

Q f



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-112001

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

PREPARACIONES TOPICAS QUE CONTIENEN AMBROXOL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A 61 K 31/132

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

55216 INGELHEIM, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

SS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-112001- -00000-0000
Fee: 2008-11-02 17:25:49 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/II
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act 411 PRESENTACION
Folios: 05

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 03-12-06

SOLICITUD DE:

- 1 ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 S LICITANTE (71)	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH sociedad constituida y existente bajo las leyes de la República Federal de Alemania. Dirección: Binger Strasse 173 55216 Ingelheim República Federal de Alemania Domicilio: 55216 Ingelheim 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@camvp.com. Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 438.019 T.P 31.929
-----------------------------------	--	---

4 INVENTOR (ES) (72)	1. Anke ESPERESTER Rosmerthastrasse 84 55126 Mainz República Federal de Alemania 3. Claudia MUELLER Taunusblick 45 55437 Appenheim República Federal de Alemania	2. Frieder Ulrich MAERZ Weinbergstrasse 44 55270 Soergenloch República Federal de Alemania
----------------------------	---	--

5 PCT (86)	Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2005/004343</u>	Fecha: <u>22 de abril de 2005</u>
	Publicación Internacional No. <u>WO 2005/107732 A1</u>	Fecha: <u>17 de noviembre de 2005</u>

6 Título (54)	<u>PREPARACIONES TOPICAS QUE CONTIENEN AMBROXOL</u>
------------------	---

7 Clasificación Internacional (51)	<u>A61K 31/137</u>
---------------------------------------	--------------------

8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>DE</u>	<u>3 de mayo de 2004</u>	<u>10 2004 021 992.3</u>

9 C mprobante de pago No.:	<u>06-83,730</u>	Fecha: <u>30 de Octubre de 2006</u>
-------------------------------	------------------	-------------------------------------

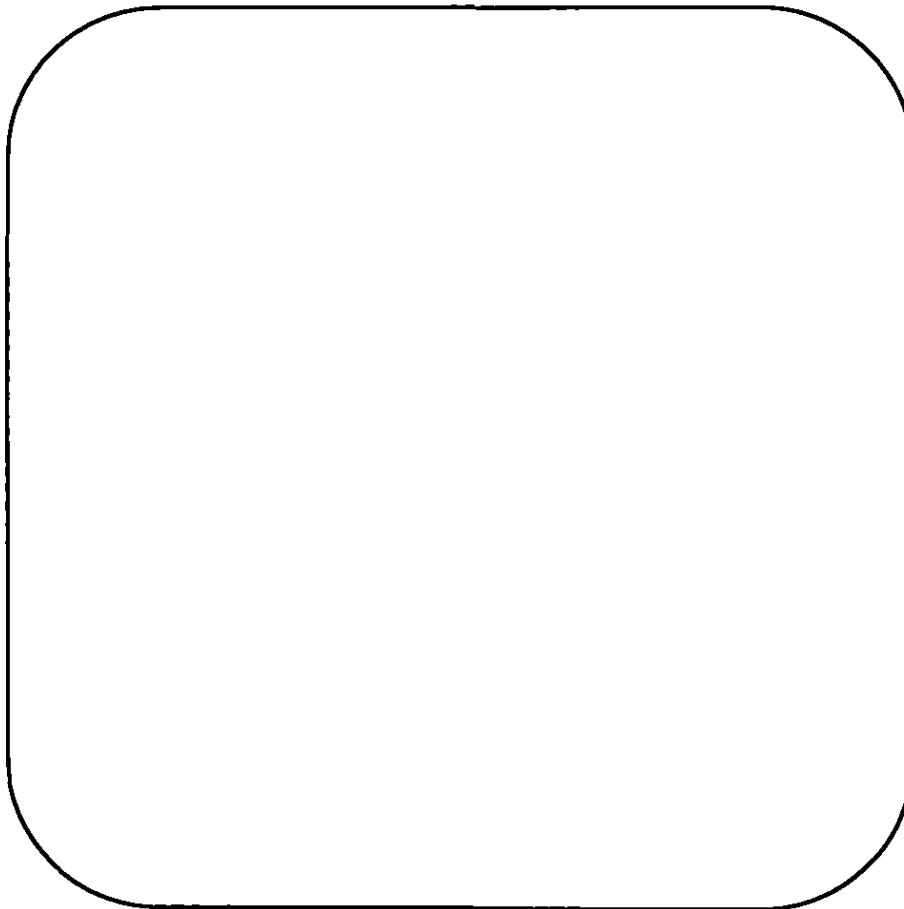
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ 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: VER HOJA DE 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

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/107732 A1
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN
FASE INTERNACIONAL**

4
For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

9255
0569.

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

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

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o 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 todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, (he first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or other Public Official or a Colombian Consul in the case of impediment, the appropriate certificate, signed by the appointees, shall be presented. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first or second alternate 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 Courts, in the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection of the consumer, oppositions or observations, administrative or judicial, nullity, infringement, trademark 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.

Ingelheim am Rhein, 12.12.1995

Given and signed this / Dado y firmado hoy

BOEHRINGER INGELHEIM

INTERNATIONAL GMBH

In/en ppa. ppa.

Dr. Dieter Laudien

Dr. Gerhard Huber

Signature

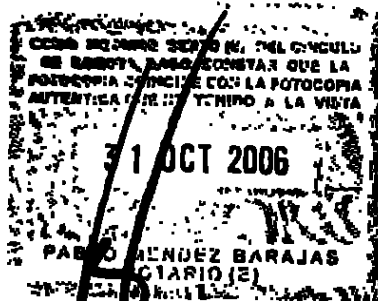
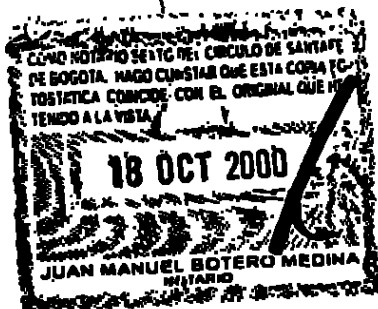
Firma

LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

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



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

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz..

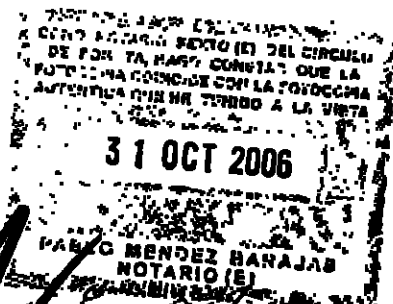
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

- mir bekannt -

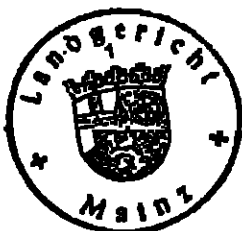
beglaubige ich hiermit.

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

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün



Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -



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

Kostenberechnung:

Gebühr für Legalisation

(Wert: DM 500,-)

JVKostO. v. 26.7.1957

BGBI. I S. 881

DM 20,-

Mainz, den 13. DEZ. 1995

Amtsinspektor



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig

Der Präsident des Landgerichts

Dr. Hans Paul Tiller
(Dr. Hans Paul Tiller)



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

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

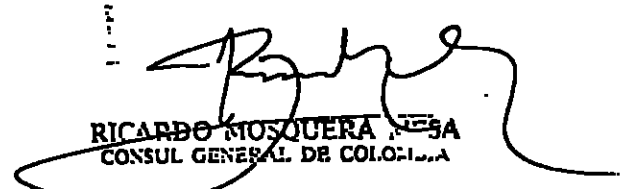
Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

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

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

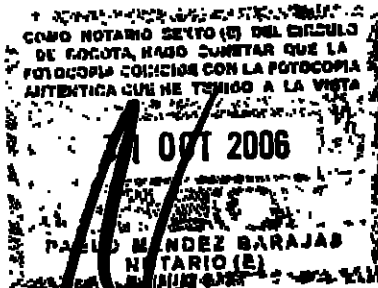
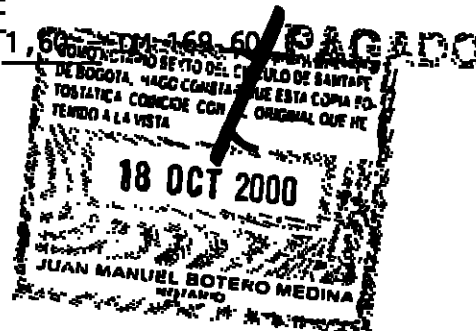
Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



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



31 OCT 2002

PABLO MONDEZ BARAJAS
NETATARIO (E)

CONFESIONADO EN EL CIRCULO DE LA
DE BOGOTÁ, MAGOCANAR QUE ESTA CON-
TINUA CONOCER CON EL ORIGEN QUE
TENIA A LA VISTA

18 OCT 2010

JUAN MANUEL DOMINGO MEDINA
MUTANTE

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Pérez

~~NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO~~
1470 ENE -11 A 11:44
SERVICIO DE SOLICITUDES
ASIST. DE BOGOTA D.C.

CUZ MICHAILA IONUT
TELEFONUL E 2124
1-24-5133 *Ant*
Calea No. 509 Ploiesti

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

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

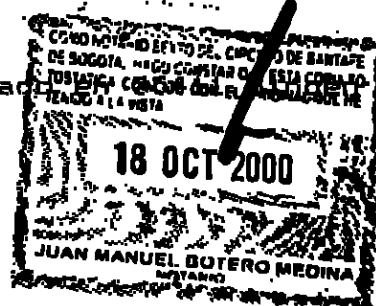
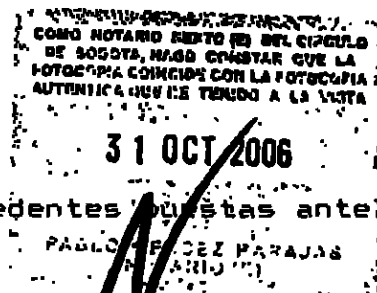
(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

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

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
 2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55127 Mainz,
- a quienes conozco en persona.



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

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

Prof. Dr.

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional 31 OCT 2006)

910 E 1

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

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco

El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización
(Valor:DM 5.000,-)
JVKostO del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial I Pag. 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo.: firma ilegible
Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 189 del 18 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio.

31 OCT 2006

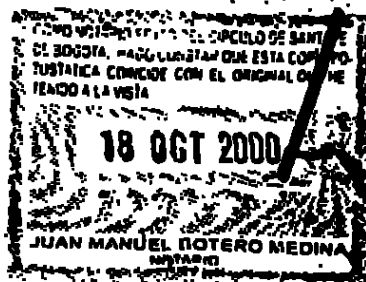
ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se dejó copia en los
archivos de estas oficinas para su información.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ARRIAGA DE HEREDIA

TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL

BOGOTÁ, D.C. 1553 Minutaletras



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

Juan Manuel Botero Medina
Pablo Mevdez Barajas

C. C.

CONCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.



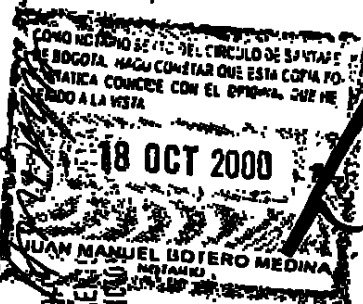
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 ENE 10 A 11:33

JEFE DE AGENCIACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

1996 ENE 10



CUYA FIRMA
CONCIDE CON LA REGISTRADA

31 OCT 2000

PABLO MEVDEZ BARAJAS
NOTARIO

1

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 49, No. 72-35

BOGOTA 8, COLOMBIA

10

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL CAVE

TELEFONO (57) (1) 2126100

CABLES: CAVELEYES

TELEFAX (57) (1) 3248501

TELEX: 45479 CAVE CO

12317407375 CAVE UC

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

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95.

