



No. 13-004940- -00000-0000

Fecha: 2013-01-11 17:00:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

TITULO: COMPOSICIÓN ACUOSA QUE CONTIENE BROMHEXINA

SOLICITANTE: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DIRECCIÓN: Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim
Am Rhein
Alemania

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 11 de Enero de 2013

P2013/000001

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-004940-00000-0000

Fecha: 2013-01-11 17:00:49
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 3

PETITORIO - FORMULARIO PATENT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2013/000001

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH**

Dirección: Corporate Patents, Binger Str. 173,
55216 Ingelheim am Rhein

Nacionalidad o Domicilio: Alemania

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá,
Colombia

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **1) Uwe SCHEURING; 2) Bernd PLOHMANN; 3) Annette
ZAMPONI**

Dirección: Corporate Patents, Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am
Rhein

Nacionalidad o Domicilio: Alemana

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2011/061527

Fecha Julio 7, 2011

Publicación Internacional No. WO 2012/007352

Fecha Enero 19, 2012

6

Título (54) **COMPOSICIÓN ACUOSA QUE CONTIENE BROMHEXINA**

Clasificación Internacional (51) A61K 31/137, A61K 9/00

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Julio 12, 2010

(31) Número de Solicitud

10169236.6

9

Comprobante de pago No. 13-

Fecha _____

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

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. Bajo la regla 4.17. (ii) del PCT.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional 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 12 x 12.

☐

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.

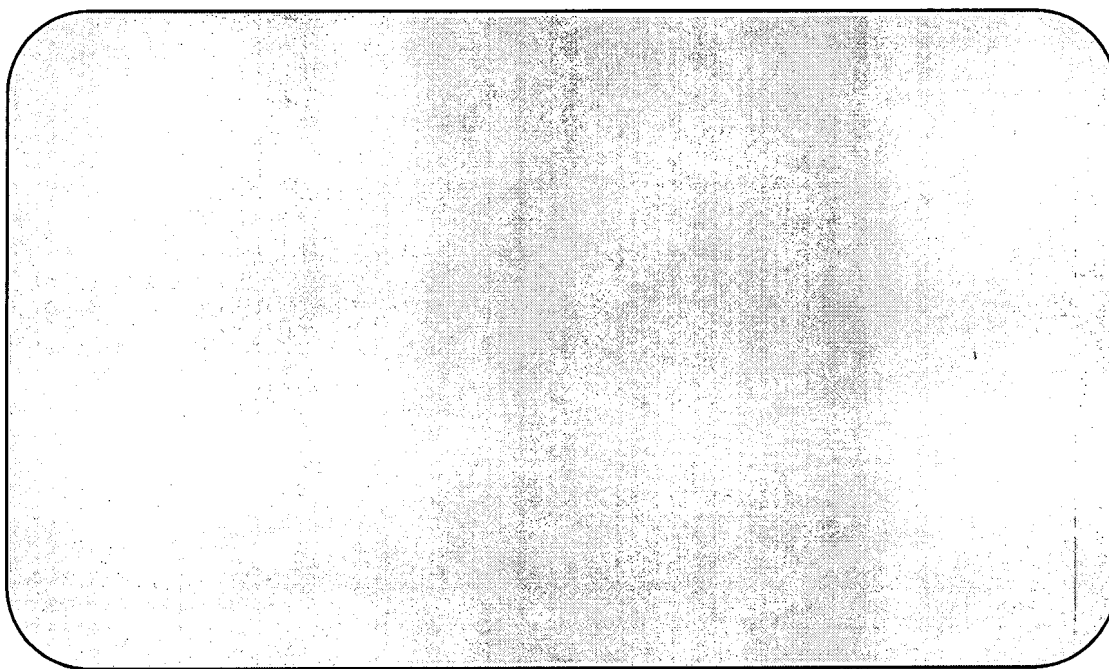
☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

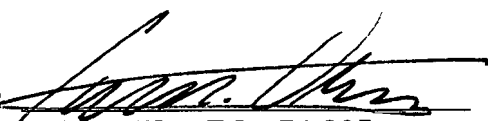
Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747Bta T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
-/-



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 000764

Bogotá D.C., Enero 04 de 2013 - 14:28:53

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	532931825	03/01/2013	6.910.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-004940- -00000-0000

Fecha: 2013-01-11 17:00:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 4 de 2013 - 14:28:55

Recorrido:

Planilla:

[illegible]

<i>Item</i>	<i>Unidad de Conservación</i>
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
<i>Item</i>	<i>Soporte Documental</i>
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

ANEXO CD



Fecha: 2013-01-11 17:00:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

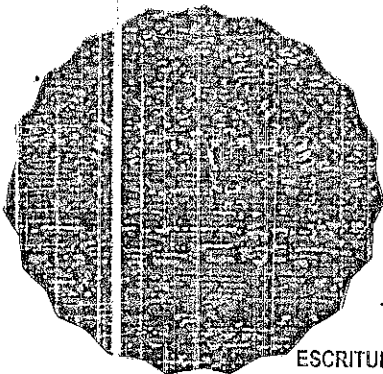
(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



TESTIMONIO

ESCRITURA: 001416
MINUTA: 000657

K: 007735

DELEGACION DE PODER
QUE OTORGA
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
REPRESENTADO POR
JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS
A FAVOR DE
CARLOS REINALDO OLARTE

=====

INTRODUCCION

EN LA CIUDAD DE LIMA AL VEINTISEIS DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, ANTE MI, MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA, NOTARIO DE ESTA CAPITAL.

COMPARECEN:

JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS, QUIEN MANIFIESTA SER DE NACIONALIDAD: PERUANA, DE ESTADO CIVIL CASADA, DE PROFESION U OCUPACION: ABOGADA Y DOMICILIAR EN AVENIDA REPUBLICA DE PANAMA 3531, OFICINA 1203, DISTRITO DE SAN ISIDRO PROVINCIA Y DEPARTAMENTO DE LIMA, DEBIDAMENTE IDENTIFICADA CON DOCUMENTO NACIONAL DE IDENTIDAD NUMERO 29562321, QUIEN PROCEDE EN REPRESENTACION DE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, CUYAS FACULTADES CONSTAN EN EL PODER OTORGADO CON FECHA QUINCE DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, DEBIDAMENTE LEGALIZADO POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES CON FECHA VEINTITRES DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, QUE SE INSERTA, LA COMPARECIENTE ES INTELIGENTE EN EL IDIOMA CASTELLANO, QUIEN SE OBLIGA CON CAPACIDAD, LIBERTAD Y CONOCIMIENTO SUFICIENTE DE CONFORMIDAD CON EL EXAMEN QUE LE HE EFECTUADO DE LO QUE DOY FE; Y ME ENTREGÓ UNA MINUTA QUE ARCHIVO EN SU LEGAJO RESPECTIVO BAJO EL NUMERO DE ORDEN CORRESPONDIENTE Y CUYO TENOR LITERAL ES COMO SIGUE:

MINUTA:

SEÑOR NOTARIO:

SÍRVASE EXTENDER EN SU REGISTRO DE ESCRITURAS PÚBLICAS UNA DE DELEGACION DE PODER QUE OTORGA LA SEÑORA IVETTE LUQUE CARDENAS, IDENTIFICADA CON DNI N° 29562321, DE NACIONALIDAD PERUANA, ESTADO CIVIL CASADA, OCUPACIÓN ABOGADO Y CON DOMICILIO EN AV. REPÚBLICA DE PANAMÁ N° 3531, OFICINA 1203, SAN ISIDRO, QUIEN ACTÚA EN REPRESENTACIÓN DE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, UNA EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE ALEMANIA, CON DOMICILIO EN BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA, SEGÚN PODER OTORGADO CON FECHA 13 DE OCTUBRE DE 2009, Y A QUIEN EN ADELANTE SE LE DENOMINARÁ EL PODERDANTE; A FAVOR DEL SEÑOR CARLOS REINALDO OLARTE, IDENTIFICADO CON CÉDULA N° 79.782.747, A QUIEN EN ADELANTE SE LE DENOMINARÁ EL APODERADO; EN LOS SIGUIENTES TÉRMINOS Y CONDICIONES:

PRIMERO: CON FECHA 15 DE JULIO DE 2010, LA EMPRESA BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, UNA EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE ALEMANIA, CON DOMICILIO EN BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA, OTORGÓ PODER A FAVOR DE EL PODERDANTE, EL CUAL USTED SEÑOR NOTARIO SE SERVIRÁ INSERTAR. ==

SEGUNDO: POR EL PRESENTE DOCUMENTO, EL PODERDANTE DELEGA PODER A FAVOR DE EL APODERADO PARA QUE REPRESENTÉ EN LA REPÚBLICA DE COLOMBIA A LA SOCIEDAD BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, TAL COMO CONSTA EN EL PODER ADJUNTO, ANTE CUALQUIER AUTORIDAD ADMINISTRATIVA O JUDICIAL, INCLUYENDO LA SECRETARÍA Y TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA, PARA EL INICIO, TRAMITACIÓN, OBTENCIÓN, DEFENSA Y HACER RESPETAR TODAS Y CUALQUIERA DE LAS PATENTES DE INVENCION, MODELOS DE UTILIDAD, DISEÑOS INDUSTRIALES, MARCAS, LEMAS COMERCIALES, NOMBRES COMERCIALES, PROTECCIÓN DE DATOS DE PRUEBA, PROTECCIÓN DE SECRETOS EMPRESARIALES, DERECHOS DE AUTOR, REGISTRO DE NOMBRES DE DOMINIO, O SEGUIMIENTO DE PROCEDIMIENTOS EN MATERIAS TALES COMO PROPIEDAD INTELECTUAL.

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa – San Isidro
Central: 719 – 1667 / 719 – 1668 / 719 – 1669 / Telefax.: 717 – 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

Handwritten text, possibly a signature or date, within a rectangular border.

