procedimientos para
su preparación y su uso.

15

20

25 WPC14033 / ID.227

PCT-ANTRAG

Original (für EINREICHUNG)

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-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.158)
0-5	Antragssuchen 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	BHC031096-WO
I	Bezeichnung der Erfindung	BRAUSEZUBEREITUNG EINER BASISCHEN ARZNEILICH WIRKSAMEN SUBSTANZ
II	Anmelder	
II-1	Diese Person ist	nur Anmelder
II-2	Anmelder für	Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von, US
II-4	Name	BAYER HEALTHCARE AG
II-5	Anschrift	51368 Leverkusen Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
II-8	Telefonnr.	02143066484
II-9	Telefaxnr.	02143053482
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)	WIEHL, Wolfgang
III-1-5	Anschrift	Rembrandtstr. 11 50999 Köln 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)	LOOSE, Irene
III-2-5	Anschrift	Weissenstein 88a 40764 Langenfeld 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)	BÜLLESBACH, Ralf
III-3-5	Anschrift	6 Yorkshire Drive Hachettstown, New Jersey 07840 Vereinigte Staaten
III-3-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-3-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	US
III-4	Anmelder und/oder Erfinder	
III-4-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-4-2	Anmelder für	Nur US
III-4-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	REHN, Dieter
III-4-5	Anschrift	Hermann-von-Helmholtz-Str. 24 51373 Leverkusen Peter-Merian-Str. 84 Deutschland 4052 Basel Schweiz
III-4-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-4-7	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 HEALTHCARE AG
IV-1-2	Anschrift	Law and Patents, Patents and Licensing 51368 Leverkusen Deutschland
IV-1-3	Telefonnr.	02143071166
IV-1-4	Telefaxnr.	02143053482

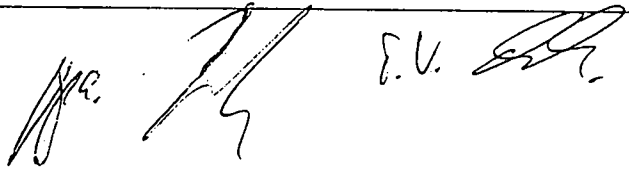
PCT-ANTRAG

Original (für EINREICHUNG)

V	BESTIMMUNGEN		
V-1	Die Einreichung dieses Antrags umfaßt gemäß Regel 4.9 Absatz a die Bestimmung aller Vertragsstaaten, für die der PCT am internationalen Anmeldedatum verbindlich ist, und, insoweit verfügbar, für jede Art von Schutzrecht und sowohl für ein regionales als auch für ein nationales Patent.		
VI-1	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht		
VI-1-1	Anmeldedatum	19. Dezember 2003 (19.12.2003)	
VI-1-2	Nummer	10359790.5	
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	-	
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 Neuheitsschädlichkeit	-	
IX	Kontrolliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-1	Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	4	✓
IX-2	Beschreibung	12	-
IX-3	Ansprüche	3	-
IX-4	Zusammenfassung	1	✓
IX-5	Zeichnung(en)	0	-
IX-7	INSGESAMT	20	

PCT-ANTRAG

Original (für EINREICHUNG)

	Beigefügte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigefügt	Elektronische Datei(en) beigefügt
IX-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓	-
IX-9	Original einer gesonderten Vollmacht	✓	-
IX-13	Prioritätsbeleg(e)	Unterlage(n) VI-1	-
IX-17	PCT-SAFE Datenträger	-	✓
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 (FAMILIENNAME, Vorname)	BAYER HEALTHCARE AG	
X-1-2	Name der unterzeichnenden Person	ppa. Dr. Dikter Linkenheil i. V. Dr. Karsten Schmidt	
X-1-3	Eigenschaft		

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	
------	---	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC I/EP2004/013886

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/00 A61K31/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95/03785 A (WARNER-LAMBERT COMPANY) 9 February 1995 (1995-02-09) page 6 - page 12; claims 1-28 -----	1,3,12, 14,19-23
X	CA 2 084 028 A1 (MILES INC) 28 May 1993 (1993-05-28) page 3, line 7 - line 16; claims 1-4 -----	1-23
X	EP 0 418 564 A (BAYER AG) 27 March 1991 (1991-03-27) page 3, line 15 - line 19; claims 1-8 -----	1-23
X	US 4 613 497 A (CHAVKIN ET AL) 23 September 1986 (1986-09-23) claims 1-15 ----- -/--	1,20,22, 23

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 May 2005

Date of mailing of the international search report

24/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040 Telex 31 651 200 01

Authorized officer

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 05, 14 September 2000 (2000-09-14) & JP 2000 063269 A (TAIHO YAKUHHIN KOGYO KK), 29 February 2000 (2000-02-29) abstract -----	1, 20, 22, 23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/013886

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9503785	A	09-02-1995	AU 7407194 A WO 9503785 A1	28-02-1995 09-02-1995
CA 2084028	A1	28-05-1993	NONE	
EP 0418564	A	27-03-1991	CA 2021548 A1 EP 0418564 A1 JP 3163016 A	02-03-1991 27-03-1991 15-07-1991
US 4613497	A	23-09-1986	CA 1238274 A1 EP 0153836 A2 JP 60222427 A	21-06-1988 04-09-1985 07-11-1985
JP 2000063269	A	29-02-2000	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC1/EP2004/013886

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

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

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

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 95/03785 A (WARNER-LAMBERT COMPANY) 9. Februar 1995 (1995-02-09) Seite 6 - Seite 12; Ansprüche 1-28	1, 3, 12, 14, 19-23
X	CA 2 084 028 A1 (MILES INC) ✓ 28. Mai 1993 (1993-05-28) Seite 3, Zeile 7 - Zeile 16; Ansprüche 1-4	1-23
X	EP 0 418 564 A (BAYER AG) ✓ 27. März 1991 (1991-03-27) Seite 3, Zeile 15 - Zeile 19; Ansprüche 1-8	1-23
X	US 4 613 497 A (CHAVKIN ET AL) 23. September 1986 (1986-09-23) Ansprüche 1-15 ----- -/-	1, 20, 22, 23

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. Mai 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

24/05/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 600 01

Bevollmächtigter Bediensteter

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 2000, Nr. 05, 14. September 2000 (2000-09-14) & JP 2000 063269 A (TAIHO YAKUHI KOGYO KK), 29. Februar 2000 (2000-02-29) Zusammenfassung -----	1, 20, 22, 23

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/013886

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9503785 A	09-02-1995	AU 7407194 A WO 9503785 A1	28-02-1995 09-02-1995
CA 2084028 A1	28-05-1993	KEINE	
EP 0418564 A	27-03-1991	CA 2021548 A1 EP 0418564 A1 JP 3163016 A	02-03-1991 27-03-1991 15-07-1991
US 4613497 A	23-09-1986	CA 1238274 A1 EP 0153836 A2 JP 60222427 A	21-06-1988 04-09-1985 07-11-1985
JP 2000063269 A	29-02-2000	KEINE	

63
61

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-059319- -00000-0000
Fec: 2006-06-16 10:01:04 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Eve: 370 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folio: 63

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 42,204
CHA : JUNIO 5 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55274899	05/06/2006	46,343,000.00

***** CONCEPTO *****

NT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

06 14033-841026-3

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable _____

Fecha 11 6 JUN. 2006

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