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

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

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:

EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C. 11 ENF 1996

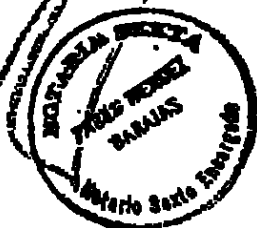
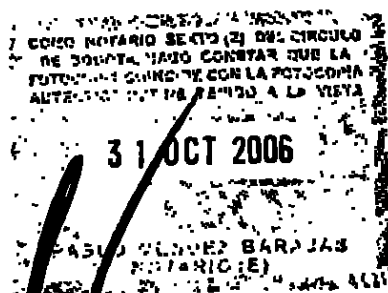
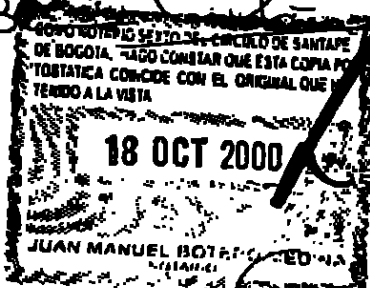
Ante M. PABLO XIENDEZ BARAJAS S.
NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron)

quien(es) exhibió(ron) la(s)

y la(s) Libreta(s) Militar(es)

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



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

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1. Anke ESPERESTER
2. Frieder U. MAERZ
3. Claudia MUELLER

Domiciliado(s)

en

1. Rosmerthastrasse 84, 55126 Mainz, Alemania
2. Weinbergstrasse 44, 55270 Soergenloch, Alemania
3. Taunusblick 45, 55437 Appenheim, Alemania

Declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s)
inventor(es) de la invención:

PREPARACIONES TOPICAS QUE CONTIENEN AMBROXOL

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

Boehringer Ingelheim International GmbH

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Alemania

domiciliada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim,
Alemania

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

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. Anke ESPERESTER
2. Frieder U. MAERZ
3. Claudia MUELLER

of

1. Rosmerthastrasse 84, 55126 Mainz, Germany
2. Weinbergstrasse 44, 55270 Soergenloch, Germany
3. Taunusblick 45, 55437 Appenheim, Germany

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

"Topical preparation containing Ambroxol"

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

Boehringer Ingelheim International GmbH

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Germany

domiciled in Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim,
Germany

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

Ingelheim

1st day of September 2006

Firma/Signature



Anke ESPERESTER



Claudia MUELLER



Frieder U. MAERZ

UR.Nr. 1729/2006

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
de 200 ____ Ante mí, Notario Público de _____

compareció(eron) personalmente _____

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

NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this 1st day of September
200 6 before me, a Notary Public of
Ingelheim

personally appeared Mrs. Anke Esperester,
Mr. Frieder März and Mrs. Claudia Müller--

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

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Alfred Fuchs
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim
Siegel/Stempel am Rhein

Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung
der Legalisation
Wert 20.000,00 €
JVKostO v. 28.7.1957
i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: 18,00 €

Mainz, 12.09.06

Justizangestellte

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 12.09.2006
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 1314/2006

9. Siegel/Stempel



10. Unterschrift

Willi Kestel
(Willi Kestel)

TRADUCCION OFICIAL No. 11595

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

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual los señores

1. Anke ESPERESTER
2. Frieder U. MAERZ
3. Claudia MUELLER

Domiciliados en

1. Rosinerthastrasse 84, 55126 Mainz, Alemania
2. Weinbergstrasse 44, 55270 Soergenloch, Alemania
3. Taunusblick 45, 55437 Appenheim, Alemania

declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención

y declara así mismo que cede y transfiere sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim International GmbH, constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Hay tres firmas ilegibles de los mencionados señores. Dado y firmado el 1 de septiembre de 2006 en Ingelheim, Alemania.

Sigue certificación notarial en inglés de las firmas antecedentes el 1 de septiembre de 2006 bajo el UR No. 1729/2006 por el notario de Ingelheim am Rhein, Alemania, Alfred Fuchs.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No 599 Minjusticia

Costas

Derechos de legalización

Valor: 20.000,00 €

JVKostO del 26.7.1957

en combinación con Art. 45 KostO

Derechos: 18.00 €

Mainz, 12.09.06

Fdo.: firma ilegible

Inspectora judicial

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
492298
Luz Arraiza
CUMPLIDA LA OBLIGACIÓN DE
FIRMAR EN EL
DOCUMENTO DESEÑADO
LAS FUNCIONES INDICADAS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por Alfred Fuchs

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello oficial del notario de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2006 SET 27 P 12:28
Jefe de Legalizaciones
Bogotá D.C.

Certificado

5. en Mainz

6. el 12.09.06

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No. 1314/2006

9. Sello

10. Firma

Tribunal Regional de Mainz

Fdo.: ilegible

(sello redondo No. 15)

(Willi Kestel)

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

Bogotá, 25 de septiembre de 2006.

C. 1800

LUZ ARRIZA DE HENNER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución N.º 001111-06

COMO NOTARIO SEXTO DEL C. DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE
Seef Quijano
Herber

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA.

27 SEP 2008



(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. November 2005 (17.11.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/107732 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/137, 9/00

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

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/004343

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. April 2005 (22.04.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 021 992.3 3. Mai 2004 (03.05.2004) DE

(81) Bestimmungstaaten (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, KM, 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, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungstaaten mit Ausnahme von DE, US): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE/DE); Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(84) Bestimmungstaaten (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).

(71) Anmelder (nur für DE): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG (DE/DE); Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ESPERESTER, Anke (DE/DE); Rosmerthstrasse 84, 55126 Mainz (DE). MAERZ, Frieder, Ulrich (DE/DE); Weinbergstrasse 44, 55270 Soergeloch (DE). MUELLER, Claudia (DE/DE); Taunusblick 45, 55437 Appenheim (DE).

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

WO 2005/107732 A1

(54) Title: TOPICAL PREPARATION CONTAINING AMBROXOL

(54) Bezeichnung: TOPIISCHE ZUBEREITUNG ENTHALTEND AMBROXOL

(57) Abstract: The invention relates to topical pharmaceutical compositions containing ambroxol or one of its pharmacologically compatible salts, preferably in the form of its hydrochloride, for direct application or for application to the skin and/or mucosa, said compositions having anti-inflammatory and local anaesthetic characteristics.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft topische pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend Ambroxol oder eines seiner pharmakologisch verträglichen Salze, vorzugsweise in Form seines Hydrochlorids, zum direkten Auftragen oder Aufbringen auf die Haut und/oder Schleimhaut mit antiinflammatorischen und lokalanästhetischen Eigenschaften.

Topische Zubereitungen enthaltend Ambroxol

Die vorliegende Erfindung betrifft topische pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend Ambroxol oder eines seiner pharmakologisch verträglichen Salze, vorzugsweise in Form seines Hydrochlorids, zum direkten Auftragen oder Aufbringen auf die Haut und/oder Schleimhaut mit antiinflammatorischen und lokalanästhetischen Eigenschaften.

In der Pharmazie sind verschiedene Grundformulierungen zur Applikation von Arzneistoffen auf Haut und Schleimhaut bekannt. Einen Überblick geben gebräuchliche Lehrbücher der pharmazeutischen Technologie, z.B. U Schöffing, „Arzneiformenlehre“, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 4.Auflage 2003 oder Gurny/Junginger, „Bioadhesion – Possibilities and Future Trends“, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1990. WO 00/38653 beschreibt eine verbesserte Formulierung zur transdermalen Applikation von Corticosteroiden, neben vielen anderen Antioxidantien wird auch Ambroxol als geeigneter Hilfsstoff zum Schutze vor oxidativem Verderb erwähnt. Ambroxol Lutschtabletten sind zur Behandlung von Schmerzen im Hals und Rachenraum (EP 1200070, WO 03/072094) bekannt. Arzneilich wirksame Formulierungen mit Ambroxol oder dessen Salzen als Wirkstoff zur direkten lokalen Applikation auf und Behandlung der Haut bzw. Schleimhaut sind jedoch nicht im Stand der Technik beschrieben.

Topische Formulierungen anästhetisch oder antiinflammatorisch wirksamer Verbindungen, zeigen häufig Nebenwirkungen.

Es ist daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung topische Formulierungen herzustellen, welche neben einer guten antiinflammatorischen und anästhetischen Wirksamkeit keine oder nur in geringem Maße auftretende Nebenwirkungen zeigen.

Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, dass topische pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend Ambroxol oder eines seiner pharmakologisch verträglichen Salze zum direkten Auftragen oder Aufbringen auf die Haut und/oder Schleimhaut antiinflammatorische und lokalanästhetische Eigenschaften besitzen.

Das hervorragende toxikologische Profils des Ambroxols lässt auch eine großflächige und länger dauernde Anwendung solcher Formulierungen zu.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind topische pharmazeutische Zusammensetzungen
5 enthaltend Ambroxol oder eines seiner pharmakologisch verträglichen Salze zum direkten Auftragen oder Aufbringen auf die Haut und/oder Schleimhaut, vorzugsweise auf die Haut oder Mundschleimhaut, besonders bevorzugt auf die Haut, mit antiinflammatorischen und lokalanästhetischen Eigenschaften.

10 Bevorzugt sind topische pharmazeutische Zusammensetzungen, wobei Ambroxol in Form seines Hydrochlorids vorliegt.

Weiterhin bevorzugt sind topische pharmazeutische Zusammensetzungen in Form einer Formulierung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Gelen, hydrophilen Pasten,
15 Schüttelmixturen und Lösungen, vorzugsweise aus Gelen und hydrophilen Pasten.

Besonders bevorzugt sind topische pharmazeutische Zusammensetzungen in Form einer Formulierung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Gelen, hydrophilen Pasten, Schüttelmixturen und Lösungen, worin der Gehalt an Ambroxol von 0,1 % bis 20 % (w/w),
20 vorzugsweise von 0,5 % bis 5 % (w/w) beträgt.

Insbesondere bevorzugt sind topische pharmazeutische Zusammensetzungen in Form einer Formulierung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Zäpfchen, hydrophoben Pasten, Salben, Cremes, Lotionen und Stiften, vorzugsweise aus Zäpfchen, hydrophoben Pasten und
25 Stiften.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung besteht in topischen pharmazeutischen Zusammensetzungen in Form von mucoadhäsiven Pflastern, Buccalstreifen oder mucoadhäsiven Tabletten, vorzugsweise mucoadhäsiven Pflastern oder Buccalstreifen.

30

Eine ebenfalls bevorzugte Ausführungsform der Erfindung besteht in topischen Zusammensetzungen, wobei der Gehalt an Ambroxol in mucoadhäsiven Pflastern von 1 % - 50 % (w/w) bezogen auf die Gesamtmasse der hydrophilen Trägerschicht, vorzugsweise 5% bis 40 % (w/w), insbesondere bevorzugt von 10 bis 30 % (w/w), beträgt.

Überaus bevorzugt sind oben beschriebene topische Zusammensetzungen, wobei die Verweildauer des Ambroxols oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze auf der Haut und/oder Schleimhaut verlängert ist gegenüber der einer 0,1%igen Ambroxol enthaltenden nichtionischen hydrophilen Creme gemäß Ausgabe 2003 des Deutschen Arzneibuches.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Ambroxol oder eines seiner pharmakologisch verträglichen Salze zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur topischen Behandlung von Schmerzen, Brennen oder Juckreiz der Haut und/oder Schleimhaut, vorzugsweise von Schmerzen und Brennen der Schleimhaut oder Juckreiz und Brennen der Haut, insbesondere bevorzugt von Schmerzen und Brennen der Schleimhaut.

Ebenso Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Ambroxol oder eines seiner pharmakologisch verträglichen Salze zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur topischen Behandlung von Entzündungen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Ambroxol oder eines seiner pharmakologisch verträglichen Salze zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur topischen Behandlung von Zuständen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus schmerzhaften Entzündungen im Mund oder im Vaginalbereich, Mückenstichen, Hautrötungen allergischen, immunologischen oder idiopathischen Ursprungs und juckenden oder brennenden Hämorrhoiden, vorzugsweise schmerzhaften Entzündungen im Mund oder Vaginalbereich und juckenden oder brennenden Hämorrhoiden.

Zur Salzbildung von Ambroxol geeignete Säuren sind beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Oxalsäure, Malonsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure und Methansulfonsäure, vorzugsweise Salzsäure.

Gele, hydrophilen Pasten, Schüttelmixturen und Lösungen

Die erfindungsgemäßen Gele, hydrophilen Pasten, Schüttelmixturen und Lösungen enthalten unterschiedliche Anteile Wasser, ein oder mehrere Hilfsstoffe aus der Gruppe bestehend aus

natürlichen, halbsynthetischen oder synthetischen Polymeren, anorganischen gelbildenden Verbindungen, Aromen, Duftstoffen, Süßstoffen, Farbstoffen, Konservierungsmitteln, niederen Alkoholen, Polyolen, pH-Regulatoren, Permeationsverstärkern und Lösungsvermittlern.