Handwritten text, possibly a signature or date, within a rectangular border.

Handwritten mark or signature on the right side of the page.

TESTIMONIO

EL APODERADO ACTUANDO EN FORMA INDIVIDUAL PODRÁ DEMANDAR, RECONVENIR, CONTESTAR DEMANDAS Y RECONVENIONES, PRESENTAR TODO TIPO DE SOLICITUDES, RECURSOS, RESPUESTAS U OPOSICIONES, PRESENTAR TODO TIPO DE RECURSOS DE IMPUGNACIÓN, PRESENTAR DECLARACIONES, JURADAS O NO, PRESENTAR CUALQUIER OTRO RECURSO O REMEDIO PROCESAL PERMITIDO POR LEY, PAGAR IMPUESTOS Y ANUALIDADES, SOLICITAR TESTIMONIOS, RENUNCIAR A LOS DERECHOS DE REGISTRO SOBRE UN ELEMENTO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL, DESISTIRSE DEL PROCESO Y DE LA PRETENSION, ALLANARSE A LA PRETENSION, CONCILIAR, TRANSIGIR, SOMETER A ARBITRAJE LAS PRETENSIONES CONTROVERTIDAS EN EL PROCESO, SOLICITAR Y EJECUTAR MEDIDAS CAUTELARES ASÍ COMO VISITAS INSPECTIVAS, RATIFICAR LOS ACTOS JURÍDICOS PROCESALES SUSCRITOS CON ANTERIORIDAD AL OTORGAMIENTO Y/O PRESENTACIÓN DEL PRESENTE PODER, SUSTITUIR O DELEGAR LA REPRESENTACIÓN, REVOCAR LOS PODERES OTORGADOS, RECIBIR NOTIFICACIONES EN NOMBRE DE LA COMPAÑÍA Y LOS DEMÁS ACTOS QUE EXPRESE LA LEY. ===== AGREGUE USTED SEÑOR NOTARIO, LAS CLÁUSULAS DE LEY, E INSERTE EL PODER AL QUE SE HA HECHO REFERENCIA. ===== LIMA, 21 DE JULIO DE 2010. =====

FIRMADO.- UNA FIRMA ILEGIBLE.- =====

ABOGADO QUE AUTORIZA, UN SELLO QUE DICE.- JURGEN STROBACH FLORIAN.- ABOGADO.- C.A.L. 30548.- UNA FIRMA ILEGIBLE.- =====

INSERTO UNO: TRADUCCION OFICIAL =====

MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA, ABOGADO NOTARIO DE LIMA, CERTIFICO QUE HE TENIDO A LA VISTA LA TRADUCCION OFICIAL DEL PODER ESPECIAL, DEBIDAMENTE LEGALIZADO POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES CON FECHA VEINTITRES DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, CUYO TENOR LITERAL ES COMO SIGUE: =====

TRADUCCIÓN OFICIAL

TRA. N° TOI.0077.10

Primera página del documento original:

PODER ESPECIAL de fecha 15 de julio de 2010 redactado en idioma castellano e inglés

Segunda página del documento original:

UR. Nr.: 1446/2010

Por la presente se certifica que las firmas que anteceden de:

- Dr. Michael Kompter, nacido el 11 de mayo de 1955, con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173.
- Dr. Christian Hauke, nacido el 31 de agosto de 1947, con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173.

a quienes he conocido en persona, han sido estampadas en mi presencia

Asimismo, certifico que Boehringer Ingelheim International GmbH es una sociedad debidamente constituida bajo las leyes de la República Federal de

Estados Unidos 688 - Lima 11 - Perú - Tels.: (511) 460-1659 • (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-4548
maemim@terra.com.pe

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

TESTIMONIO

TRA. N° TOI.0077.10

Alemania, con domicilio en Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim am Rhein, Alemania.

Dicha sociedad se encuentra inscrita en el Registro
Mercantil del Juzgado de Distrito de Bingen, bajo el
número HR B 1063 desde el 14 de mayo de 1968. Dicha
inscripción ha sido transferida por ley al Registro
Mercantil del Juzgado de Distrito de Mainz, donde se
encuentra inscrita bajo el número HR B 21063 desde el 28
de diciembre de 2005.

Asimismo, certifico que los doctores Michael Kompter y
Christian Hauke, han sido autorizados para firmar el
documento que antecede y actualmente se encuentran
debidamente autorizados para firmar a nombre de
Boehringer Ingelheim International GmbH en calidad de
apoderados.

Ingelheim am Rhein, 15 de julio de 2010

(firmado ilegible)

Notario Público

Mary Ann Montecarlo Medina
Traductora Pública Juramentada
Registro IVI N° 106

TESTIMONIO

TRA. N° TOI.0077.10

Reverso de la segunda página del documento original:

(sello en idioma extranjero distinto al inglés, de fecha 16 de julio de 2010)

(sello en idioma castellano del Consulado del Perú, de fecha 20 de julio de 2010)

(sello) MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR

Legalización N° 092720

Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a)
Alfredo Arecco-Sablich sin juzgar el contenido
del documento

Lima, 23 de julio de 2010

(fdo.) Maribel del Rosario LUYO JAVIER

Departamento de Legalizaciones

Dirección de Trámites Consulares/sello

La infrascrita, Traductora Pública Juramentada,
certifica que la presente traducción es fiel y
correcta del texto original en idioma Castellano.....
adjunto. Esta traducción no debe interpretarse
como reconocimiento de la autenticidad
del documento traducido.

En fe de lo cual, firmo y sello en.....Lima.....
a los...26...días del mes de...Julio...de...2010..

Mary Aníbal Montenegro Medina
Traductora Pública Juramentada
Registro JVT N° 105

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR
Legalización N°

Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a)

SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO



Julia F. Celia Moreano de Dueñas
Departamento de Legalizaciones
Dirección de Trámites Consulares
LIMA 27 JUL 2010

Estados Unidos 888 - Lima 11 - Perú - Telfs.: (511) 460-1859 • (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-4548
maernm@terra.com.pe

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

TESTIMONIO

FERNÁNDEZ - DÁVILA & BUENO
ABOGADOS

PODER ESPECIAL

Consta por el presente documento el Poder Especial que otorga [insertar nombre de poderdante], domiciliada en [insertar domicilio] constituida de acuerdo a las leyes de [insertar país de constitución], representada por su [insertar cargo en la cía.] Sr.(a) [insertar nombre del representante de la cía.], a favor de FERNÁNDEZ DÁVILA ABOGADOS SAC, CARLOS FERNÁNDEZ DÁVILA WINKLER, ROSA BUENO MERA, JULIETA DEL PILAR TIJERO MARTINO, DIEGO CORDOVA FLORES, IVETTE LUQUE CARDENAS y/o CLARISA SILES VASCONES, domiciliados en Av. República de Panamá 3531, Oficina 1203, San Isidro, Lima, Perú, para que la representen en la República de Perú, República de Bolivia, República de Chile, República de Colombia, República de Ecuador y República Bolivariana de Venezuela, ante cualquier autoridad administrativa o judicial, incluyendo la Secretaría y Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, para el inicio, tramitación, obtención, defensa y hacer respetar todas y cualquiera de las patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas, lemas comerciales, nombres comerciales, protección de datos de prueba, protección de secretos empresariales, derechos de autor, registro de nombres de dominio, o seguimiento de procedimientos en materias tales como Propiedad Intelectual.

Los apoderados podrán ejercer el presente poder actuando en forma individual e indistinta, y gozarán de las siguientes facultades, tales como demandar, reconvenir, contestar demandas y reconveniciones, presentar todo tipo de solicitudes, recursos, respuestas u oposiciones, presentar todo tipo de recursos de impugnación, presentar declaraciones, juradas o no, presentar cualquier otro recurso o remedio procesal permitido por ley, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, renunciar a los derechos de registro sobre un elemento de la propiedad industrial, desistirse del proceso y de la pretensión, allanarse a la pretensión, conciliar, transigir, someter a arbitraje las pretensiones controvertidas en el proceso, solicitar y ejecutar medidas cautelares así como visitas inspectivas, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal, revocar los poderes otorgados, recibir notificaciones en nombre de la compañía y los demás actos que exprese la ley.

Suscrito en el de de 2010

ESTE PODER REQUIERE DE LEGALIZACIÓN NOTARIAL (PRECISANDO QUE EL REPRESENTANTE TIENE LAS FACULTADES PARA OTROGARLO Y QUE ESTUVO PRESENTE AL MOMENTO DE HACERLO) Y DE CONSUL PERUANO (CUANDO ES OTORGADO EN EL EXTRANJERO)

SPECIAL POWER OF ATTORNEY

By means of this Special Power of Attorney Boehringer Ingelheim International GmbH with address in Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany and incorporated under the laws of Germany duly represented by its Authorized Signatories Dr. Michael KOMPTER and Dr. Christian HAUKE, grants to FERNÁNDEZ DÁVILA ABOGADOS SAC, CARLOS FERNÁNDEZ DÁVILA WINKLER, ROSA BUENO MERA, JULIETA DEL PILAR TIJERO MARTINO, DIEGO CORDOVA FLORES, IVETTE LUQUE CARDENAS and/or CLARISA SILES VASCONES, with address at Av. República de Panamá 3531, Oficina 1203, San Isidro, Lima, Perú, the powers to represent in the Republic of Perú, the Republic of Bolivia, Republic of Chile, Republic of Colombia, Republic of Ecuador and the Bolivarian Republic of Venezuela before any administrative or judicial authority of any class, including the Andean Secretariat and the Andean Court of Justice to initiate, prosecution, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Invention, Utility Models, Industrial Designs, Trademarks, Trade Names, Commercial Emblems, Test Data Protection, Protection of Trade Secrets, Copyrights, Registration of Domain names and handle proceedings related to Intellectual Property.