- 5 Als Polymere sind pharmazeutisch akzeptable Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Gummi arabicum, Cellulose, Cellulosederivate, vorzugsweise nicht-ionische und mucoadhäsive Cellulosederivate, besonders bevorzugt Methylcellulose (MC), Carboxymethylcellulose (CMC) oder deren Salze, Hydroxypropylcellulose (HPC), Hydroxyethylcellulose (HEC), Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) oder Methylethyl-
- 10 cellulose (MEC), Polyvinylalkylether-co-maleinsäureanhydrid oder dessen Salze, Gelatine, Pectin, Polyethylenglycole (PEG), Polyvinylalkohol (PVA), Polyvinylpyrrolidon (PVP), Traganth, Carrageenan, Xanthan, Chitosan, Chitosan chlorid, Agarose, Agar-agar, Alginate, Poloxamere, Stärke, Stärkederivate, Guar-gum, Galactomannan, Polyacrylate, vernetzte Acrylpolymere, Poly(hydroxyethyl)-, Poly(hydroxypropyl)- und
- 15 Poly(hydroxypropylmethyl)methacrylate geeignet.
- Als anorganische Gele sind kolloidale Siliziumdioxide oder Bentonit geeignet.
- Als niedere Alkohole werden in der vorliegenden Erfindung Ethanol, 1-Propanol und 2-Propanol bezeichnet.
- Als Polyole sind Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ethylenglycol,
- 20 Propylenglycol, Glycerol und Zuckeralkoholen, vorzugsweise Glycerol, Sorbitol und Maltitol geeignet.
- Als pH-Regulatoren und Permeationsverstärker geeignete Verbindungen entsprechen den im Abschnitt hydrophile Salben, Pasten, Cremes und Lotionen aufgeführten Hilfsstoffen.
- Lösungsvermittler, Duftstoffe, Farbstoffe, Süßstoffe und Konservierungsmittel können in
- 25 pharmazeutisch akzeptablen Mengen zugesetzt werden.
- Zur Herstellung der oben beschriebenen hydrophilen Pasten oder Schüttelmixturen können fein gemahlene unlösliche anorganische Verbindungen, beispielsweise Zinkoxid, Titandioxid zugesetzt werden.
- 30 Die erfindungsgemäßen mucoadhäsiven Pflaster bestehen aus mindestens einer hydrophilen Schicht und gegebenenfalls einer hydrophoberen Deckschicht, welche mit der mucoadhäsiven Schicht gegebenenfalls über eine separate Verbindungsschicht verknüpft ist. Die hydrophile Schicht enthält Ambroxol oder eines seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze beispielsweise

29

in einem Konzentrationsbereich von 1 % bis 50 % (w/w), vorzugsweise von 5 % bis 40 % (w/w), insbesondere bevorzugt von 10 % bis 30 % (w/w) Ambroxol, bezogen auf die Gesamtmasse der getrockneten hydrophilen Schicht.

Die hydrophile mucoadhäsive Schicht enthält ein oder mehrere natürliche, halbsynthetische oder synthetische hydrokolloide Polymere und gegebenenfalls ein oder mehrere Weichmacher. Weiterhin können pharmazeutisch akzeptable Hilfsstoffe, beispielsweise die Haftfähigkeit und/oder die Flexibilität beeinflussende Hilfsstoffe, Kristallisationsinhibitoren, Aromen, Duftstoffe, Süßstoffe, Farbstoffe, Konservierungsmittel, niedere Alkohole, Permeationsverstärker, pH-Regulatoren oder/und Lösungsvermittler enthalten sein.

Die Deckschicht beinhaltet eine natürliche, halbsynthetische oder synthetische filmbildende Verbindung, welche in Wasser unlöslich oder schlecht löslich ist und geringere mucoadhäsive Eigenschaften als das hydrokolloide Polymer in der hydrophilen Schicht besitzt, vorzugsweise aus der Gruppe der Polyacrylate und Cellulosederivate. Vorzugsweise enthält die Deckschicht weiterhin ein oder mehrere Weichmacher und gegebenenfalls Aromen, Duftstoffe, Süßstoffe und Farbstoffe.

Für die Herstellung der Deckschicht kann die filmbildende Komponente in Form einer wässrigen Dispersion, welche weitere Additive zur Stabilisierung der Dispersion und/oder Unterstützung der Filmbildung, beispielsweise Surfactants, Konservierungsmittel oder Entschäumer enthält, eingesetzt werden.

Die Deckschicht kann getrennt hergestellte und für die pharmazeutische Anwendung geeignete Plastikmaterialien, beispielsweise Polyethylen, Polyethylenterephthalat, Polypropylen oder/und Polyvinylchlorid enthalten.

Das mucoadhäsive Pflaster kann weiterhin eine Verbindungsschicht zur Befestigung der funktionalen Schichten enthalten. Die Verbindungsschicht umfasst ein Polymer mit geeigneter Haftfähigkeit und gegebenenfalls Weichmacher, Farbstoffe und andere die Haftfähigkeit und/oder die Flexibilität beeinflussende Hilfsstoffe.

Als hydrokolloide Polymere sind Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus mucoadhäsiven Cellulosederivaten, beispielsweise Methylcellulose (MC), Carboxymethylcellulose (CMC), Hydroxypropylcellulose (HPC), Hydroxyethylcellulose (HEC),

Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Methylethylcellulose (MEC), Gelatine, lösliche Stärke und deren pharmakologisch verträglichen Derivate, Pektin, Tragant, Alginsäure und deren pharmakologisch verträglichen Salze, Guar Gum, Karaya Gum, Poly(ethylenoxid), Polyvinylalkohol (PVA), Polyvinylpyrrolidon (PVP), Polyvinylacetat, Polyvinylalkylether-

co-maleinsäureanhydrid und dessen pharmakologisch verträglichen Salze, Polyacrylaten, vernetzten Acryl-Polymeren, Poly(hydroxyethyl)methacrylat, Poly(hydroxypropyl)methacrylat, Poly(hydroxypropylmethyl)methacrylat und Mischungen dieser Verbindungen mit Polyisobutylen, geeignet.

5

Als filmbildende Verbindungen können regenerierte Cellulose (Cellophan), hydrophobe Cellulosederivate, beispielsweise Hydroxypropylcellulose (HPC), Ethylcellulose (EC) oder Celluloseacetat, Polyacrylate, Polymethacrylate, Poly(hydroxyethyl)methacrylat, Poly(hydroxypropyl)methacrylat oder Poly(hydroxypropylmethyl)methacrylat eingesetzt werden.

10

Als Weichmacher können Phthalate, beispielsweise Dibutylphthalat, Sebacate, beispielsweise Dibutylsebacat, Adipate, beispielsweise Dibutyladipat, Polyole, beispielsweise Alkylenglycole, Glycerol oder Polyethylenglycol, Zuckeralkohole, beispielsweise Sorbitol oder Maltitol, Triacetin, oder Triethylcitrat eingesetzt werden.

15

Das polymere Bindemittel kann aus Agarose, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalcohol, Polyacrylat, Polymethacrylat, Poly(hydroxyethyl)methacrylat, Poly(hydroxypropyl)methacrylat oder Poly(hydroxypropylmethyl)methacrylat, sowie Cellulosederivaten, beispielsweise Methylcellulose (MC), Carboxymethylcellulose (CMC) oder Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) bestehen.

20

Als pH-Regulatoren und Permeationsverstärker sind Verbindungen geeignet, wie sie unter hydrophilen Salben, Pasten, Cremes und Lotionen unten beschrieben sind.

25

Die erfindungsgemäß eingesetzten Lösungsvermittler, Aromastoffe, Farbstoffe, Süßstoffe und Konservierungsmittel sind pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe.

30

Mucoadhäsive Tabletten

Die erfindungsgemäßen mucoadhäsiven Tabletten enthalten Ambroxol oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze in einer Konzentration von 0,1% bis 30% (w/w), vorzugsweise 1% bis 20% (w/w) Ambroxol. Weiterhin enthalten sie mindestens ein

mucoadhäsives Polymer und gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe, beispielsweise Bindemittel, Füllstoffe, Fließmittel und Schmiermittel. Optional können sie pH-Regulatoren und/oder Permeationsverstärker enthalten. Weiterhin können Duftstoffe, Aromen, Süßstoffe oder/und Farbstoffe zugesetzt werden.

- 5 Erfindungsgemäß geeignete mucoadhäsive Polymere sind Cellulose oder deren Derivate, vorzugsweise nichtionische Cellulosederivate, beispielsweise Methylcellulose (MC), Carboxymethylcellulose (CMC), Hydroxypropylcellulose (HPC), Hydroxyethylcellulose (HEC), Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) oder Methylethylcellulose (MEC),
10 Polyvinylalkylether-co-maleinsäureanhydrid) oder dessen Salze, Gelatine, Pektin, Polyethylenglycol (PEG), Polyvinylalkohol (PVA), Polyvinylpyrrolidon (PVP), Polyvinylacetat, Traganth, Carrageenan, Xanthan, Chitosan, Chitosanchlorid, Agarose, Agar-agar, Alginsäure oder deren Salze, Poloxamere, Stärke, Stärkederivate, Guar-gum, Galactomannan, Polyacrylat, Polymethacrylat, Poly(hydroxyethyl)methacrylat,
15 Poly(hydroxypropyl)methacrylat oder Poly(hydroxypropylmethyl)methacrylat.

Als Bindemittel und Füllstoffe werden pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe, beispielsweise Stärke oder Stärkederivate, Cellulose oder deren Derivate, Dextrin, Traganth, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Zucker wie Sucrose oder Lactose,

- 20 Zuckeralkohole, oder Calciumphosphate eingesetzt.

Fließmittel und Schmiermittel werden vorzugsweise ausgewählt aus pharmazeutisch verträglichen Verbindungen aus der Gruppe bestehend aus Talk, kolloidalem Siliziumdioxid, Stearinsäure oder deren Salze, Fette, beispielsweise Glyceryltribehenat, Wachsen, Polyethylenglycolen und Fumarsäure.

- 25 Die erfindungsgemäß eingesetzten Aromastoffe, Farbstoffe und Süßstoffe sind pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe.

Als pH-Regulatoren und Permeationsverstärker sind Verbindungen geeignet, wie sie unter hydrophilen Salben, Pasten, Cremes und Lotionen unten beschrieben sind.

- 30 Hydrophobe Salben, Pasten und Zäpfchen

Die erfindungsgemäßen Salben, Pasten und Zäpfchen bestehen aus einer lipophilen Grundlage in der Ambroxol oder eines seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze gelöst oder dispergiert ist. Sie können zusätzlich zur Verbesserung der Mucoadhäsion und/oder Verhinderung der Rekristallisation pharmazeutisch akzeptable Hydrokolloide enthalten.

Ebenso können sie pharmazeutisch verträgliche Duftstoffe, Süßstoffe, Farbstoffe, Permeationsverstärker, sowie Konservierungsmittel oder/und Antioxidantien enthalten.

Die lipophile Grundlage wird ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus synthetischen oder natürlichen Kohlenwasserstoffen, beispielsweise Paraffinen, Polyethylenen oder Vaselineölen, aus pflanzlichen oder tierischen Ölen oder Fetten, gehärteten Fetten, synthetischen Glyceriden, Wachsen und flüssigen Polyalkylsiloxanen.

Die pharmazeutisch akzeptablen Hydrokolloide werden ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cellulose sowie deren Derivaten, vorzugsweise nicht-ionische und mucoadhäsive Derivaten, beispielsweise Methylcellulose (MC), Carboxymethylcellulose (CMC), Hydroxypropylcellulose (HPC), Hydroxyethylcellulose (HEC), Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) und Methylethylcellulose (MEC), aus Poly (alkyl vinyl ether co-maleinsäure anhydrid) sowie deren Salze, Gelatine, Pektin, Poly(ethylenoxid), Polyvinylalkohol (PVA), Polyvinylpyrrolidon (PVP), Tragant, Carrageenan, Xanthan, Chitosan, Chitosanchlorid, Agarose, Agar-agar, Alginsäure sowie deren Salze, Poloxamer, Stärke, Stärkederivaten, Guar Gum, Karaya gum, Galactomannan, Polyacrylat, Polymethacrylat, Poly(hydroxyethyl)methacrylat, Poly(hydroxypropyl)methacrylat und Poly(hydroxypropylmethyl)methacrylat.

Als Konservierungsmittel, Antioxidantien und Permeationsverstärker sind die unter den folgenden hydrophilen Salben, Pasten, Cremes und Lotionen aufgeführten geeignet.

Hydrophile Salben, Pasten, Cremes und Lotionen

Die erfindungsgemäßen hydrophilen Salben, Pasten, Cremes und Lotionen bestehen aus einer lipophilen Grundlage sowie grenzflächenaktiven Substanzen vom Typ der O/W- und/oder W/O- Emulgatoren. Außerdem kann wahlweise Wasser in unterschiedlichen Mengen enthalten sein. In Abhängigkeit von der Wassermenge und des Emulgatorentyps kann das System als Emulsion vom O/W- oder W/O-Typ vorliegen. Produkte im Sinne dieser Erfindung enthalten Ambroxol oder seine Salze in einer Konzentration zwischen 0,1% und 50%, bevorzugt zwischen 1% und 40%, besonders bevorzugt im Bereich von 1,5% - 5% bei wasserhaltigen Systemen und 5% - 30% bei wasserfreien Systemen. Neben Ambroxol und seinen pharmazeutisch verträglichen Salzen können des weiteren Konservierungsmittel,

Antioxidantien, Permeationsverstärker, Polyole, Spreitmittel, Verdicker, Farbstoffe, Aromen sowie Duftstoffe und pH-Regulatoren eingearbeitet werden.