The empowered representatives will exert this power of attorney acting individually and indistinctly with the following powers, having authority to claim, to counter-claim, to answer complaints and counter-claims, to file petitions, recourses, replies and oppositions, to withdraw the registration of an industrial property element, to abandon the action and the requested relief, to defend a suit, to file standard or sworn declarations, to file all sort of petitions, appeal and motions permitted by law, pay taxes and annuities, request testimonies, to accept in total or part the demanded pretensions, conciliate, settle, submit to arbitration the contradicted pretensions in the process, to require and execute precautionary measures and inspections among others, to ratify all the acts in regular procedures and proceedings entered into before the granting and/or presentation of this document, substitute or delegate the representation, revoke such substitutions, receive notifications on behalf of the Company and for the rest of the acts which the law provides.

Executed in Ingelheim, on 15th July of 2010

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

ppa.

ppa.

Dr. Michael KOMPTER
Authorized Signatory

Dr. Christian HAUKE
Authorized Signatory

THIS POWER OF ATTORNEY REQUIRES LEGALIZATION OF A NOTARY (STATING THAT THE REPRESENTATIVE HAS ENOUGH POWERS TO GRANT IT AND APPEARED AND EXECUTED IT PERSONALLY) AND OF A PERUVIAN CONSUL (WHEN GRANTED ABROAD)

Av. Juan de Arona N° 545 Allura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

RECEIVED
NOV 19 1950

TESTIMONIO

UR. Nr. 1446/2010

It is herewith certified that above signatures of:

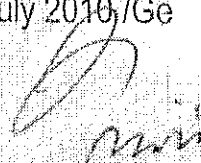
- Dr. Michael **Kompter**, born 11th day of May 1955, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,
 - Dr. Christian **Hauke**, born 31st day of August 1947, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,
- personally known,
were duly given in my presence.

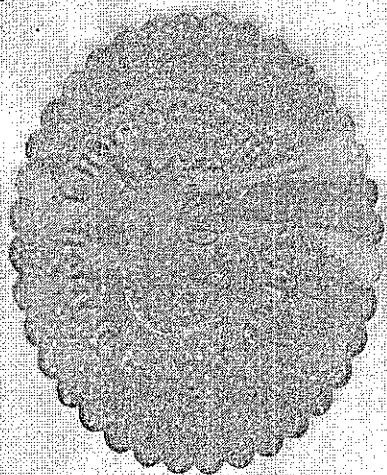
It is herewith certified that **Boehringer Ingelheim International GmbH** is a corporation duly organized and existing under the laws of the Federal Republic of Germany having its principal place of business at Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.

It had been entered into the Commercial Register of the District Court of Bingen under HR B 1063 as of 14th day of May 1968. This registration was transferred by law to the Commercial Register of the District Court of Mainz, where it has been registered under HR B 21063 since 28th day of December 2005.

Furthermore, I certify that Dr. Michael Kompter and Dr. Christian Hauke were authorized to sign the foregoing document and still are duly authorized to sign on behalf as procurists of **Boehringer Ingelheim International GmbH**.

Ingelheim am Rhein, the 15th day of July 2010 /Ge


Notary public



TESTIMONIO

AL DORSO: =====

910 E 1

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Horst Heintskill in Ingelheim am Rhein
und die Echtheit des beigedruckten Dienstsiegels
werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, dass der
Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.



Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung
der Legalisation:

Wert: 50.000,00 €

JVKostO v. 26.7.1957

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: 33,00 €

Mainz, 16.07.10

Heppes-Schwarz
Heppes-Schwarz
Amtsinspektorin



Mainz, den 16. Juli 2010
Die Präsidentin des Landgerichts
In Vertretung

Dr. Matthias Friedrich
Dr. Matthias Friedrich
Vorsitzender Richter am Landgericht

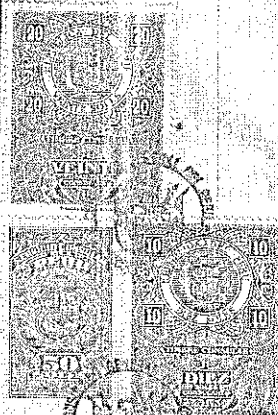
CONSULADO GENERAL DEL PERU
FRANCFORT DEL MENO

Se legaliza la firma de:
DR. MATTHIAS FRIEDRICH

Quién desempeña el cargo de:
**REPRESENTANTE DEL PRESIDENTE
DEL TRIBUNAL REGIONAL
EN MAINZ**

Nº de Orden: 0363
Nº de Asignación: AA7A
Nº de Fianza: 22.4
Derechos percibidos: S/C: 80.000 €
E: 72.000 €

Frankfurt del Meno, 20 de Julio de 2010



Alfredo Arecco-Sablich
ALFREDO ARECCO-SABLICH
Consul General del Perú



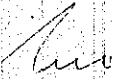
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCION GENERAL DE POLITICA CONSULAR
Legalización Nº 0363/2010
Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a)
Alfredo Arecco-Sablich
SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO

Mariela del Rosario Luyo Joylar
Mariela del Rosario Luyo Joylar
Departamento de Legalización
Dirección de Asesoría Consular
LIMA, 23 JUL 2010



Esta cartilla está en blanco. Cualquier
texto que se consigne carece de valor

DE NOT
a y sellos
en al (la)
P
Nº 1167
ma del N


Ramón Gortázar
Nº 1167

Mario Gino Benvenuto Murguía

ABOGADO NOTARIO DE LIMA

TESTIMONIO

INSERTO. =====

DE CONFORMIDAD CON LA LEY DEL NOTARIADO, ARTICULO 59, INCISO D), TRANSCRIBO: =====

CÓDIGO PROCESAL CIVIL: "ARTÍCULO 74.- FACULTADES GENERALES.- LA REPRESENTACIÓN JUDICIAL CONFIERE AL REPRESENTANTE LAS ATRIBUCIONES Y POTESTADES GENERALES QUE CORRESPONDEN AL REPRESENTADO, SALVO AQUELLAS PARA LAS QUE LA LEY EXIGE FACULTADES EXPRESAS. LA REPRESENTACIÓN SE ENTIENDE OTORGADA PARA TODO EL PROCESO, INCLUSO PARA LA EJECUCIÓN DE LA SENTENCIA Y EL COBRO DE COSTAS Y COSTOS, LEGITIMANDO AL REPRESENTANTE PARA SU INTERVENCIÓN EN EL PROCESO Y REALIZACIÓN DE TODOS LOS ACTOS DEL MISMO, SALVO AQUELLOS QUE REQUIERAN LA INTERVENCIÓN PERSONAL Y DIRECTA DEL REPRESENTADO." =====

CÓDIGO PROCESAL CIVIL: "ARTÍCULO 75.- FACULTADES ESPECIALES.- SE REQUIERE EL OTORGAMIENTO DE FACULTADES ESPECIALES PARA REALIZAR TODOS LOS ACTOS DE DISPOSICIÓN DE DERECHOS SUSTANTIVOS Y PARA DEMANDAR, RECONVENIR, CONTESTAR DEMANDAS Y RECONVENIONES, DESISTIRSE DEL PROCESO Y DE LA PRETENSIÓN, ALLANARSE A LA PRETENSIÓN, CONCILIAR, TRANSIGIR, SOMETER A ARBITRAJE LAS PRETENSIONES CONTROVERTIDAS EN EL PROCESO, SUSTITUIR O DELEGAR LA REPRESENTACIÓN PROCESAL Y PARA LOS DEMÁS ACTOS QUE EXPRESE LA LEY. EL OTORGAMIENTO DE FACULTADES ESPECIALES SE RIGE POR EL PRINCIPIO DE LITERALIDAD. NO SE PRESUME LA EXISTENCIA DE FACULTADES ESPECIALES NO CONFERIDAS EXPLÍCITAMENTE." =====

CONCLUSION: =====

FORMALIZADO EL INSTRUMENTO LA COMPARECIENTE LE DIO LECTURA, DESPUES DE LO CUAL SE AFIRMA Y RATIFICA EN SU CONTENIDO, DECLARANDO QUE SE TRATA DE UN ACTO VALIDO Y NO SIMULADO, MANIFESTANDO IGUALMENTE CONOCER LOS ANTECEDENTES Y/O TITULOS QUE SE ORIGINAN POR EL PRESENTE INSTRUMENTO Y DECLARANDO RECONOCER COMO SUYA LA FIRMA DE LA MINUTA QUE LA ORIGINA. =====

DEJO CONSTANCIA DE HABER ADVERTIDO A LA INTERESADA DE LOS EFECTOS LEGALES DEL PRESENTE INSTRUMENTO NOTARIAL. =====

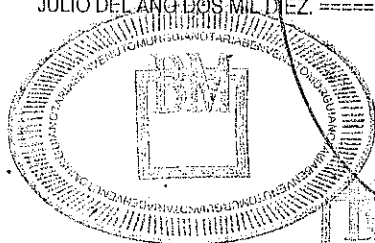
LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA SE INICIA EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B Nº0706090 Y CONCLUYE EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B Nº0706093(VUELTA), DE LO QUE DOY FE. =====

FIRMADO: JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS.- UNA HUELLA DIGITAL.- UNA FIRMA ILEGIBLE.- FIRMÓ EL VEINTISEIS DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ. =====

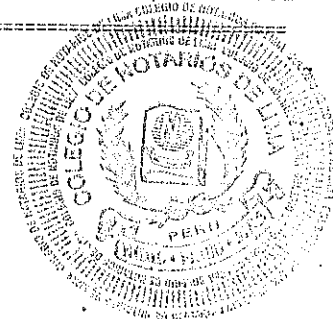
EL PROCESO DE FIRMAS CONCLUYO EL: VEINTISEIS DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ. =====

FIRMADO: DR. MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA. ABOGADO - NOTARIO DE LIMA. =====

ES TRANSCRIPCION DE LA ESCRITURA PUBLICA QUE CORRE EN EL REGISTRO CON FECHA VEINTISEIS DIAS DEL MES DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ DE FOJAS 004590 A FOJAS 004593(VUELTA), Y A SOLICITUD DE PARTE INTERESADA EXPIDO EL PRESENTE, DE ACUERDO A LA LEY EL QUE RUBRICO EN CADA UNA DE SUS HOJAS, SELLO, SIGNO Y FIRMO EN LIMA, VEINTISEIS DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ. =====



MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA
ABOGADO
NOTARIO DE LIMA



COLEGIO DE NOTARIOS DE LIMA CERTIFICA:

la autenticidad y sellos que anteceden en esta foja
en el (la) Notario(a) de Lima,

Benvenuto Murguía

Nº 116766

Fecha:

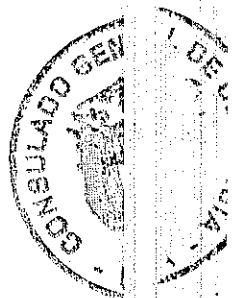
26 JUL 2010

Firma del Notario(a) más no el contenido

Av. Juan de Arona N° 546 - Urb. Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Teléfono: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

Lina
Lina Gutiérrez Adriaenszén
FISCAL

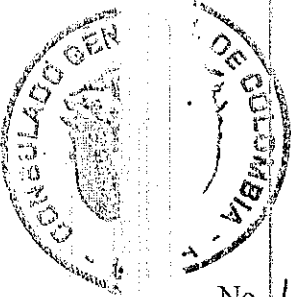
Este carilla está en blanco. Cualquier
texto que se consigne carece de valor



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR
Legalización No. 01594197
Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a)
Ricardo A. Laverde
SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO

[Firma]
Julia Adela Moreano de Dueñas
Departamento de Legalizaciones
Dirección de Trámites Consulares
LIMA 27 JUL 2010





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Lima – Perú

No. 1793

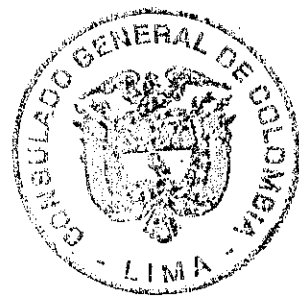
Lima, 02 Agosto 2010

El suscrito Cónsul General Consulares hace constar que el(a) señor (a) JULIA ADELA MOREANO DE DUEÑAS - DIRECCION DE TRAMITES CONSULARES. Cuya firma aparece al pie del presente documento desempeñaba las funciones allí indicadas.

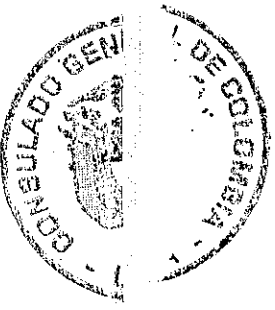
El suscrito Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido de este documento.

Pago Impuesto de Timbre US\$10.00
Y derechos consulares US\$15.00

Samir
JAIRO MONTES MORENO
Cónsul General



Dirección: Jorge Basadre 1580 TEL. (511) 4410530- 4410954 Fax: 2213661-4416922-4218029
Sitio Web: <http://www.embajadacolombia.org.pe/html/> - consuladogeneral@embajadacolombia.org.pe
Perú no es miembro del convenio de Apostilla.



NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
2010 AUG 11 A 11:51
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES
264875
JAIRO MONTES
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

RECEIVED
JAN 10 1967
U.S. AIR FORCE

344011

RECEIVED
JAN 10 1967
U.S. AIR FORCE

RECEIVED
JAN 10 1967
U.S. AIR FORCE

344011

RECEIVED
JAN 10 1967
U.S. AIR FORCE

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. Januar 2012 (19.01.2012)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2012/007352 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 31/137 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2011/061527

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. Juli 2011 (07.07.2011)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10169236.6 12. Juli 2010 (12.07.2010) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Corporate Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SCHEURING, Uwe** [DE/DE]; Corporate Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **PLOHMANN, Bernd** [DE/DE]; Corporate Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **ZAMPONI, Annette** [DE/DE]; Corporate Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(74) Anwalt: **HAMMANN, Heinz**; Corporate Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,

BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

(54) Title: AQUEOUS COMPOSITION COMPRISING BROMHEXINE

(54) Bezeichnung : WÄSSRIGE ZUSAMMENSETZUNG ENTHALTEND BROMHEXIN

(57) Abstract: The present invention relates to aqueous compositions comprising bromhexine, the composition containing an amount of sugar alcohols of less than 10 g based on 100 ml of the composition, and to the use thereof for secretolytic therapy in acute and chronic bronchopulmonary disorders.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft wässrige Zusammensetzung enthaltend Bromhexin, wobei die Zusammensetzung eine Menge an Zuckeralkoholen von weniger als 10 g bezogen auf 100 ml der Zusammensetzung aufweist, sowie deren Verwendung zur sekretorischen Therapie bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen.



WO 2012/007352 A1

Wässrige Zusammensetzung enthaltend Bromhexin

Es ist bekannt, dass Bromhexin ein synthetisches Derivat des pflanzlichen Wirkstoffes Vasicin ist. Es wirkt sekretolytisch und sekretomotorisch im Bereich des Bronchialtraktes. In klinischen Studien wurde gezeigt, dass es den Husten lindert und das Abhusten erleichtert. Durch die Verminderung der Viskosität und die Aktivierung des Flimmerepithels wird der Abtransport des Schleims gefördert. Demzufolge wird Bromhexin zur sekretorischen Therapie bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimhautbildung und -transport einhergehen, verwendet.

Es ist ferner bekannt, dass Bromhexin Hydrochlorid bei Lagerung einem langsamen Zersetzungsprozess unterliegen. Zersetzungsprodukte sind gemäß der Europäischen Monographie zu Bromhexin Hydrochlorid (Ph Eur monograph 0706) insbesondere (A) (2-Amino-3,5-dibromphenyl)methanol, (B) 2-Amino-3,5-dibrom-benzaldehyd, (C) N-(2-Aminobenzyl)-N-methylcyclohexanamin, (D) N-(2-Amino-5-brombenzyl)-N-methylcyclohexanamin und (E) (3RS)-6,8-Dibromo-3-cyclohexyl-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-3-ium.

Zur Stabilisierung bromhexinhaltiger Zusammensetzung lehrt die JP 10101581 die Verwendung von Reduktionsmitteln und/oder Chelatkomplexbildnern.

Die JP 200281562 und JP 2007119453 lehren die Verwendung von Zuckeralkoholen zur Stabilisierung bromhexinhaltiger Zusammensetzung. Die JP 63313725 lehrt Maltitol als besonders geeigneten Stabilisator. Die JP 10036292 und JP10306038 lehren als weiteren Vorteil der Zuckeralkohole die Maskierung des bitteren Eigengeschmacks von Bromhexin.

Eine besonders stabile wässrige Zusammensetzung enthaltend Bromhexin wird unter dem Namen Bisolvon® Hustensaft (Lösung zum Einnehmen) vermarktet. Diese Zusammensetzung enthält Bromhexin Hydrochlorid (8 mg/5 ml), Maltitol-Sirup, Benzoesäure, Levomenthol, Sucralose, Aromastoffe und gereinigtes Wasser.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Bereitstellung einer wässrigen Lösung von Bromhexin, die sich durch eine besonders hohe Stabilität auszeichnet, d.h. durch eine besonders niedrige Zersetzungsrate von Bromhexin. Hierdurch sollte insbesondere eine Eignung der Zusammensetzung zur Abfüllung in Folienverpackungen erzielt werden. Weiterhin sollte sich die erfindungsgemäße Zusammensetzung nach Möglichkeit durch eine ausreichende Maskierung des bitteren Geschmacks von Bromhexin auszeichnen. Weiterhin

sollte sich die erfindungsgemäße Zusammensetzung nach Möglichkeit auch durch eine für das Mundgefühl geeignete Textur auszeichnen

Erfindungsgemäß werden diese Aufgaben durch eine wässrige Zusammensetzung enthaltend Bromhexin, wobei die Zusammensetzung eine Menge an Zuckeralkoholen von weniger als 10 g bezogen auf 100 ml der Zusammensetzung aufweist, gelöst.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen zeichnen sich überraschenderweise, trotz des geringen Anteils an zur Stabilisierung geeigneten Zuckeralkoholen, durch eine sehr geringe Zersetzungsrate von Bromhexin aus. Folglich kann auf die im Stand der Technik gelehrt Zugabe von Reduktionsmitteln und/oder Chelatkomplexbildnern verzichtet werden.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eignen sich aufgrund der an sich bekannten Wirkung von Bromhexin in besonderer Weise als Hustensaft bzw. Hustensirup.

Demzufolge betrifft ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung die Verwendung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung wie hierin definiert zur sekretorischen Therapie bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung steht der Begriff „Bromhexin“ für N-(2-Amino-3,5-dibrombenzyl)-N-methylcyclohexanamin Hydrochlorid.

Üblicherweise enthalten die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen Bromhexin in einer Menge von 0.04 bis 0.4 g bezogen auf 100 ml der Zusammensetzung. Die angegebene Menge an Bromhexin bezieht sich jeweils auf die Menge des verwendeten Salzes. Bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen Bromhexin in einer Menge von 0.08 bis 0.32 g, beispielsweise in einer Menge von 0.16 g, jeweils bezogen auf 100 ml der Zusammensetzung.