Als lipophile Grundlage sind folgende pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe oder daraus
5 ausgewählte Mischungen geeignet:

- Kohlenwasserstoffe, beispielsweise weißes Vaseline, gelbes Vaseline, dünn- und dickflüssiges Paraffin, Hartparaffin, mikrokristallines Paraffin, Paraffinöl, Polyethylen, Squalen oder Perhydrosqualen,
- Glyceride, beispielsweise, Partialglyceride, Polyglyceride, Mono-, Di- oder Triglyceride,
- 10 - Fettsäuren, beispielsweise Stearinsäure, Palmitinsäure oder Ölsäure,
- Fette Öle pflanzlichen Ursprungs, beispielsweise Borrettschamen-, Distel-, Erdnuß-, Kokosnuß- oder Maiskeimöl, fette Öle (halb)synthetischen Ursprungs wie mittelkettige Triglyceride,
- Fette und gehärtete Glyceride pflanzlichen Ursprungs, beispielsweise gehärtetes Erdnußöl,
- 15 Ricinusöl oder Kakaobutter,
- Fette tierischen Ursprungs, beispielsweise Schweineschmalz, oder Fette halbsynthetischen Ursprungs wie Hartfett oder Sheabutter,
- Wachse natürlichen und synthetischen Ursprungs, beispielsweise gelbes Wachs, gebleichtes Wachs, mikrokristallines Wachs, Bienenwachs, Cetylpalmitat oder dessen
- 20 Derivate, vorzugsweise acetyliertes Wachs, Polyethylenwachs, Cetylestherwachs oder THG-Wachs,
- Harze, beispielsweise Colophonium, oder
- Silicone beispielsweise Siliconöl, Dimethicon, Simethicon oder Cyclomethicon.

25 Als grenzflächenaktive Substanzen können folgende pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe eingesetzt werden:

- anionenaktive Emulgatoren, beispielsweise Alkalistearat, vorzugsweise Kaliumstearat oder Metallstearat, vorzugsweise Aluminiummonostearat, Aminseifen, vorzugsweise Triethanolamin oder Triethanolaminlaurylsulfat, sowie Alkylsulfate, vorzugsweise
- 30 Natriumdodecylsulfat,
- kationenaktive Emulgatoren beispielsweise quartäre Ammoniumverbindungen, vorzugsweise Benzalkoniumchlorid oder Cetylpyridiniumchlorid,

- amphotere Emulgatoren, beispielsweise natürliche oder synthetische Phospholipide, insbesondere Lecithin, Phosphatidylcholin, Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylglycerid, Phosphatidylinositol, Phosphatidylserin oder Sphingomyeline oder Betain
- 5 - nichtionische Emulgatoren, beispielsweise höhere Fettalkohole, vorzugsweise Cetylalkohol, Stearylalkohol oder Cetylstearylalkohol, Partialester mehrwertiger Alkohole, vorzugsweise Ethylen-/ Propylenglycolfettsäureester, insbesondere bevorzugt Ethylenglycolmonostearat, -distearat oder Propylenglycolmonostearat, Glycerolfettsäureester, vorzugsweise Glycerolmonopalmitat, Glyceroldipalmitat,
- 10 Glyceroltripalmitat, Glycerolmonostearat, Glycerolmonoistearat, Glyceroldistearat, Glyceroldiistearat, Glyceroltristearat, Glyceroltrihydroxystearat, Glycerolmonooleat oder Glyceroldioleat, Sorbitanfettsäureester, vorzugsweise Sorbitanlaurat, Sorbitpalmitat Sorbitstearat, Sorbitanmonooleat, Sorbitansesquioleat, oder Sorbitantrioleat, Ether und Ester des Polyethylenglycols, vorzugsweise Polyethylenglycolfettalkoholether, bevorzugt
- 15 Polyethylenglycollaurylether, Polyethylenglycolcetylether, Polyethylenglycolstearylether, Polyethylenglycolcetylstearylether, oder Polyethylenglycolmyristylcetylstearylether, Polyethylenglycolfettsäureester, vorzugsweise Polyethylenglycolmonolaurat, Polyethylenglycolmonostearat, Polyethylenglycoldistearat, Polyethylenglycolstearylstearat oder Polyethylenglycolricinooleat,
- 20 Polyethylenglycolsorbitanfettsäureester, vorzugsweise Polysorbate, Polyethylenglycolglycerolfettsäureester, vorzugsweise Polyethylenglycolglycerolmonostearat, Polyethylenglycolglyceroldistearat, Polyethylenglycolglycerolhydroxystearat, Polyethylenglycolglyceroltripalmitat, Polyethylenglycolglyceroltrilinolat, Polyethylenglycolglyceroltrioleat,
- 25 Polyethylenglycolglycerolricinooleat oder Polyethylenglycolglycerolcoccoat, Stearinalkohole, vorzugsweise Cholesterol oder Wollwachsalkohol, Blockcopolymere des Polyoxyethylens/Polyoxypropylens, vorzugsweise Poloxamere, Wollwachs oder Wollwachsalkohole sowie Mischungen zweier oder mehrerer der genannten Emulgatoren.

30

Als Konservierungsmittel sind erfindungsgemäß geeignet:

- Alkohole und Phenole wie Ethanol, Isopropanol, Benzylalkohol, Chlorbutanol, Phenylethylalkohol, Phenoxyethanol, Phenol, Chlorkresol, Thymol oder Triclosan,

- Carbonsäuren und deren Salze wie Benzoesäure, Natriumbenzoat, Sorbinsäure, Kaliumsorbat, PHB-Ester (4-Hydroxy benzoessäureester) vorzugsweise Methyl-4-hydroxybenzoat, Ethyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat oder Butyl-4-hydroxybenzoat sowie deren Natriumverbindungen,
 - 5 - Stickstoff-Verbindungen wie Benzalkoniumchlorid, Chlorhexidingluconat, Pyrithionzink oder Cis1-(3-chlorallyl)-3,5,7 triaza-1-azonia-adamatanchlorid, oder
 - Propylencarbonat
- sowie Mischungen zweier oder mehrerer der genannten Konservierungsmittel.
- 10 Als Antioxidantien sind natürliche Antioxidantien wie Ascorbinsäure, Salicylsäure oder α -Tocopherol, halbsynthetische Antioxidantien wie Ascorbinsäure- oder Gallussäureester, insbesondere Palmitoylascorbinsäure oder Propylgallat, synthetische Antioxidantien wie Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol oder Sulfite, insbesondere Natriumbisulfit, Komplexbildner wie Editinsäure oder Natrium-EDTA, sowie Mischungen zweier oder
- 15 mehrerer der genannten Antioxidantien, erfindungsgemäß geeignet.
- Als Polyole sind Glycerol, Zuckeralkohole wie Sorbitol, Mannitol, Maltitol oder Isomalt, Ethylenglycol, Propylenglycol, Hexylenglycol oder Polyethylenglycole erfindungsgemäß geeignet.
- Als Spreitmittel sind Myristylmyristat, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropyllanoat,
- 20 Diisopropyladipat und Dibutyladipat erfindungsgemäß geeignet.
- Als pH-Regulatoren sind Säuren wie Essigsäure, Weinsäure, Citronensäure, Milchsäure, Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, Basen wie Ammoniak, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Lithiumhydroxid, Aluminiumhydroxid oder Trometamol sowie Salze wie Natriumhydrogencarbonat, Natriummonohydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat,
- 25 Kaliummonohydrogenphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat, Natriumchlorid, Natriumcitrat, Natriumoxalat, Natriumlactat, Calciumlactat, Magnesiumsulfat, Ammoniummonohydrogencitrat oder Diammoniumhydrogencitrat erfindungsgemäß geeignet.
- 30 Als Permeationsverstärker sind Harnstoff, Dimethylsulfoxid, Hyaluronsäure-Natriumsalz, Alkanole wie Laurylalkohol oder Oleylalkohol, Alkansäuren wie Ölsäure, 1-Dodecylazacycloheptan-2-on, Ethylenglycol, Propylenglycol oder Menthol, sowie weitere Permeationsverstärker aus den Stoffgruppen der

1-Acylglycoside, 1-Acyl-polyoxyethylene, 1-Acyl-saccharide, 2-n-Acyl-Cyclohexanone, 2-n-Acyl-1,3-dioxolane(SEPA), 1,2,3-Triacyl-glycerole, 1-Alkanole, 1-Alkansäuren, 1-Alkyl-acetates, 1-Alkyl-amine, 1-Alkyl-n-alkyl-polyoxyethylene, 1-Alkyl-alkylate, n-Alkyl-beta-D-thioglykoside, 1-Alkyl-glyceride, 1-Alkyl-propyleneglycole, 1-Alkyl-polyoxyethylene, 1-Alkyl-2-pyrrolidone, Alkyl-acetoacetate, Alkylenglycole, Alkylmethylsulfoxide, Alkyl-propionate, Alkylsulfate, Diacylsuccinate, Diacyl-N,N-dimethylaminoacetate (DDAA), Diacyl-N,N-dimethylaminoisopropionate (DDAIP) und Phenylalkylamine erfindungsgemäß geeignet.

10 Als Verdickungsmittel können natürliche, halbsynthetische Polymere, synthetische Polymere, anorganische gelbildende Verbindungen wie unter der Beschreibung der Gele und hydrophilen Pasten oben aufgeführt, eingesetzt werden.

15 Die erfindungsgemäß eingesetzten Aromastoffe, Farbstoffe und Duftstoffe sind pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe.

Stifte

Stifte im Sinne dieser Erfindung enthalten 0,1% bis 50% (w/w), bevorzugt 1% bis 45% (w/w) und besonders bevorzugt 2% bis 40% (w/w) Ambroxol oder seine pharmazeutisch nutzbaren Salze. Daneben enthalten sie 4% bis 8% (w/w) Natriumseifen, insbesondere Natriumseifen der Palmitinsäure, Stearinsäure, Stearinsäureamide und Stearinsäuremonoethanolamine sowie Ethanol, Isopropanol und/ oder Wasser in veränderlichen Gewichtsanteilen. Alternativ kann der Wirkstoff auch in einer Grundlage bestehend aus einer oder mehreren Polyethylenglycolen unterschiedlicher Kettenlängen in Form eines Stiftes verarbeitet werden.

25 Desweiteren können Emulgatoren, Konservierungsmittel, Antioxidantien, Spreitmittel, Polyole, Permeationsverstärker und Duftstoffe enthalten sein. Aus den genannten Gruppen können Hilfsstoffe, wie oben unter „Hydrophile Salben, Pasten, Cremes und Lotionen“ beschrieben, gewählt werden.

30 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Formulierungen kann nach aus der Literatur bekannten Methoden erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Formulierungen sollen durch nachfolgende Beispiele erläutert werden. Die Beispiele dienen der Veranschaulichung und sind nicht als limitierend anzusehen.

35

Beispiele:5 **Beispiel 1**

Lösung 1% Ambroxol HCl	[g/100g]
Ambroxol HCl	1.0
Glycerol 85 %	20.0
Ethanol 96 %	5.0
Menthol	0.01
Pfefferminzaroma	0.02
Indigocarmin 85 % (Farbstoff)	0.000015
Gereinigtes Wasser	73.97

Beispiel 2

Gel 3% Ambroxol HCl	[g/100g]
Ambroxol HCl	3.0
Polyvinylpyrrolidon, Typ 90	30.0
Gereinigtes Wasser	67

10

Beispiel 3

Gel 0.5% Ambroxol HCl	[g/100g]
Ambroxol HCl	0.5
Polyethylenglycol 400	49.75
Polyethylenglycol 1000	49.75

Beispiel 4

15

Gel 2% Ambroxol HCl	[g/100g]
Ambroxol HCl	2.0
Weinsäure	0.1
Benzalkoniumchlorid	0.01
Hydroxyethylcellulose	5.0
Saccharin Natrium	0.03
Glycerol 85 %	10
Duftstoff (Coolfresh Aroma, Fa. Düllberg, Hamburg)	0.24
Patentblau V (Farbstoff,	0.003

erhältlich bei Fa. Givaudan Deutschland GmbH, Dortmund)	
Polysorbat 80	1.5
Gereinigtes Wasser	ad 100.0

Die nicht quellenden Inhaltsstoffe werden in Wasser gelöst. Die gelbildenden Komponenten werden hinzugefügt und quellen gelassen. Die Mischung wird leicht gerührt um eine homogene Lösung oder ein homogenes Gel zu bilden.

5

Beispiel 5

Mucoadhäsives Pflaster Drei-Schicht-Laminat		[%] der Schichttrockenmasse
Hydrokolloid-Polymer Schicht	Ambroxol HCl	20
	Hydroxypropylmethyl- cellulose	72
	Propylenglycol	8
Deckschicht	Ethylcellulose (Typ N14)	90
	Propylenglycol	10
Bindeschicht	Polyvinylpyrrolidon, Type 90	100

Beispiel 16

10

Mucoadhäsives Pflaster Zwei-Schicht-Laminat		[%] der Schichttrockenmasse
Hydrokolloid-Polymer Schicht	Ambroxol HCl	20
	Hydroxypropylmethyl- cellulose	72
	Propylenglycol	8
Deckschicht	Ethylcellulose (Typ N14)	49.1
	Natriumlaurylsulfat	2.4
	Cetylalkohol	3.0
	Dibutylphthalat	45.5

Die Inhaltsstoffe werden in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise Isopropanol oder/und Wasser, gelöst und auf eine geeignete nicht klebenden Unterlage zu einem Film mit der gewünschten Schichtdicke ausgegossen und trocknen gelassen. Die Hydrokolloidschicht

und die Deckschicht können separat hergestellt werden und mit der Bindemittelösung aufeinander geklebt werden, oder die Schichten können direkt aufeinander gegossen werden. Für die oben angeführten Beispiele wurde die Hydrokolloidschicht so gegossen, dass ihr Flächengewicht nach dem Trocknen etwa $0,02 \text{ g/cm}^2$ betrug. Die Deckschicht hatte etwa $0,015 \text{ g/cm}^2$ in Beispiel 5 und $0,06 \text{ g/cm}^2$ in Beispiel 6. Für die Bindschicht wurden $0,02 \text{ g/cm}^2$ eingesetzt.