Eine spezielle Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft erfindungsgemäße Zusammensetzungen, die Bromhexin als alleinigen Wirkstoff enthalten, d.h. sogenannte Monopräparate.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung steht der Begriff „Zuckeralkohol“ für Verbindungen die durch Reduktion eines Saccharids, insbesondere eines Mono- oder Disaccharids, erhältlich sind. Übliche Zuckeralkohole als Zusatzstoffe pharmazeutischer

Zusammensetzungen sind beispielsweise Sorbit, Xylit, Maltit, Isomalt, Mannit, Threitol, Erythrit und Arabitol.

Die Menge an Zuckeralkoholen in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen beträgt weniger als 10 g bezogen auf 100 ml der Zusammensetzung. Bevorzugt beträgt die Menge an Zuckeralkoholen in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen weniger als 5 g und besonders bevorzugt weniger als 1 g, jeweils bezogen auf 100 ml der Zusammensetzung. Eine spezielle Ausführungsform der Erfindung betrifft Zusammensetzungen, die frei von Zuckeralkoholen sind.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung steht der Begriff „wässrige Zusammensetzungen“ für flüssige Zusammensetzungen, deren Lösungsmittel zu wenigstens 50 Gew.-% aus Wasser besteht. Das übrige Lösungsmittel ist hierbei üblicherweise ausgewählt unter Alkoholen, wie Ethanol, Polyethylenglykol (Macrogol), Propylenglykol und Glycerol. Bevorzugt bezeichnet der Begriff „wässrige Zusammensetzungen“ jedoch Zusammensetzungen, deren Lösungsmittel zu wenigstens 80 Gew.-% und besonders bevorzugt zu wenigstens 90 Gew.-% aus Wasser bestehen. Eine spezielle Ausführungsform betrifft erfindungsgemäße Zusammensetzung, deren Lösungsmittel ausschließlich aus Wasser besteht. Solche Zusammensetzungen sind alkoholfrei und somit grundsätzlich für die Verwendung bei Kindern geeignet.

Der Anteil des Lösungsmittels an der erfindungsgemäßen Zusammensetzung beträgt üblicherweise wenigstens 50 Gew.-%. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen zeichnen sich bevorzugt durch einen Lösungsmittelgehalt von wenigstens 70 Gew.-% und besonders bevorzugt wenigstens 80 Gew.-% aus. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen erlauben aufgrund des Verzichts auf Zuckeralkohole zur Stabilisierung auch einen Lösungsmittelgehalt von wenigstens 90 oder wenigstens 95 Gew.-%.

Üblicherweise enthalten die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen einen geeigneten Verdicker. Hierdurch können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in Abhängigkeit der gewünschten Darreichungsform auf die erforderliche Viskosität eingestellt werden. Folglich enthalten die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen den Verdicker in einer Menge, die zur Einstellung der gewünschten Viskosität geeignet ist. Üblicherweise enthalten die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen den Verdicker in einer Menge von 0.05 bis 5 g bezogen auf 100 ml der erfindungsgemäßen Zusammensetzung.

Geeignete Verdicker sind beispielsweise ausgewählt unter Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Hydroxyethylcellulose (HEC), Hydroxypropylcellulose (HPC), Methylcellulose (MC), Carboxymethylcellulose (CMC), und Methylethylcellulose (MEC). Bevorzugt sind die Verdicker ausgewählt unter Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Hydroxyethylcellulose (HEC) und Hydroxypropylcellulose (HPC). Insbesondere ist der erfindungsgemäß verwendete Verdicker Hydroxyethylcellulose.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen zeichnen sich üblicherweise durch eine Viskosität im Bereich von 50 mPas bis 30 Pas bei einer Temperatur von 20°C aus.

Eine spezielle Ausführungsform betrifft erfindungsgemäße Zusammensetzung, wobei die Zusammensetzung ein Hustensaft oder Hustensirup ist. Diese speziellen Darreichungsformen weisen üblicherweise eine Viskosität von wenigstens 100 mPas und insbesondere von wenigstens 120 mPas auf, jeweils bei einer Temperatur von 20°C. Die Menge an enthaltenem Verdicker liegt hier üblicherweise im Bereich von 0.1 bis 1 g bezogen auf 100 ml der erfindungsgemäßen Zusammensetzung.

Üblicherweise enthalten die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen ein geeignetes Süßungsmittel. Bevorzugt werden erfindungsgemäß Süßungsmittel verwendet, die von Zuckeralkoholen verschieden sind, d.h. die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind in dieser Ausführungsform frei von Zuckeralkoholen.

Geeignete Süßungsmittel sind beispielsweise ausgewählt unter Sucralose, Acesulfam, Aspartam, Cyclamat, Saccharin, Isomalt, Maltit, Xylit, Lactit, Erythrit, Alitame, Thaumatin und Neohesperidindihydrochalkon. Bevorzugt eignen sich Sucralose, Acesulfam, Aspartam, Cyclamat, Saccharin, Alitame, Thaumatin und Neohesperidindihydrochalkon. Besonders bevorzugt ist das Süßungsmittel Sucralose.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen enthalten das Süßungsmittel üblicherweise in einer Menge von 0.01 g bis 10 g bezogen auf 100 ml der Zusammensetzung. Bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen das Süßungsmittel in einer Menge von 0.1 bis 1 g und besonders bevorzugt in einer Menge von 0.1 bis 0.5 g, jeweils bezogen auf 100 ml der erfindungsgemäßen Zusammensetzung.

Üblicherweise enthalten die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen ein geeignetes Konservierungsmittel.

Aus Gründen der Klarheit bezieht sich der Begriff „Konservierungsstoff“ wie hierin verwendet nicht auf Zuckeralkohole, die bekanntermaßen ebenfalls eine konservierende Wirkung aufweisen.

Geeignete Konservierungsstoffe sind beispielsweise Benzoesäure, Sorbinsäure, Schweflige Säure oder deren Salze. Insbesondere Benzoesäure hat sich für bromhexinhaltige Zusammensetzungen als geeigneter Konservierungsstoff bewährt.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen enthalten das Konservierungsmittel üblicherweise in einer Menge von 0.005 bis 0.5 g bezogen auf 100 ml der Zusammensetzung. Bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen das Konservierungsmittel in einer Menge 0.01 bis 0.1 g, besonders bevorzugt von 0.02 bis 0.05 g, jeweils bezogen auf 100 ml der Zusammensetzung.

Üblicherweise weisen die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen einen pH-Wert im Bereich von 2.0 bis 6.0 auf, bevorzugt von 2.5 bis 4.5. Besonders bevorzugt liegt der pH-Wert der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in einem Bereich von 3.0 bis 4.0.

Geeignete Säureregulatoren sind beispielsweise Apfelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Orthophosphorsäure, Metaweinsäure, Adipinsäure oder Bernsteinsäure.

Wird eine Säure oder ihr Salz in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen als Konservierungsmittel verwendet, wird man üblicherweise auf die Verwendung eines zusätzlichen Säureregulators verzichten. In dieser speziellen Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße Zusammensetzung daher üblicherweise keinen Säureregulator.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße Zusammensetzung keine Reduktionsmittel und/oder Chelatkomplexbildner, wie Weinsäure, EDTA oder Ähnliche, enthalten.

Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bestehend aus:

- a) Bromhexin in einer Menge von 0.04 g bis 0.4 g,
- b) Verdickungsmittel in einer Menge von 0.005 g bis 5 g,
- c) Süßungsmittel in einer Menge von 0.01 g bis 10 g,
- d) weiteren geeigneten Zusatzstoffen ausgewählt unter Konservierungsstoffen, Säureregulatoren, Entschäumern, Aromastoffen und Farbstoffen in einer Menge von 0 bis 10 g und

e) Wasser ad 100 ml.

Bezüglich der bevorzugten Menge und Beschaffenheit der Komponenten dieser speziellen Ausführungsform gilt das zuvor Gesagte.

Geeignete Entschäumer, wie beispielsweise Simethicon, sind dem Fachmann bekannt

Geeignete Aromastoffe und Farbstoffe sind dem Fachmann bekannt.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen erfolgt durch übliche Formulierungstechniken. Dabei ist es unkritisch ob die Bestandteile der erfindungsgemäßen Zusammensetzung gleichzeitig oder sukzessive miteinander vermischt werden. Ebenso ist es unerheblich in welcher Reihenfolge Die Bestandteile der erfindungsgemäßen Zusammensetzung können in reiner Form, in Form von Lösungen, oder in Form von Teilzusammensetzungen, die bereits mehrere Bestandteilen der erfindungsgemäßen Zusammensetzung enthalten, bereitgestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eignen sich aufgrund ihrer hohen Stabilität zur Abfüllung in allen üblichen Verpackungsformen. Insbesondere eignen sich die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen neben der konventionellen Abfüllung in Glasbehältern aufgrund ihrer hohen Stabilität auch für die Abfüllung in chemisch inerten Folienverpackungen. Geeignete Folien sind kommerziell erhältlich. Insbesondere eignen sich für die Folienverpackung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen laminierte Folien, wie sie beispielsweise unter den Handelsnamen Aclar® oder Barex® kommerziell erhältlich sind.

Im Folgenden wird die Erfindung anhand nicht einschränkender Beispiele näher erläutert.

Beispiele

(A) Herstellungsbeispiel:

Zu 60 ml Wasser wurde unter Rühren bei 20 - 25°C Hydroxyethylcellulose gegeben. Das so erhaltene Gemisch wurde weitere 30 min. gerührt und anschließend Unter Rühren über einen Zeitraum von 60 min. auf ca. 85°C erwärmt. Im Anschluss wurde Benzoesäure (25.4 mg) zugegeben und weitere 10 min. gerührt. Im Anschluss wurden 35 ml Wasser

zugegeben und die Lösung auf 60°C abgekühlt. Bromhexinhydrochlorid (160 mg) wurde zugegeben und 20 min. gerührt. Danach wurde die Lösung auf 50°C gekühlt, Sucralose (225 mg) zugegeben und 10 min. gerührt. Im Anschluss wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und Aromastoffe (41 mg) zugegeben. Nach weiteren 30 min. unter Rühren erfolgte das Auffüllen auf ein Gesamtvolumen von 100ml durch die Zugabe von Wasser. Danach wurde die erhaltene Zusammensetzung 10 min. gerührt, filtriert und in Sachets auf der Stickpackmaschine bzw. in Braunglasflaschen abgefüllt.