Die Schichtdicken können variieren, so dass die Dosierung pro Flächeneinheit und die technologischen Eigenschaften des Films, beispielsweise Haftfähigkeit oder Flexibilität, optimal anpassbar sind.

Beispiel 7

Mucoadhäsive Tabletten 1.76% Ambroxol HCl	[%]
Ambroxol-HCl	1.76%
Hydroxypropylcellulose (L- HPC LH 21 ShinEtsu)	73.31%
Polyacrylat (Carbopol 940)	24.44%
Magnesiumstearat	0.49%

Die Inhaltsstoffe werden gemischt und als Tabletten der gewünschten Form, vorzugsweise flach eben oder leicht konvex bis zu einer Dicke von etwa 0.5 bis 2 mm, auf einer Tablettiermaschine gepresst.

Beispiel 8

Zäpfchen 500mg Ambroxol HCl	[g / Zäpfchen]
Ambroxol-HCl	0.5
Hartfett	3.0

Das Hartfett wird in einem Wasserbad geschmolzen.

Ambroxol-HCl wird in der geschmolzenen Grundlage suspendiert, in eine geeignete Form gegossen, und bis zur Erhärtung der Zäpfchen erkalten gelassen.

Beispiel 9

5

Mucoadhäsive hydrophobe Salbe 30% Ambroxol HCl	[%]
Ambroxol HCl	30
Paraffin	33.25
Polyethylen	2.5
Gelatine	16.7
Pectin	16.7
Carboxymethylcellulose	16.7
Natrium	

Beispiel 10

Mucoadhäsive hydrophobe Salbe 30% Ambroxol HCl	[%]
Ambroxol HCl	30.0
Polymethyvinylether-co- maleinsäureanhydrid	10.0
Carboxymethylcellulose	10.0
Traganth Puder	10.0
Paraffin	38.0
Polyethylen	2.0

- 10 Die Hydrocolloide werden gemischt und in das Gel bestehend aus den Polyethylen- und Paraffinanteilen eingebracht. Ambroxol Hydrochlorid wird in dieser Grundlage suspendiert.

Beispiel 11

Hydrophile Salbe 10% Ambroxol HCl	[g]
Ambroxol-HCl	10.0
Weißes Vaseline	31.5
Flüssiges Paraffin	31.5
Cetostearylalkohol	24.3
Natriumcetostearylsulfat	2.7

- 5 Weißes Vaseline, flüssiges Paraffin, Cetostearylalkohol und Natriumcetostearylsulfat werden im Wasserbad geschmolzen. Ambroxol HCl wird darin suspendiert und die Mischung bis zum Erkalten gerührt.

10 Beispiel 12

Hydrophile O/W-Creme 2.1% Ambroxol HCl		[g]
Hydrophile Phase	Ambroxol-HCl	2.1
	Gereinigtes Wasser	67.9
Lipophile Phase	Weißes Vaseline	10.5
	Flüssiges Paraffin	10.5
	Cetostearylalkohol	8.1
	Natriumcetostearylsulfat	0.9

- Weißes Vaseline, flüssiges Paraffin, Cetostearylalkohol und Natriumcetostearylsulfat werden im Wasserbad geschmolzen. Ambroxol-HCl wird im erwärmten Wasser gelöst, der
- 15 Mischung hinzugefügt und bis zum Erkalten gerührt.

Beispiel 13

Hydrophile O/W-Creme 1.2% Ambroxol HCl		[g]
Hydrophile phase	Ambroxol-HCl	1.2
	Gereinigtes Wasser	39.5
	Propylenglycol	9.9
	Polyethylenglycol-100-glycerolmonostearat	6.9
Lipophile Phase	Weißes Vaseline	25.2
	Mittelkettige Triglyceride	7.4
	Cetylalkohol	5.95
	Glycerolmonostearat	3.95

Weißes Vaseline, mittelkettige Triglyceride, Cetylalkohol und Glycerolmonostearat werden im Wasserbad geschmolzen. Gereinigtes Wasser, Propylenglycol and Polyethylenglycol-100-glycerolmonostearat werden gemischt und erhitzt auf etwa die Temperatur der öligen Phase.
5 Ambroxol-HCl wird in der wässrigen Mischung gelöst. Die hydrophile Phase wird anschließend in die lipophile Phase gegeben. Die Mischung wird bis zur Erkaltung geführt.

Beispiel 14

Natriumstearat – Stift 2.95% Ambroxol HCl	[g]
Ambroxol-HCl	3.0
Ethanol 96%	86.0
Stearinsäure	6.0
Glycerol	6.0
Natriumhydroxid	0.84

10 Stearinsäure, Glycerol und Natriumhydroxid werden in Ethanol (96%ig) gelöst.
Ambroxol-HCl wird hinzugefügt und die Lösung in eine geeignete Form gegossen.

Beispiel 15

Polyethylenglycol – Stift 30% Ambroxol HCl	[g]
Ambroxol-HCl	15.0
Polyethylenglycol 1000	30.0

Polyethylenglycol 600	5.0
-----------------------	-----

Polyethylenglycol 1000 und Polyethylenglycol 600 werden im Wasserbad geschmolzen, Ambroxol-HCl darin suspendiert und die Lösung in eine geeignete Form gegossen.

Patentansprüche

1. Topische pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend Ambroxol oder eines seiner
5 pharmakologisch verträglichen Salze zum direkten Auftragen oder Aufbringen auf die
Haut und/oder Schleimhaut mit antiinflammatorischen und lokalanästhetischen
Eigenschaften.
2. Topische pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 1, wobei Ambroxol in
10 Form seines Hydrochlorids vorliegt.
3. Topische pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 1 oder 2 in Form einer
Formulierung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Gelen, hydrophilen Pasten,
Schüttelmixturen und Lösungen.
15
4. Topische pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 3, dadurch
gekennzeichnet, dass der Gehalt an Ambroxol von 0,1 % bis 20 % beträgt.
5. Topische pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 1 oder 2 in Form einer
20 Formulierung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Zäpfchen, hydrophoben Pasten,
Salben, Cremes, Lotionen und Stiften.
6. Topische pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 1 oder 2 in Form von
mucoadhäsiven Pflastern, Buccalstreifen oder mucoadhäsiven Tabletten.
25
7. Topische Zusammensetzungen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der
Gehalt an Ambroxol in mucoadhäsiven Pflastern von 1% bis 50% (w/w) bezogen auf die
Gesamtmasse der hydrophilen Trägerschicht beträgt.
- 30 8. Topische Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die
Verweildauer des Ambroxols oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze auf
der Haut und/oder Schleimhaut verlängert ist gegenüber der einer 0,1%igen Ambroxol

36

enthaltenden nichtionischen hydrophilen Creme gemäß Ausgabe 2003 des Deutschen Arzneibuches.

- 5 9. Verwendung von Ambroxol oder eines seiner pharmakologisch verträglichen Salze zur Herstellung einer Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 zur topischen Behandlung von Schmerzen, Brennen oder Juckreiz der Haut und/oder Schleimhaut.
- 10 10. Verwendung von Ambroxol oder eines seiner pharmakologisch verträglichen Salze zur Herstellung einer Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 zur topischen Behandlung von Entzündungen.
- 15 11. Verwendung von Ambroxol oder eines seiner pharmakologisch verträglichen Salze zur Herstellung einer Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 zur topischen Behandlung von Zuständen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus schmerzhaften oder juckenden Entzündungen im Mund, brennenden oder juckenden Entzündungen im Vaginalbereich, Mückenstichen, Hautrötungen allergischen, immunologischen oder idiopathischen Ursprungs und juckenden oder brennenden Hämorrhoiden.

Preparaciones tópicas que contienen Ambroxol

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas tópicas que
5 contienen Ambroxol o una de sus sales farmacológicamente aceptables, preferible-
mente en forma de su hidrocloreuro, para ser extendidas o aplicadas directamente
sobre la piel y/o mucosas, con propiedades antiinflamatorias y anestésicas locales.

En farmacia son conocidas diversas formulaciones básicas para aplicar medi-
10 camentos a la piel y mucosas. Los textos usuales de tecnología farmacéutica ofrecen
una panorámica del tema, por ejemplo el de U. Schöffing, "Arzneiformenlehre",
Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 4ª edición, 2003, o bien el de Gurny/Junginger,
"Bioadhesion – Possibilities and Future Trends", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1990. El documento WO 00/38653 describe una formulación
15 mejorada para la aplicación transdérmica de corticosteroides y, además de muchos
otros antioxidantes, menciona también el ambroxol como una sustancia auxiliar
adecuada para la protección frente a la degradación por oxidación. Son conocidos
comprimidos de ambroxol para chupar, que se emplean en el tratamiento de dolores
de garganta y de la cavidad faríngea (documentos EP 1200070, WO 03/072094).
20 No obstante, en el estado de la técnica no están descritas formulaciones medicinal-
mente eficaces que contengan como sustancia activa ambroxol o sus sales, para
aplicación local directa sobre la piel o mucosas, y para su tratamiento.

Las formulaciones tópicas de compuestos con actividad anestésica o antiinfla-
25 matoria presentan con frecuencia efectos secundarios.

Por tanto, es misión de la presente invención preparar formulaciones tópicas
que, además de poseer eficacia antiinflamatoria y anestésica satisfactoria, presenten
sólo escasos efectos secundarios, o ninguno.

30

Descripción de la Invención

Se ha hallado, sorprendentemente, que composiciones farmacéuticas tópicas
35 que contienen ambroxol o una de sus sales farmacológicamente aceptables, para ser
extendidas o aplicadas directamente sobre la piel y/o mucosas, poseen propiedades

antiinflamatorias y anestésicas locales.

El extraordinario perfil toxicológico del ambroxol permite además la aplicación de tales formulaciones sobre una gran superficie y durante un tiempo prolongado.

5

Son objeto de la presente invención composiciones farmacéuticas tópicas que contienen ambroxol o una de sus sales farmacológicamente aceptables, para ser extendidas o aplicadas directamente sobre la piel o mucosas, preferiblemente sobre la piel o mucosas, y de manera especialmente preferible sobre la piel, con propiedades

10

antiinflamatorias y anestésicas locales.

Se prefieren composiciones farmacéuticas tópicas en las cuales el ambroxol está presente en forma de su hidrocloreto.

15

Se prefieren, además, composiciones farmacéuticas tópicas en forma de una formulación seleccionada del grupo compuesto por geles, pastas hidrófilas, mezclas a granel, y soluciones, preferiblemente de geles y pastas hidrófilas.

20

Se prefieren especialmente composiciones farmacéuticas tópicas en forma de una formulación seleccionada del grupo compuesto por geles, pastas hidrófilas, mezclas a granel, y soluciones, en las cuales el contenido de ambroxol asciende a 0,1 % hasta 20 % (peso/peso), preferiblemente 0,5 % hasta 5 % (peso/peso).

25

Son especialmente preferidas composiciones farmacéuticas tópicas en forma de una formulación seleccionada del grupo compuesto por supositorios, pastas hidrófobas, pomadas, cremas, lociones y lápices, preferiblemente supositorios, pastas hidrófobas y lápices.

30

Una forma de realización preferida de la invención consiste en composiciones farmacéuticas tópicas en forma de emplastos mucoadhesivos, cintas bucales o comprimidos mucoadhesivos, preferiblemente emplastos mucoadhesivos o cintas bucales.

35

Una forma de realización así mismo preferida de la invención consiste en composiciones tópicas en las cuales el contenido de ambroxol en emplastos mucoadhesivos asciende a 1 % - 50 % (peso/peso) referido a la masa total de la capa portadora

hidrófila, con preferencia 5% a 40 % (peso/peso), y de manera especialmente preferible 10 a 30 % (peso/peso).

5 Son muy preferidas las composiciones tópicas antes descritas en las cuales la duración de la permanencia del ambroxol, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, sobre la piel y/o mucosas ha sido prolongada en comparación con la crema hidrófila no iónica, que contiene 0,1% de ambroxol, conforme a la edición 2003 de la Farmacopea Alemana (Deutsches Arzneibuch).

10 Constituye otro objeto de la presente invención el empleo de ambroxol, o de una de sus sales farmacológicamente aceptables, para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento tópico de dolores, escozores, o prurito de la piel y/o mucosas, preferiblemente de dolores y escozores de las mucosas o de prurito y escozores de la piel, pero de manera especialmente preferible de dolores y escozores
15 de las mucosas.

Es también objeto de la presente invención el empleo de ambroxol, o de una de sus sales farmacológicamente aceptables, para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento tópico de inflamaciones.