Die so erhaltene erfindungsgemäße Zusammensetzung hat eine Viskosität von 135 mPas. Die Viskosität wurde bei einer Temperatur von 20 °C mittels Kugelfallviskosimeter nach der Methode der Europäischen Pharmacopoe bestimmt (European Pharmacopoeia, 6th edition, page 84, chapter 2.2.49).

(B) Untersuchungen zur Stabilität

Zur Untersuchung der Stabilität wurde die unter (A) erhaltene Zusammensetzung sowie eine dem Bisolvon® Hustensaft (Vergleichsbeispiel) entsprechende Zusammensetzung jeweils in Folienverpackung (hergestellt aus Barex®-Folien der Fa. DanaPak) und in eine handelsübliche Braungasflasche abgefüllt. Die Stabilität der Zusammensetzung bei kontrollierten Lagerbedingungen (30 °C, 75 % r.h.) wurde anhand des in der Europäischen Monographie beschriebenen Zersetzungsproduktes E ((3RS)-6,8-Dibromo-3-cyclohexyl-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-3-ium) evaluiert. Hierzu wurde der Gehalt der Proben an Zersetzungsprodukt E durch HPLC und UV-Detektion bestimmt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind im Folgenden zusammengefasst.

a) Bisolvon® Hustensaft (Vergleichsbeispiel)

Zusammensetzung: Bromhexin Hydrochlorid (0.16 g/ 100 ml), Maltitol liquid (50 g), Benzoessäure (0.13 g/ 100 ml), Geschmacksstoffe, Wasser.

Folienverpackung:	12 Tage	1 Monat, 30°C/75% r.h.
Zersetzungsprodukt E:	0.16%	0.21%
Andere Zersetzungsprodukte:	nicht bestimmbar	< 0.05%
Braunglassflasche:	12 Tage	1 Monat, 30°C/75% r.h.
Zersetzungsprodukt E:	0.16%	0.21%

Andere Zersetzungsprodukte: nicht bestimmbar < 0.05%

b) Erfindungsgemäße Zusammensetzung

Zusammensetzung: gemäß Herstellungsbeispiel (A).

Folienverpackung:	0 Tage	1 Monat 30°C/75% r.h.
Zersetzungsprodukt E:	<0.05%	0.07%
Andere Zersetzungsprodukte:	nicht bestimmbar	0.07%

Braunglassflasche:	0 Tage	1 Monat 30°C/75% r.h.
Zersetzungsprodukt E:	< 0.05%	< 0.05%
Andere Zersetzungsprodukte:	0.08%	nicht bestimmbar

Die Versuchsergebnisse zeigen, dass sich die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen gegenüber den handelsüblichen bromhexinhaltigen Zusammensetzungen durch eine besonders geringe Zersetzungsrate von Bromhexin auszeichnen.

Ansprüche

1. Wässrige Zusammensetzung enthaltend Bromhexin, wobei die Zusammensetzung eine Menge an Zuckeralkoholen von weniger als 10 g bezogen auf 100 ml der Zusammensetzung aufweist.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, enthaltend einen geeigneten Verdicker.
3. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zusammensetzung eine Viskosität im Bereich von 50 mPas bis 30 Pas bei einer Temperatur von 20°C aufweist.
4. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, enthaltend ein geeignetes Süßungsmittel.
5. Zusammensetzung nach Anspruch 4, wobei das Süßungsmittel in einer Menge von 0.05 g bis 20 g bezogen auf 100 ml der Zusammensetzung enthalten ist.
6. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, enthaltend ein geeignetes Konservierungsmittel.
7. Zusammensetzung nach Anspruch 6, wobei das Konservierungsmittel in einer Menge von 0,01 g bis 0,5 g bezogen auf 100 ml der Zusammensetzung enthalten ist.
8. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zusammensetzung einen pH-Wert im Bereich von 2.0 bis 6.0 aufweist.
9. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zusammensetzung einen Gehalt an Wasser von wenigstens 70 Gew.-% aufweist.
10. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bestehend aus:
 - a) Bromhexin in einer Menge von 0.04 g bis 0.4 g,
 - b) Verdickungsmittel in einer Menge von 0.005 g bis 5 g,
 - c) Süßungsmittel in einer Menge von 0.01 g bis 10 g,
 - d) weiteren geeigneten Zusatzstoffen ausgewählt unter Konservierungsstoffen, Säureregulatoren, Entschäumern, Aromastoffen und Farbstoffen in einer Menge von 0 bis 10 g und

e) Wasser ad 100 ml.

11. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zusammensetzung ein Hustensaft oder Hustensirup ist.
12. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur sekretorischen Therapie bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/061527

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/137 A61K9/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 121 940 A1 (NEW PHARMA RES SWEDEN AB [SE]) 8 August 2001 (2001-08-08) paragraphs [0012], [0017]; examples 1-18 -----	1-12
X	EP 0 896 815 A1 (TAISHO PHARMA CO LTD [JP]) 17 February 1999 (1999-02-17) abstract; examples 9,11,12 -----	1-12
X	WO 03/030877 A1 (PROCTER & GAMBLE [US]) 17 April 2003 (2003-04-17) abstract; examples 14,15 ----- -/-	1-12



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 December 2011

Date of mailing of the international search report

16/12/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sproll, Susanne

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/061527

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Week 200145 Thomson Scientific, London, GB; AN 2001-420810 XP002609724, & JP 2001 106639 A (TAISHO PHARM CO LTD) 17 April 2001 (2001-04-17) abstract -----	1-12
X	DATABASE WPI Week 200981 Thomson Scientific, London, GB; AN 2009-R19749 XP002609777, & KR 2009 115 359 A (ELT SCI CORP) 5 November 2009 (2009-11-05) abstract -----	1-12
X	DATABASE EPODOC [Online] EUROPEAN PATENT OFFICE, THE HAGUE, NL; 22 August 2007 (2007-08-22), "Composition and great volume injection containing bromhexine salt and the injection preparing process", XP002609725, Database accession no. CN101019826 A abstract & CN 101 019 826 A (ZHANG SONG [CN] SONG ZHANG [CN]) 22 August 2007 (2007-08-22) the whole document -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/061527

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1121940	A1	08-08-2001	AT 305799 T 15-10-2005
		AU 2851301 A 14-08-2001	
		CN 1396834 A 12-02-2003	
		DE 60113807 T2 13-07-2006	
		DK 1251874 T3 27-02-2006	
		EP 1121940 A1 08-08-2001	
		EP 1251874 A1 30-10-2002	
		ES 2250427 T3 16-04-2006	
		WO 0156610 A1 09-08-2001	
EP 0896815	A1	17-02-1999	AU 717764 B2 30-03-2000
		AU 2650397 A 26-11-1997	
		CA 2253260 A1 13-11-1997	
		CN 1220598 A 23-06-1999	
		EP 0896815 A1 17-02-1999	
		KR 200000010696 A 25-02-2000	
		US 6231890 B1 15-05-2001	
		WO 9741832 A1 13-11-1997	
WO 03030877	A1	17-04-2003	AT 409026 T 15-10-2008
		AU 2002327744 B2 12-10-2006	
		BR 0213143 A 30-11-2004	
		CA 2462606 A1 17-04-2003	
		CN 1564679 A 12-01-2005	
		EP 1438031 A1 21-07-2004	
		ES 2314089 T3 16-03-2009	
		JP 2005505590 A 24-02-2005	
		MX PA04003304 A 23-07-2004	
		PL 203209 B1 30-09-2009	
		RU 2281087 C2 10-08-2006	
		US 2003113377 A1 19-06-2003	
		WO 03030877 A1 17-04-2003	
		ZA 200402046 A 28-04-2005	
JP 2001106639	A	17-04-2001	NONE
KR 2009115359	A	05-11-2009	NONE

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61K31/137 A61K9/00
ADD.