20

Es otro objeto de la presente invención el empleo de ambroxol, o de una de sus sales farmacológicamente aceptables, para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento tópico de estados seleccionados del grupo compuesto por inflamaciones dolorosas en la boca o en la zona vaginal, picaduras de mosquitos,
25 eritemas cutáneos de origen alérgico, inmunológico o idiopático, y hemorroides con prurito o escozor, con preferencia inflamaciones dolorosas en la boca o en la zona vaginal, y hemorroides con prurito o escozor.

Son ácidos adecuados para formar sales de ambroxol, por ejemplo, el ácido
30 clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, y ácido metansulfónico, preferiblemente el ácido clorhídrico.

Geles, pastas hidrófilas, mezclas a granel, y soluciones

35

Los geles, pastas hidrófilas, mezclas a granel, y soluciones de acuerdo con la

invención contienen diversas proporciones de agua, una o varias sustancias auxiliares del grupo compuesto por polímeros naturales, semisintéticos o sintéticos, compuestos inorgánicos formadores de gel, aromas, perfumes, edulcorantes, colorantes, agentes conservantes, alcoholes inferiores, polioles, reguladores del pH, intensificadores de la permeación, e inductores de la disolución.

Son adecuados como polímeros, compuestos farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo compuesto por goma arábica, celulosa, derivados de celulosa, con preferencia derivados de celulosa no iónicos y mucoadhesivos, de manera especialmente preferible metilcelulosa (MC), carboximetilcelulosa (CMC) o sus sales, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o metiletilcelulosa (MEC), poli(vinilalquiléter-co-anhídrido de ácido maleico) o sus sales, gelatina, pectina, polietilenglicoles (PEG), poli(alcohol vinílico) (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), tragacanto, carrageenano, xantano, quitosano, cloruro de quitosano, agarosa, agar-agar, alginatos, poloxámeros, almidón, derivados de almidón, goma guar, galactomanano, poliacrilatos, polímeros acrílicos reticulados, poli(metacrilato de hidroxietilo), poli(metacrilato de hidroxipropilo) y poli(metacrilato de hidroxipropilmetilo).

Son adecuados como geles inorgánicos dióxido de silicio coloidal, o bentonita.

Se denominan alcoholes inferiores en la presente invención el etanol, el 1-propanol y el 2-propanol.

Son adecuados como polioles compuestos seleccionados del grupo compuesto por etilenglicol, propilenglicol, glicerol y azúcar-alcoholes, preferiblemente glicerol, sorbitol y maltitol.

Los compuestos adecuados como reguladores del pH y intensificadores de la permeación coinciden con las sustancias auxiliares indicadas en el apartado de pomadas hidrófilas, pastas, cremas y lociones. Se pueden añadir inductores de la disolución, perfumes, colorantes, edulcorantes, y agentes conservantes, en cantidades farmacéuticamente aceptables.

Para preparar las pastas hidrófilas o mezclas a granel antes descritas, se pueden añadir compuestos inorgánicos insolubles, finamente molidos, por ejemplo óxido

de zinc y dióxido de titanio.

Los emplastos mucoadhesivos conformes a la invención constan de al menos una capa hidrófila y eventualmente una capa de cobertura hidrófoba, que está
5 eventualmente unida a la capa mucoadhesiva a través de una capa de unión separada. La capa hidrófila contiene ambroxol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo en un intervalo de concentración de 1% a 50 % (peso/peso), preferiblemente 5% a 40 % (peso/peso), de manera especialmente preferible 10% a 30 % (peso/peso) de ambroxol, referido a la masa seca total de la capa hidrófila.

10

La capa mucoadhesiva hidrófila contiene uno o varios polímeros hidrocoloides naturales, semisintéticos o sintéticos, y eventualmente uno o varios plastificantes. Pueden estar contenidas, además, sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, por ejemplo sustancias que influyen en la capacidad de adherencia y /o en
15 la flexibilidad, inhibidores de la cristalización, aromas, perfumes, edulcorantes, colorantes, agentes conservantes, alcoholes inferiores, intensificadores de la permeación, reguladores del pH y/o inductores de la disolución.

La capa de cobertura contiene un compuesto formador de película natural,
20 semisintético o sintético, que es insoluble o escasamente soluble en agua, y que posee menores propiedades mucoadhesivas que el polímero hidrocoloide de la capa hidrófila, perteneciente preferiblemente al grupo de los poliacrilatos y los derivados de celulosa. Preferiblemente, la capa de cobertura contiene además uno o varios plastificantes, y eventualmente aromas, perfumes, edulcorantes y colorantes.

25

Para preparar la capa de cobertura se puede emplear el componente formador de película en forma de una dispersión acuosa, que puede contener aditivos adicionales para estabilizar la dispersión y/o para favorecer la formación de la película, por ejemplo tensioactivos, agentes conservantes, o antiespumantes.

30

La capa de cobertura puede contener materiales plásticos, fabricados por separado y adecuados para aplicaciones farmacéuticas, por ejemplo polietileno, poli(tereftalato de etileno), polipropileno, o/y poli(cloruro de vinilo).

35 El emplasto mucoadhesivo puede contener además una capa de unión para fijar y asegurar las capas funcionales. La capa de unión comprende un polímero con

adherencia adecuada, y eventualmente plastificantes, colorantes y otras sustancias auxiliares que influyen en la adherencia y/o en la flexibilidad.

Son adecuados como polímeros hidrocoloides los compuestos seleccionados del grupo formado por derivados celulósicos mucoadhesivos, por ejemplo metilcelulosa (MC), carboximetilcelulosa (CMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metiletilcelulosa (MEC), gelatina, almidón soluble y sus derivados farmacológicamente aceptables, pectina, tragacanto, ácido alginico y sus sales farmacológicamente aceptables, goma guar, goma karaya, poli(óxido de etileno), poli(alcohol vinílico) (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), poli(acetato de vinilo), poli(vinilalquiléter-co-anhídrido de ácido maleico) y sus sales farmacológicamente aceptables, poliacrilatos, polímeros acrílicos reticulados, poli(metacrilato de hidroxietilo), poli(metacrilato de hidroxipropilo), poli(metacrilato de hidroxipropilmetilo), y mezclas de estos compuestos con poliisobutileno.

15

Se pueden emplear como compuestos formadores de película la celulosa regenerada (celofán), derivados de celulosa hidrófobos, por ejemplo hidroxipropilcelulosa (HPC), etilcelulosa (EC) o acetato de celulosa, poliacrilatos, polimetacrilatos, poli(metacrilato de hidroxietilo), poli(metacrilato de hidroxipropilo), o poli(metacrilato de hidroxipropilmetilo).

20

Se pueden emplear como plastificantes los ftalatos, por ejemplo el ftalato de dibutilo, sebacatos, por ejemplo el sebacato de dibutilo, adipatos, por ejemplo el adipato de dibutilo, polioles, por ejemplo alquilenglicoles, glicerol o polietilenglicol, azúcar-alcoholes, por ejemplo sorbitol o maltitol, triacetina, o citrato de trietilo.

25

El agente aglutinante polímero puede estar compuesto por agarosa, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), poliacrilato, polimetacrilato, poli(metacrilato de hidroxietilo), poli(metacrilato de hidroxipropilo), o poli(metacrilato de hidroxipropilmetilo), y derivados de celulosa, por ejemplo metilcelulosa (MC), carboximetilcelulosa (CMC) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

30

Son adecuados como reguladores del pH e intensificadores de la permeación, compuestos tales como los que se describen más adelante en el apartado de pomadas, pastas, cremas y lociones hidrófilas.

35

Los inductores de la disolución, sustancias de aroma, colorantes, edulcorantes y conservantes, empleados de acuerdo con la invención, son sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables.

5 Comprimidos mucoadhesivos

Los comprimidos mucoadhesivos de acuerdo con la invención contienen ambroxol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en una concentración de 0,1% a 30% (peso/peso), con preferencia 1% a 20% (peso/peso) de ambroxol.

10 Contienen además al menos un polímero mucoadhesivo y eventualmente otras sustancias auxiliares, por ejemplo agentes aglutinantes, cargas, agentes que favorecen la fluencia, y lubricantes. De manera opcional pueden contener reguladores de pH y/o intensificadores de la permeación. Se pueden añadir además perfumes, aromas, edulcorantes, y/o colorantes.

15

Son polímeros mucoadhesivos adecuados, conforme a la invención, la celulosa o sus derivados, con preferencia derivados de celulosa no iónicos, por ejemplo metilcelulosa (MC), carboximetilcelulosa (CMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o metiletilcelulosa (MEC),
20 poli(vinilalquiléter-co-anhídrido de ácido maleico) o sus sales, gelatina, pectina, polietilenglicol (PEG), poli(alcohol vinílico) (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), poli(acetato de vinilo), tragacanto, carrageenano, xantano, quitosano, cloruro de quitosano, agarosa, agar-agar, ácido alginico o sus sales, poloxámeros, almidón, derivados de almidón, goma guar, galactomanano, poliacrilato, polimetacrilato,
25 poli(metacrilato de hidroxietilo), poli(metacrilato de hidroxipropilo) o poli(metacrilato de hidroxipropilmetilo).

Como agentes aglutinantes y cargas se emplean sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, por ejemplo almidón o derivados de almidón, celulosa o sus
30 derivados, dextrina, tragacanto, gelatina, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), azúcares tales como sacarosa o lactosa, azúcar-alcoholes, o fosfato cálcico.

Los agentes favorecedores de la fluencia y lubricantes se seleccionan preferiblemente de compuestos farmacéuticamente aceptables del grupo formado por talco,
35 dióxido de silicio coloidal, ácido esteárico o sus sales, grasas, por ejemplo tribehenato de glicerilo, ceras, polietilenglicoles, y ácido fumárico.

Las sustancias de aroma, colorantes y edulcorantes, empleadas de acuerdo con la invención, son sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables.

Son adecuados como reguladores del pH y intensificadores de la permeación, compuestos tales como los que se describen más adelante en el apartado de pomadas, pastas, cremas y lociones hidrófilas.

Pomadas, pastas y supositorios hidrófobos

Las pomadas, pastas y supositorios de acuerdo con la invención constan de una base lipófila en la cual se encuentra disuelto o dispersado ambroxol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Para mejorar la mucoadhesión y/o para evitar la recristalización pueden contener, además, hidrocoloides farmacéuticamente aceptables. También pueden contener perfumes, edulcorantes, colorantes, intensificadores de la permeación, así como agentes conservantes o/y antioxidantes, farmacéuticamente aceptables.

La base lipófila se selecciona del grupo compuesto por hidrocarburos sintéticos o naturales, por ejemplo parafinas, polietilenos o geles de vaselina, aceites o grasas vegetales o animales, grasas endurecidas, glicéridos sintéticos, ceras, y polialquil-siloxanos líquidos.

Los hidrocoloides farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo compuesto por celulosa y sus derivados, preferiblemente derivados no iónicos y mucoadhesivos, por ejemplo metilcelulosa (MC), carboximetilcelulosa (CMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y metiletilcelulosa (MEC), poli(vinilalquiléter-co-anhídrido de ácido maleico) y sus sales, gelatina, pectina, poli(óxido de etileno), poli(alcohol vinílico) (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), tragacanto, carrageenano, xantano, quitosano, cloruro de quitosano, agarosa, agar-agar, ácido algínico y sus sales, poloxámero, almidón, derivados de almidón, goma guar, goma karaya, galactomanano, poliacrilato, polimetacrilato, poli(metacrilato de hidroxietilo), poli(metacrilato de hidroxipropilo), y poli(metacrilato de hidroxipropilmetilo).

Son adecuados como agentes conservantes, antioxidantes, y intensificadores de la permeación, los que se indican en el apartado de pomadas, pastas, cremas y

lociones hidrófilas, que viene a continuación.

Pomadas, pastas, cremas y lociones hidrófilas

5 Las pomadas, pastas, cremas y lociones hidrófilas de acuerdo con la invención se componen de una base lipófila y sustancias tensioactivas del tipo de los emulsio-
nantes de aceite en agua y/o de agua en aceite. Además, opcionalmente puede estar
contenida agua en cantidades diversas. Dependiendo de la cantidad de agua y del tipo
de emulsionante, el sistema puede presentarse como una emulsión del tipo de aceite
10 en agua o del tipo de agua en aceite. Los productos de acuerdo con el sentido de la presente invención, contienen ambroxol o sus sales en una concentración entre 0,1% y 50%, preferiblemente entre 1% y 40%, y de manera especialmente preferible en el intervalo de 1,5% - 5% en el caso de sistemas que contengan agua, y 5% - 30% en el caso de sistemas anhidros. Además de ambroxol y sus sales farmacéuticamente
15 tolerables pueden estar incorporados, además, agentes conservantes, antioxidantes, intensificadores de la permeación, polioles, agentes diluyentes, espesantes, colorantes, aromas, y perfumes y reguladores del pH.

Son adecuadas como bases lipófilas las siguientes sustancias auxiliares farma-
20 céuticamente aceptables, o mezclas seleccionadas de entre las mismas:

- hidrocarburos, por ejemplo vaselina blanca, vaselina amarilla, parafina líquida fluida y espesa, parafina sólida, parafina microcristalina, aceite de parafina, polietileno, escualeno o perhidroescualeno,
- glicéridos, por ejemplo glicéridos parciales, poliglicéridos, mono-, di-, o triglicé-
25 ridos,
- ácidos grasos, por ejemplo ácido esteárico, ácido palmítico o ácido oleico,
- aceites grasos de origen vegetal, por ejemplo aceite de semilla de borraja, aceite de cardo, aceite de cacahuete, aceite de coco, o aceite de germen de maíz, aceites grasos de origen (semi)sintético tales como triglicéridos de cadena media,
- 30 - grasas y glicéridos endurecidos de origen vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete endurecido, aceite de ricino o manteca de cacao,
- grasas de origen animal, por ejemplo manteca de cerdo, o grasas de origen semisintético tales como grasa dura o manteca de shea,
- ceras de origen natural y sintético, por ejemplo cera amarilla, cera blanqueada,
35 cera microcristalina, cera de abejas, palmitato de cetilo o sus derivados, con preferencia cera acetilada, cera de polietileno, cera de ésteres cetílicos, o cera

THG,

- resinas, por ejemplo colofonia, o bien
- siliconas, por ejemplo aceite de silicona, dimeticona, simeticona o ciclometicona.

5 Se pueden emplear como sustancias tensioactivas las siguientes sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables:

- emulsionantes aniónicamente activos, por ejemplo estearatos alcalinos, preferiblemente estearato de potasio, o estearatos metálicos, preferiblemente monoestearato de aluminio, jabones de aminas, preferiblemente trietanolamina o
10 laurilsulfato de trietanolamina, así como alquilsulfatos, preferiblemente dodecilsulfato sódico,
- emulsionantes catiónicamente activos, por ejemplo compuestos de amonio cuaternario, preferiblemente cloruro de benzalconio o cloruro de cetilpiridinio,
- emulsionantes anfóteros, por ejemplo fosfolípidos naturales o sintéticos, en
15 especial lecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicérido, fosfatidilinositol, fosfatidilserina, o esfingomielina o betaína
- emulsionantes no iónicos, por ejemplo alcoholes grasos superiores, preferiblemente alcohol cetílico, alcohol estearílico o alcohol cetilestearílico, ésteres parciales de alcoholes polivalentes, preferiblemente ésteres de ácido graso con etilenglicol y propilenglicol, de manera especialmente preferible monoestearato de etilenglicol, diestearato de etilenglicol, o monoestearato de propilenglicol, ésteres de
20 ácido graso con glicerol, preferiblemente monopalmitato de glicerol, dipalmitato de glicerol, tripalmitato de glicerol, monoestearato de glicerol, monoisoestearato de glicerol, diestearato de glicerol, diisoestearato de glicerol, triestearato de glicerol,
25 trihidroxiestearato de glicerol, monooleato de glicerol o dioleato de glicerol, ésteres de ácido graso con sorbitán, preferiblemente laurato de sorbitán, palmitato de sorbita, estearato de sorbita, monooleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, o trioleato de sorbitán, éteres y ésteres de polietilenglicol, preferiblemente éteres de alcohol graso con polietilenglicol, preferiblemente éter laurílico de polietilenglicol,
30 éter cetílico de polietilenglicol, éter estearílico de polietilenglicol, éter cetilestearílico de polietilenglicol, o éter miristilcetilestearílico de polietilenglicol, ésteres de ácidos grasos con polietilenglicol, preferiblemente monolaurato de polietilenglicol, monoestearato de polietilenglicol, diestearato de polietilenglicol, estearilestearato de polietilenglicol, o ricinoleato de polietilenglicol, ésteres de ácidos grasos con
35 polietilenglicolsorbitán, preferiblemente polisorbatos, ésteres de ácidos grasos con polietilenglicolglicerol, preferiblemente monoestearato de polietilenglicolglicerol,

diestearato de polietilenglicolglicerol, hidroxiestearato de polietilenglicolglicerol, tripalmitato de polietilenglicolglicerol, trilinoleato de polietilenglicolglicerol, trioleato de polietilenglicolglicerol, ricinoleato de polietilenglicolglicerol, o cocoato de polietilenglicolglicerol, alcoholes de estearina, preferiblemente colesterol o alcohol de lanolina, copolímeros de bloques de polioxietileno y polioxipropileno, preferiblemente poloxámeros, lanolina o alcoholes de lanolina, así como mezclas de dos o más de los emulsionantes mencionados.

De acuerdo con la invención, son adecuados como agentes conservantes:

- 10 - alcoholes y fenoles tales como etanol, isopropanol, alcohol bencílico, clorobutanol, alcohol feniletílico, fenoxietanol, fenol, clorocresol, timol o triclosán,
 - ácidos carboxílicos y sus sales, tales como ácido benzoico, benzoato sódico, ácido sórbico, sorbato potásico, ésteres PHB (ésteres de ácido 4-hidroxibenzoico), preferiblemente 4-hidroxibenzoato de metilo, 4-hidroxibenzoato de etilo,
 - 15 4-hidroxibenzoato de propilo, o 4-hidroxibenzoato de butilo, así como sus compuestos con sodio,
 - compuestos nitrogenados tales como cloruro de benzalconio, gluconato de clorhexidina, zinc-piritiona, o cloruro de cis-1-(3-cloroalil)-3,5,7-triaza-1-azonia-adamatano, o bien
 - 20 - carbonato de propileno
- así como mezclas de dos o más de los agentes conservantes mencionados.

De acuerdo con la invención, son adecuados como antioxidantes los antioxidantes naturales tales como el ácido ascórbico, ácido salicílico o α -tocoferol, antioxidantes semisintéticos tales como ésteres del ácido ascórbico o del ácido gálico, en especial ascorbato de palmitilo o galato de propilo, antioxidantes sintéticos tales como butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno o sulfitos, en especial bisulfito sódico, formadores de complejos tales como el ácido edético o el edetato sódico, y mezclas de dos o más de los antioxidantes mencionados.

30

De acuerdo con la invención, son adecuados como polioles el glicerol, azúcar-alcoholes tales como sorbitol, manitol, maltitol o Isomalt, etilenglicol, proplenglicol, hexilenglicol o polietilenglicoles.

35

De acuerdo con la invención, son adecuados como agentes diluyentes el miristato de miristilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, alcanoato de isopropilo,

adipato de diisopropilo, y adipato de dibutilo.

De acuerdo con la invención, son adecuados como reguladores del pH los ácidos tales como el ácido acético, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, bases tales como amoníaco, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, hidróxido de aluminio o trometamol, y sales tales como hidrogenocarbonato sódico, monohidrogenofosfato sódico, dihidrogenofosfato sódico, monohidrogenofosfato potásico, dihidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, citrato sódico, oxalato sódico, lactato sódico, lactato cálcico, sulfato magnésico, monohidrogenocitrato amónico, o hidrogenocitrato diamónico.

De acuerdo con la invención, son adecuados como intensificadores de la permeación la urea, dimetilsulfóxido, sal sódica del ácido hialurónico, alcoholes tales como alcohol laurílico o alcohol oleílico, ácidos alcanoicos tales como ácido oleico, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona, etilenglicol, propilenglicol o mentol, y otros intensificadores de la permeación de los grupos de sustancias de 1-acilglicósidos, 1-acil-polioxietilenos, 1-acil-sacáridos, 2-n-acil-ciclohexanonas, 2-n-acil-1,3-dioxolanos (SEPA), 1,2,3-triacil-glicerol, 1-alcoholes, ácidos 1-alcanoicos, 1-alkil-acetatos, 1-alkil-aminas, 1-alkil-n-alkil-polioxietilenos, 1-alkil-alkilatos, n-alkil-beta-D-tioglicósidos, 1-alkil-glicéridos, 1-alkil-propilenglicoles, 1-alkil-polioxietilenos, 1-alkil-2-pirrolidonas, alkil-acetoacetatos, alkilenglicoles, alkilmetilsulfóxidos, alkil-propionatos, alkilsulfatos, diacilsuccinatos, diacil-N,N-dimetilaminoacetato (DDAA), diacil-N,N-dimetilaminoisopropionatos (DDAIP) y fenilalkilaminas.

Se pueden emplear como espesantes polímeros naturales, polímeros semisintéticos, polímeros sintéticos, compuestos inorgánicos formadores de gel, tales como los que se han indicado antes en la descripción de los geles y pastas hidrófilos.

Las sustancias de aroma, colorantes y perfumes, empleadas de acuerdo con la invención, son sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables.

Lápices

Los lápices, en el sentido de la presente invención, contienen 0,1% a 50% (peso/peso), preferiblemente 1% a 45% (peso/peso), y de manera especialmente preferible 2% a 40% (peso/peso) de ambroxol o sus sales farmacéuticamente

utilizables. Además, contienen 4% a 8% (peso/peso) de jabones sódicos, en especial jabones sódicos del ácido palmítico, ácido esteárico, amidas del ácido esteárico, y monoetanolamida del ácido esteárico, así como etanol, isopropanol y/o agua, en proporciones en peso variables. De manera alternativa, también se puede incorporar la
5 sustancia activa en una base compuesta por uno o varios polietilenglicoles de distintas longitudes de cadena, en forma de un lápiz.

Pueden estar contenidos, además, emulsionantes, agentes conservantes, anti-oxidantes, agentes diluyentes, polioles, intensificadores de la permeación, y perfumes.
10 De los grupos mencionados se pueden seleccionar sustancias auxiliares tales como las descritas más arriba, bajo el apartado "Pomadas, pastas, cremas y lociones hidrófilas".

La preparación de las formulaciones de acuerdo con la invención puede llevar-
15 se a cabo según métodos conocidos en la bibliografía.

Los siguientes ejemplos deben explicar las formulaciones de acuerdo con la invención. Los ejemplos sirven como ilustración, y no deben ser considerados
20 limitantes.

Ejemplos:

Ejemplo 1

25

Solución de ambroxol HCl al 1%	[g/100 g]
Ambroxol HCl	1,0
Glicerol al 85 %	20,0
Etanol de 96 %	5,0
Mentol	0,01
Aroma de menta	0,02
Indigocarmín al 85 % (colorante)	0,000015
Agua purificada	73,97

Ejemplo 2

Gel de ambroxol HCl al 3%	[g/100 g]
Ambroxol HCl	3,0
Polivinilpirrolidona, tipo 90	30,0
Agua purificada	67

Ejemplo 3

5

Gel de ambroxol HCl al 0,5%	[g/100 g]
Ambroxol HCl	0,5
Polietilenglicol 400	49,75
Polietilenglicol 1000	49,75

Ejemplo 4

Gel de ambroxol HCl al 2%	[g/100 g]
Ambroxol HCl	2,0
Acido tartárico	0,1
Cloruro de benzalconio	0,01
Hidroxietilcelulosa	5,0
Sacarina sódica	0,03
Glicerol al 85 %	10
Perfume (Coolfresh Aroma, razón social Düllberg, Hamburgo)	0,24
Azul patente V (colorante, obtenible de la razón social Givaudan Deutschland GmbH, Dortmund)	0,003
Polisorbato 80	1,5
Agua purificada	hasta 100,0

Se disuelven en agua los ingredientes que no se hinchan. Se añaden los componentes formadores de gel, y se deja que se hinchen. Se agita suavemente la mezcla, para formar una solución homogénea o un gel homogéneo.

5 Ejemplo 5

Emplasto mucoadhesivo		[%] de la masa seca de la capa
Estratificado de tres capas		
Capa de polímero hidrocoloide	Ambroxol HCl	20
	Hidroxipropilmetilcelulosa	72
	Propilenglicol	8
Capa de cobertura	Etilcelulosa (tipo N14)	90
	Propilenglicol	10
Capa de unión	Polivinilpirrolidona, tipo 90	100

Ejemplo 6

Emplasto mucoadhesivo		[%] de la masa seca de la capa
Estratificado de dos capas		
Capa de polímero hidrocoloide	Ambroxol HCl	20
	Hidroxipropilmetilcelulosa	72
	Propilenglicol	8
Capa de cobertura	Etilcelulosa (tipo N14)	49,1
	Laurilsulfato sódico	2,4
	Alcohol cetílico	3,0
	Ftalato de dibutilo	45,5

10

Se disuelven los ingredientes en un disolvente adecuado, por ejemplo isopropanol y/o agua, se extienden sobre un sustrato no adherente adecuado, para formar una película con el grosor de capa deseado, y se dejan secar. Se pueden preparar por separado la capa de hidrocoloide y la capa de cobertura, y pegar una a otra con la

solución de agente fijador, o bien se pueden extender directamente las capas una encima de otra.

5 Para los ejemplos antes indicados, se vierte la capa de hidrocoloide de manera tal que su peso por unidad de disolvente, después del secado, ascendió a aproximadamente 0,02 g/cm². La capa de cobertura tenía aproximadamente 0,015 g/cm² en el Ejemplo 5 y 0,06 g/cm² en el Ejemplo 6. Para la capa de unión se emplearon 0,02 g/cm².