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 1 121 940 A1 (NEW PHARMA RES SWEDEN AB [SE]) 8. August 2001 (2001-08-08) Absätze [0012], [0017]; Beispiele 1-18 -----	1-12
X	EP 0 896 815 A1 (TAISHO PHARMA CO LTD [JP]) 17. Februar 1999 (1999-02-17) Zusammenfassung; Beispiele 9,11,12 -----	1-12
X	WO 03/030877 A1 (PROCTER & GAMBLE [US]) 17. April 2003 (2003-04-17) Zusammenfassung; Beispiele 14,15 ----- -/-	1-12



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. Dezember 2011

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

16/12/2011

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Sproll, Susanne

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE WPI Week 200145 Thomson Scientific, London, GB; AN 2001-420810 XP002609724, & JP 2001 106639 A (TAISHO PHARM CO LTD) 17. April 2001 (2001-04-17) Zusammenfassung -----	1-12
X	DATABASE WPI Week 200981 Thomson Scientific, London, GB; AN 2009-R19749 XP002609777, & KR 2009 115 359 A (ELT SCI CORP) 5. November 2009 (2009-11-05) Zusammenfassung -----	1-12
X	DATABASE EPODOC [Online] EUROPEAN PATENT OFFICE, THE HAGUE, NL; 22. August 2007 (2007-08-22), "Composition and great volume injection containing bromhexine salt and the injection preparing process", XP002609725, Database accession no. CN101019826 A Zusammenfassung & CN 101 019 826 A (ZHANG SONG [CN] SONG ZHANG [CN]) 22. August 2007 (2007-08-22) das ganze Dokument -----	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2011/061527

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1121940	A1	08-08-2001	AT 305799 T 15-10-2005
		AU 2851301 A 14-08-2001	
		CN 1396834 A 12-02-2003	
		DE 60113807 T2 13-07-2006	
		DK 1251874 T3 27-02-2006	
		EP 1121940 A1 08-08-2001	
		EP 1251874 A1 30-10-2002	
		ES 2250427 T3 16-04-2006	
		WO 0156610 A1 09-08-2001	
EP 0896815	A1	17-02-1999	AU 717764 B2 30-03-2000
		AU 2650397 A 26-11-1997	
		CA 2253260 A1 13-11-1997	
		CN 1220598 A 23-06-1999	
		EP 0896815 A1 17-02-1999	
		KR 200000010696 A 25-02-2000	
		US 6231890 B1 15-05-2001	
		WO 9741832 A1 13-11-1997	
WO 03030877	A1	17-04-2003	AT 409026 T 15-10-2008
		AU 2002327744 B2 12-10-2006	
		BR 0213143 A 30-11-2004	
		CA 2462606 A1 17-04-2003	
		CN 1564679 A 12-01-2005	
		EP 1438031 A1 21-07-2004	
		ES 2314089 T3 16-03-2009	
		JP 2005505590 A 24-02-2005	
		MX PA04003304 A 23-07-2004	
		PL 203209 B1 30-09-2009	
		RU 2281087 C2 10-08-2006	
		US 2003113377 A1 19-06-2003	
		WO 03030877 A1 17-04-2003	
		ZA 200402046 A 28-04-2005	
JP 2001106639	A	17-04-2001	KEINE
KR 2009115359	A	05-11-2009	KEINE

COMPOSICIÓN ACUOSA QUE CONTIENE BROMHEXINA

Es sabido que la bromhexina es un derivado sintético de la sustancia activa vegetal vasicina. Actúa de manera secretolítica y secretomotora en la región del tracto bronquial. En estudios clínicos se ha puesto de manifiesto que alivia la tos y facilita la expectoración. Gracias a la disminución de la viscosidad y a la activación del epitelio vibrátil se favorece el transporte de evacuación de la mucosidad. En consecuencia, la bromhexina se emplea para la terapia secretórica en enfermedades broncopulmonares agudas y crónicas, que cursan con un trastorno de la formación y transporte de la mucosa.

Es sabido, además, que el hidrocloreto de bromhexina experimenta durante el almacenamiento un lento proceso de degradación. Los productos de degradación son en particular, según la monografía europea para el hidrocloreto de bromhexina (monografía Ph. Eur. 0706), (A) (2-amino-3,5-dibromofenil)metanol, (B) 2-amino-3,5-dibromo-benzaldehído, (C) N-(2-aminobencil)-N-metilciclohexanamina, (D) N-(2-amino-5-bromobencil)-N-metilciclohexanamina y (E) (3RS)-6,8-dibromo-3-ciclohexil-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-3-io.

Para estabilizar una composición que contenga bromhexina, el documento JP 10101581 enseña el empleo de agentes reductores y/o formadores de complejos de quelato.

Los documentos JP 200281562 y JP 2007119453 enseñan el empleo de azúcar-alcoholes para estabilizar una composición que contenga bromhexina. El documento JP 63313725 enseña el maltitol como estabilizante especialmente adecuado. Los documentos JP 10036292 y JP10306038 enseñan como ventaja adicional de los azúcar-alcoholes el enmascaramiento del sabor amargo de la bromhexina.

Una composición acuosa especialmente estable que contiene bromhexina se comercializa con el nombre de zumo para la tos Bisolvon® Hustensaft (solución para ingerir). Esta composición contiene hidrocloreto de bromhexina (8 mg/5 ml), jarabe de maltitol, ácido benzoico, levomentol, sucralosa, sustancias aromatizantes y agua purificada.

Era misión de la presente invención la puesta a disposición de una disolución acuosa de bromhexina, que se caracterizase por una estabilidad especialmente elevada, es decir, por una velocidad de degradación de la bromhexina especialmente

baja. Con ello se debería lograr, en particular, la idoneidad de la composición para el envasado en envases de láminas. Además, la composición de acuerdo con la invención debería caracterizarse en lo posible por un suficiente enmascaramiento del sabor amargo de la bromhexina. Además, la composición de acuerdo con la invención debería caracterizarse en lo posible también por una textura adecuada para la sensación en la boca.

De acuerdo con la invención, estos objetivos se alcanzan por medio de una composición acuosa que contiene bromhexina, en donde la composición tiene una cantidad de azúcar-alcoholes inferior a 10 g referida a 100 ml de la composición.

Las composiciones de acuerdo con la invención se caracterizan, sorprendentemente, y a pesar de la pequeña proporción de azúcar-alcoholes adecuados para la estabilización, por una velocidad de degradación de la bromhexina muy baja. En consecuencia, se puede renunciar a la adición, que se enseña en el estado de la técnica, de agentes reductores y/o formadores de complejos de quelato.

En virtud de la acción en sí conocida de la bromhexina, las composiciones de acuerdo con la invención son adecuadas de manera particular como zumo para la tos o jarabe para la tos.

Por consiguiente, un objeto adicional de la presente invención se refiere al empleo de una composición de acuerdo con la invención tal como se define en la presente memoria, para la terapia secretórica en enfermedades broncopulmonares agudas y crónicas.

En el marco de la presente invención, el término "bromhexina" significa hidrocloreuro de N-(2-amino-3,5-dibromobencil)-N-metilciclohexanamina.

Usualmente, las composiciones de acuerdo con la invención contienen bromhexina en una cantidad de 0,04 a 0,4 g referida a 100 ml de la composición. La cantidad de bromhexina indicada se refiere en cada caso a la cantidad de la sal utilizada. Preferiblemente, las composiciones de acuerdo con la invención contienen bromhexina en una cantidad de 0,08 a 0,32 g, por ejemplo en una cantidad de 0,16 g, en cada caso referida a 100 ml de la composición.

Una forma de realización especial de la presente invención se refiere a composiciones de acuerdo con la invención que contienen bromhexina como única sustancia activa, es decir, los denominados monopreparados.

En el marco de la presente invención, el término "azúcar-alcohol" significa compuestos que se pueden obtener por reducción de un sacárido, en particular un mono- o disacárido. Son azúcar-alcoholes usuales como sustancias aditivas de

composiciones farmacéuticas, por ejemplo, la sorbita, xilita, maltita, isomalt, manita, treita, eritrita y arabita.

La cantidad de azúcar-alcoholes en las composiciones de acuerdo con la invención asciende a menos de 10 g referida a 100 ml de la composición. Preferiblemente, la cantidad de azúcar-alcoholes en las composiciones de acuerdo con la invención asciende a menos de 5 g y de manera especialmente preferible a menos de 1 g, en cada caso referida a 100 ml de la composición. Una forma de realización especial de la invención se refiere a composiciones que están exentas de azúcar-alcoholes.

En el marco de la presente invención, la expresión "composiciones acuosas" significa composiciones líquidas cuyo disolvente está constituido por agua en, como mínimo, 50% en peso. El disolvente restante está seleccionado en este caso, usualmente, de alcoholes tales como etanol, polietilenglicol (Macrogol), propilenglicol y glicerol. Sin embargo, la expresión "composiciones acuosas" designa preferiblemente composiciones cuyo disolvente está constituido por agua en, como mínimo, 80% en peso, y de manera especialmente preferible en, como mínimo, 90% en peso. Una forma de realización especial se refiere a una composición de acuerdo con la invención cuyo disolvente está constituido exclusivamente por agua. Tales composiciones están exentas de alcohol, y por tanto son adecuadas en principio para el uso en niños.

La proporción de disolvente en la composición de acuerdo con la invención asciende usualmente, como mínimo, a 50% en peso. Las composiciones de acuerdo con la invención se caracterizan preferiblemente por un contenido de disolvente de, como mínimo, 70% en peso, y de manera especialmente preferible como mínimo 80% en peso. Gracias a la renuncia a los azúcar-alcoholes para la estabilización, las composiciones de acuerdo con la invención permiten también un contenido de disolvente de, como mínimo, 90% en peso o como mínimo 95% en peso.

Usualmente, las composiciones de acuerdo con la invención contienen un espesante adecuado. Con ello se pueden ajustar las composiciones de acuerdo con la invención, dependiendo de la forma de presentación deseada, a la viscosidad requerida. En consecuencia, las composiciones de acuerdo con la invención contienen el espesante en una cantidad que es adecuada para el ajuste de la viscosidad deseada. Usualmente, las composiciones de acuerdo con la invención contienen el espesante en una cantidad de 0,05 a 5 g referida a 100 ml de la composición de acuerdo con la invención.

Los espesantes adecuados están seleccionados, por ejemplo, de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa (MC), carboximetilcelulosa (CMC), y metiletilcelulosa (MEC). Preferiblemente, los espesantes están seleccionados de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC) e hidroxipropilcelulosa (HPC). En especial, el espesante utilizado de acuerdo con la invención es hidroxietilcelulosa.

Las composiciones de acuerdo con la invención se caracterizan usualmente por una viscosidad en el intervalo de 50 mPas a 30 Pas a una temperatura de 20°C.

Una forma de realización especial se refiere a una composición de acuerdo con la invención, en la cual la composición es un zumo para la tos o jarabe para la tos. Estas formas de presentación especiales tienen usualmente una viscosidad de, como mínimo, 100 mPas y en particular de, como mínimo, 120 mPas, en cada caso a una temperatura de 20°C. En este caso, la cantidad de espesante contenido se sitúa usualmente en el intervalo de 0,1 a 1 g, referida a 100 ml de la composición de acuerdo con la invención.