10 Los grosores de las capas pueden variar, de forma que estén ajustadas de manera óptima la dosis por unidad de superficie y las propiedades tecnológicas de la película, por ejemplo la adherencia o la flexibilidad.

Ejemplo 7

15

Comprimidos mucoadhesivos de	[%]
ambroxol HCl al 1,76%	
Ambroxol HCl	1,76%
Hidroxipropilcelulosa (L-HPC LH 21 ShinEtsu)	73,31%
Poliacrilato (Carbopol 940)	24,44%
Estearato magnésico	0,49%

Se mezclan los ingredientes y se prensan en una máquina comprimidora hasta un grosor de aproximadamente 0,5 a 2 mm, para dar comprimidos de la forma deseada, preferiblemente planos lisos o ligeramente convexos.

20

Ejemplo 8

Supositorios con	[g / supositorio]
500 mg de ambroxol HCl	
Ambroxol HCl	0,5
Grasa dura	3,0

Se funde la grasa dura en un baño de agua. Se suspende el ambroxol-HCl en la base fundida, se vierte en un molde adecuado, y se deja enfriar hasta que se endurecen los supositorios.

5 Ejemplo 9

Pomada hidrófoba mucoadhesiva con 30% de ambroxol HCl	[%]
Ambroxol HCl	30
Parafina	33,25
Poli(etileno)	2,5
Gelatina	16,7
Pectina	16,7
Carboximetilcelulosa sódica	16,7

Ejemplo 10

Pomada hidrófoba mucoadhesiva con 30% de ambroxol HCl	[%]
Ambroxol HCl	30,0
Poli(metiviniléter-co-anhídrido de ácido maleico)	10,0
Carboximetilcelulosa	10,0
Tragacanto en polvo	10,0
Parafina	38,0
Poli(etileno)	2,0

10

Se mezclan los hidrocoloides, y se incorporan al gel constituido por las porciones de polietileno y de parafina. En esta base se suspende el hidrocloreuro de ambroxol.

15

Ejemplo 11

Pomada hidrófila con 10% de ambroxol HCl	[g]
Ambroxol HCl	10,0
Vaselina blanca	31,5
Parafina líquida	31,5
Alcohol cetosteárilico	24,3
Cetosteáril sulfato sódico	2,7

Se funden en un baño de agua la vaselina blanca, la parafina líquida, el alcohol cetosteárilico, y el cetosteáril sulfato sódico. Se suspende en ello ambroxol HCl, y se agita la mezcla hasta que se enfría.

Ejemplo 12

Crema aceite/agua hidrófila con 2,1% de ambroxol HCl		[g]
Fase hidrófila	Ambroxol HCl	2,1
	Agua purificada	67,9
Fase lipófila	Vaselina blanca	10,5
	Parafina líquida	10,5
	Alcohol cetosteárilico	8,1
	Cetosteáril sulfato sódico	0,9

10

Se funden en un baño de agua la vaselina blanca, la parafina líquida, el alcohol cetosteárilico, y el cetosteáril sulfato sódico. Se disuelve el ambroxol-HCl en agua caliente, se añade la mezcla, y se agita hasta que se enfría.

15

20

Eiemplo 13

Crema aceite/agua hídrola con 1,2% de ambroxol HCl		[g]
Fase hídrola	Ambroxol HCl	1,2
	Agua purificada	39,5
	Propilenglicol	9,9
	Polietilenglicol-100- monoestearato de glicerol	6,9
Fase lipófila	Vaselina blanca	25,2
	Triglicéridos de cadena media	7,4
	Alcohol cetílico	5,95
	Monoestearato de glicerol	3,95

Se funden en un baño de agua la vaselina blanca, los triglicéridos de cadena media, el alcohol cetílico y el monoestearato de glicerol. Se añaden y mezclan el agua purificada, el propilenglicol y el polietilenglicol-100-monoestearato de glicerol, y se calienta hasta aproximadamente la temperatura de la fase oleosa. Se disuelve el ambroxol-HCl en la mezcla acuosa. A continuación se vierte la fase hídrola sobre la fase lipófila. Se agita la mezcla hasta que se enfría.

10

Eiemplo 14

Láplz de estearato sódico con 2,95% de ambroxol HCl	[g]
Ambroxol HCl	3,0
Etanol de 96 %	86,0
Acido esteárico	6,0
Glicerol	6,0
Hidróxido sódico	0,84

Se disuelven en el etanol (de 96%) el ácido esteárico, el glicerol y el hidróxido sódico. Se añade a ello el ambroxol-HCl, y se vierte la solución en un molde adecuado.

15

Ejemplo 15

Lápiz de polietilenglicol	[g]
con 30% de ambroxol HCl	
Ambroxol HCl	15,0
Polietilenglicol 1000	30,0
Polietilenglicol 600	5,0

Se funden en un baño de agua el polietilenglicol 1000 y el polietilenglicol 600,
5 se suspenden en ello el ambroxol-HCl, y se vierte la solución en un molde adecuado.

10

15

20

25

30

REIVINDICACIONES

1. Composiciones farmacéuticas tópicas que contienen ambroxol o una de sus sales farmacológicamente aceptables, para ser extendidas o aplicadas directamente sobre la piel y/o mucosas, con propiedades antiinflamatorias y anestésicas locales.
2. Composiciones farmacéuticas tópicas según la reivindicación 1, en las cuales el ambroxol está presente en forma de su hidrocloreto.
3. Composiciones farmacéuticas tópicas según la reivindicación 1 ó 2, en forma de una formulación seleccionada del grupo compuesto por geles, pastas hidrófilas, mezclas a granel, y soluciones.
4. Composiciones farmacéuticas tópicas según la reivindicación 3, caracterizadas porque el contenido de ambroxol asciende a 0,1 % hasta 20 %.
5. Composiciones farmacéuticas tópicas según la reivindicación 1 ó 2, en forma de una formulación seleccionada del grupo compuesto por supositorios, pastas hidrófobas, pomadas, cremas, lociones y lápices.
6. Composiciones farmacéuticas tópicas según la reivindicación 1 ó 2, en forma de emplastos mucoadhesivos, cintas bucales o comprimidos mucoadhesivos.
7. Composiciones tópicas según la reivindicación 6, caracterizadas porque el contenido de ambroxol en emplastos mucoadhesivos asciende a 1% hasta 50% (peso/peso), referido a la masa total de la capa portadora hidrófila.
8. Composiciones tópicas según una de las reivindicaciones 1 a 7, en las cuales la duración de la permanencia del ambroxol, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, sobre la piel y/o mucosas ha sido prolongada en comparación con la crema hidrófila no iónica, que contiene 0,1% de ambroxol, conforme a la edición 2003 de la Farmacopea Alemana (Deutsches Arzneibuch).
9. Empleo de ambroxol o de una de sus sales farmacológicamente aceptables, para preparar una composición según una de las reivindicaciones 1 a 7, para el

tratamiento tópico de dolores, escozores, o prurito de la piel y/o mucosas.

10. Empleo de ambroxol o de una de sus sales farmacológicamente aceptables,
para preparar una composición según una de las reivindicaciones 1 a 7, para el /
5 tratamiento tópico de inflamaciones.

11. Empleo de ambroxol o de una de sus sales farmacológicamente aceptables,
para preparar una composición según una de las reivindicaciones 1 a 7, para el
tratamiento tópico de estados seleccionados del grupo compuesto por inflamaciones
10 dolorosas o pruriginosas en la boca, inflamaciones dolorosas o pruriginosas en la zona
vaginal, picaduras de mosquitos, eritemas cutáneos de origen alérgico, Inmunológico o
idiopático, y hemorroides con prurito o escozor.

15

20

25

30

35

RESUMEN

PREPARACIONES TÓPICAS QUE CONTIENEN AMBROXOL

- 5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas tópicas que contienen ambroxol o una de sus sales farmacológicamente aceptables, preferiblemente en forma de su hidrocloreuro, para ser extendidas o aplicadas directamente sobre la piel y/o mucosas, con propiedades antiinflamatorias y anestésicas locales.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/004343A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/137 A61K9/00

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 A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/061642 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG; GAIDA, WOLFRAM; KLINDER, KLA) 31 July 2003 (2003-07-31) page 9, line 15 - page 10, line 17; examples	1-5, 8-11
X	WO 03/072094 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG; ESPERESTER, ANKE; PSCHORN, U) 4 September 2003 (2003-09-04) cited in the application page 1, line 24 - page 2, line 5; claims	1, 2, 4, 9-11
X	US 4 831 057 A (REICHERT ET AL) 16 May 1989 (1989-05-16) column 7, lines 1-17; claims; example 4 -/-	1-4

☒ 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 doubt 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
'A' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 August 2005

Date of mailing of the international search report

02/09/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentamt 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 81 651 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Friederich, M

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/004343

61

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 240 907 A (KREWEL-WERKE GMBH) 14 October 1987 (1987-10-14) claims	1-4
X	EP 1 352 646 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 15 October 2003 (2003-10-15) cited in the application examples	1,2,4
X	WO 95/23591 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 8 September 1995 (1995-09-08) claims 1,7	6,7

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/004343

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03061642 A	31-07-2003	DE 10203104 A1 CA 2473885 A1 WO 03061642 A1 EP 1471899 A1 US 2003171391 A1	07-08-2003 31-07-2003 31-07-2003 03-11-2004 11-09-2003
WO 03072094 A	04-09-2003	DE 10208313 A1 AU 2003210345 A1 BR 0308038 A CA 2477105 A1 WO 03072094 A1 EP 1480626 A1 JP 2005518435 T US 2003166732 A1	11-09-2003 09-09-2003 28-12-2004 04-09-2003 04-09-2003 01-12-2004 23-06-2005 04-09-2003
US 4831057 A	16-05-1989	DE 3317530 A1 DE 3317558 A1 AT 56879 T AU 574360 B2 AU 2780784 A CA 1223210 A1 CH 662734 A5 DE 3483279 D1 EP 0125634 A1 IT 1196107 B JP 60034909 A US 4876283 A ZA 8403502 A JP 60034910 A	15-11-1984 15-11-1984 15-10-1990 07-07-1988 15-11-1984 23-06-1987 30-10-1987 31-10-1990 21-11-1984 10-11-1988 22-02-1985 24-10-1989 24-12-1984 22-02-1985
EP 0240907 A	14-10-1987	DE 3610997 A1 AT 63811 T DE 3770314 D1 EP 0240907 A2	15-10-1987 15-06-1991 04-07-1991 14-10-1987
EP 1352646 A	15-10-2003	DE 19933148 A1 AT 246493 T AU 776906 B2 AU 6269900 A BG 106316 A BR 0012553 A CA 2379314 A1 CN 1364075 A ,C CZ 20014633 A3 DE 50003209 D1 DK 1200070 T3 EA 4044 B1 EE 200200027 A NO 0105378 A1 EP 1200070 A1 EP 1352646 A2 ES 2173823 T1 HK 1045946 A1 HR 20020050 A1 HU 0202021 A2 JP 2003522125 T MX PA02000546 A NO 20020274 A	25-01-2001 15-08-2003 23-09-2004 05-02-2001 30-08-2002 16-04-2002 25-01-2001 14-08-2002 13-03-2002 11-09-2003 06-10-2003 25-12-2003 15-04-2003 25-01-2001 02-05-2002 15-10-2003 01-11-2002 28-01-2005 30-06-2003 28-11-2002 22-07-2003 30-07-2002 13-03-2002

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/004343

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1352646	A		NZ 516987 A	29-08-2003
			PL 352276 A1	11-08-2003
			PT 1200070 T	31-12-2003
			SI 1200070 T1	31-12-2003
			SK 812002 A3	04-06-2002
			TR 200200106 T2	22-07-2002
			US 6663889 B1	16-12-2003
			ZA 200200384 A	01-08-2002
WO 9523591	A	08-09-1995	US 5458879 A	17-10-1995
			AU 702889 B2	11-03-1999
			AU 1968395 A	18-09-1995
			BR 9506982 A	16-09-1997
			CA 2183746 A1	08-09-1995
			CN 1143317 A	19-02-1997
			CZ 9602573 A3	16-04-1997
			EP 0748212 A1	18-12-1996
			FI 963421 A	02-09-1996
			HU 75151 A2	28-04-1997
			JP 9510703 T	28-10-1997
			NO 963673 A	03-09-1996
			NZ 282537 A	24-09-1998
			WO 9523591 A1	08-09-1995

Folio 69 → Extracto Publicación

8564

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-112001- -00000-0000
Fee: 2006-11-02 17:25:49 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYU
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 85

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 83,730
FECHA : OCTUBRE 30 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54739449	30/10/2006	74,493,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	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. _____ COLO 09255 841 058 2

65

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 06-112001- -00000-0000

Fec: 2008-11-02 17:25:49 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra. 11 PATENTE/II

Evs: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION

Folios: 85

mercio
-NCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha Nov. 2/06

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

66

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 67

2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	06 112001
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/004343
	Fecha inicio fase nacional	03/12/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	2237
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

20 DIC. 2006

ALIX CARMENIA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

aalvarado