Usualmente, las composiciones de acuerdo con la invención contienen un agente edulcorante adecuado. Preferiblemente, de acuerdo con la invención se emplean agentes edulcorantes que son distintos de azúcar-alcoholes, es decir, en esta forma de realización las composiciones de acuerdo con la invención están exentas de azúcar-alcoholes.

Los agentes edulcorantes adecuados están seleccionados, por ejemplo, de sucralosa, acesulfamo, aspartamo, ciclamato, sacarina, isomalt, maltita, xilita, lactita, eritrita, alitame, taumatina y neohesperidina-dihidrochalcona. Preferiblemente son adecuados sucralosa, acesulfamo, aspartamo, ciclamato, sacarina, alitame, taumatina y neohesperidina-dihidrochalcona. Es especialmente preferido el agente edulcorante sucralosa.

Usualmente, las composiciones de acuerdo con la invención contienen el agente edulcorante en una cantidad de 0,01 g a 10 g, referida a 100 ml de la composición. Preferiblemente, las composiciones de acuerdo con la invención contienen el agente edulcorante en una cantidad de 0,1 a 1 g, y de manera especialmente preferible en una cantidad de 0,1 a 0,5 g, en cada caso referida a 100 ml de la composición de acuerdo con la invención.

Usualmente, las composiciones de acuerdo con la invención contienen un agente conservante adecuado.

Por razones de claridad, la expresión "sustancia conservante", tal como se

emplea en la presente memoria, no se refiere a azúcar-alcoholes, que como es sabido tienen asimismo una acción conservante.

Son sustancias conservantes adecuadas, por ejemplo, ácido benzoico, ácido sórbico, ácido sulfuroso o sus sales. En particular, el ácido benzoico se ha acreditado como sustancia conservante adecuada para composiciones que contienen bromhexina.

Usualmente, las composiciones de acuerdo con la invención contienen el agente conservante en una cantidad de 0,005 a 0,5 g, referida a 100 ml de la composición. Preferiblemente, las composiciones de acuerdo con la invención contienen el agente conservante en una cantidad de 0,01 a 0,1 g, de manera especialmente preferible de 0,02 a 0,05 g, en cada caso referida a 100 ml de la composición.

Usualmente, las composiciones de acuerdo con la invención tienen un valor de pH en el intervalo de 2,0 a 6,0, preferiblemente de 2,5 a 4,5. De manera especialmente preferible, el valor de pH de las composiciones de acuerdo con la invención se sitúa en un intervalo de 3,0 a 4,0.

Son reguladores adecuados de la acidez, por ejemplo, el ácido málico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ortofosfórico, ácido metatartárico, ácido adípico o ácido succínico.

Si se utiliza un ácido o su sal como agente conservante en las composiciones de acuerdo con la invención, usualmente se renuncia al empleo de un regulador de la acidez adicional. Por tanto, en esta forma especial de realización, la composición de acuerdo con la invención usualmente no contiene ningún regulador de la acidez.

En otra forma de realización preferida, la composición de acuerdo con la invención no contiene ningún agente reductor y/o formador de complejos de quelato, tales como ácido tartárico, EDTA o similares.

Composición según una de las reivindicaciones precedentes, consistente en:

- a) bromhexina en una cantidad de 0,04 g a 0,4 g,
- b) agente espesante en una cantidad de 0,005 g a 5 g,
- c) agente edulcorante en una cantidad de 0,01 g a 10 g,
- d) otras sustancias aditivas adecuadas, seleccionadas de sustancias conservantes, reguladores de la acidez, antiespumantes, sustancias aromatizantes y sustancias colorantes, en una cantidad de 0 a 10 g, y
- e) agua hasta 100 ml.

En cuanto a las cantidades preferidas y naturaleza de los componentes de esta

forma de realización especial, es válido lo anteriormente indicado.

Para el especialista en la técnica son conocidos antiespumantes adecuados, tales como por ejemplo simeticona.

Para el especialista en la técnica son conocidas sustancias aromatizantes y sustancias colorantes adecuadas.

La preparación de las composiciones de acuerdo con la invención se realiza mediante técnicas de formulación habituales. En este caso no es crítico el que los componentes de la composición de acuerdo con la invención se mezclen entre sí simultánea o sucesivamente. Tampoco tiene importancia el orden de secuencia. Los componentes de la composición de acuerdo con la invención pueden presentarse en forma pura, en forma de disoluciones, o en forma de composiciones parciales que contengan ya varios componentes de la composición de acuerdo con la invención.

En virtud de su elevada estabilidad, las composiciones de acuerdo con la invención son adecuadas para el envasado en todas las formas usuales de envasado. En particular, en virtud de su elevada estabilidad, las composiciones de acuerdo con la invención son adecuadas, además del envasado convencional en recipientes de vidrio, para el envasado en envases de láminas, químicamente inertes. Se pueden conseguir en el comercio láminas adecuadas. Las láminas estratificadas, tales como las que se pueden conseguir en el comercio bajo los nombres comerciales Aclar® o Barex®, son especialmente adecuadas para el envase de láminas de las composiciones de la invención.

En lo que sigue se explicará más detalladamente la invención por medio de ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

(A) Ejemplo de preparación:

Con agitación y a 20 - 25°C se añadió hidroxietilcelulosa a 60 ml de agua. Se agitó durante 30 minutos más la mezcla así obtenida y a continuación se calentó hasta aproximadamente 85°C, con agitación y a lo largo de un período de 60 minutos. A continuación se añadió ácido benzoico (25,4 mg) y se agitó durante otros 10 minutos. A continuación se añadieron 35 ml de agua, y se enfrió la disolución hasta 60°C. Se añadió hidrocloreuro de bromhexina (160 mg) y se agitó durante 20 minutos. Después de ello se enfrió la disolución hasta 50°C, se añadió sucralosa (225 mg), y se agitó durante 10 minutos. A continuación se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadieron sustancias aromatizantes (41 mg). Transcurridos otros 30 minutos con

agitación, se completó hasta un volumen total de 100 ml mediante la adición de agua. Después se agitó durante 10 minutos la composición obtenida, se filtró, y se envasó en bolsitas en una máquina envasadora de bolsas de tubo (stick-pack) o bien en viales de vidrio ámbar.

La composición de acuerdo con la invención así obtenida tiene una viscosidad de 135 mPas. La viscosidad se determinó a una temperatura de 20°C por medio de un viscosímetro de caída de bola según el método de la Farmacopea Europea (European Pharmacopoeia, 6ª edición, página 84, capítulo 2.2.49).

(B) Estudios de estabilidad

Para estudiar la estabilidad se envasó la composición obtenida en (A) y una composición análoga al zumo para la tos Bisolvon® Hustensaft (Ejemplo comparativo), en cada caso en un envase de láminas (fabricado con láminas Barex® de la razón social DanaPak) y en un vial de vidrio ámbar usual en el comercio. La estabilidad de la composición en condiciones de conservación controladas (30°C, humedad relativa 75%) se evaluó por medio del producto de degradación E descrito en la monografía europea ((3RS)-6,8-dibromo-3-ciclohexil-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-3-io). Para ello se determinó mediante HPLC y detección UV el contenido de producto de degradación E en las muestras.

Los resultados de este estudio se resumen a continuación.

a) Zumo para la tos Bisolvon® Hustensaft (Ejemplo comparativo)

Composición: hidrocloreto de bromhexina (0,16 g / 100 ml), maltitol líquido (50 g), ácido benzoico (0,13 g / 100 ml), sustancias saborizantes, agua.

Envase de láminas:	12 días	1 mes, 30°C/humedad relativa 75%
Producto de degradación E:	0,16%	0,21%
Otros productos de degradación:	no detectable	< 0,05%

Vial de vidrio ámbar:	12 días	1 mes, 30°C/humedad relativa 75%
Producto de degradación E:	0,16%	0,21%
Otros productos de degradación:	no detectable	< 0,05%

b) Composición de acuerdo con la invención

Composición: según el Ejemplo de preparación (A).

Envase de láminas:	0 días	1 mes, 30°C/humedad relativa 75%
Producto de degradación E:	<0,05%	0,07%
Otros productos de degradación:	no detectable	0,07%
Vial de vidrio ámbar:	0 días	1 mes, 30°C/humedad relativa 75%
Producto de degradación E:	< 0,05%	< 0,05%
Otros productos de degradación:	0,08%	no detectable

Los resultados del estudio muestran que las composiciones de acuerdo con la invención se caracterizan por una velocidad de degradación de bromhexina especialmente baja en comparación con las composiciones que contienen bromhexina usuales en el comercio.

REIVINDICACIONES

1. Composición acuosa que contiene bromhexina, en donde la composición tiene una cantidad de azúcar-alcoholes inferior a 10 g referida a 100 ml de la composición.
2. Composición según la reivindicación 1, que contiene un espesante adecuado.
3. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición tiene una viscosidad en el intervalo de 50 mPas a 30 Pas a una temperatura de 20°C.
4. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, que contiene un agente edulcorante adecuado.
5. Composición según la reivindicación 4, en donde el agente edulcorante está contenido en una cantidad de 0,05 g a 20 g referida a 100 ml de la composición.
6. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, que contiene un agente conservante adecuado.
7. Composición según la reivindicación 6, en donde el agente conservante está contenido en una cantidad de 0,01 g a 0,5 g referida a 100 ml de la composición.
8. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición tiene un valor de pH en el intervalo de 2,0 a 6,0.
9. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición tiene un contenido de agua de, como mínimo, 70% en peso.
10. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, consistente en:
 - a) bromhexina en una cantidad de 0,04 g a 0,4 g,
 - b) agente espesante en una cantidad de 0,005 g a 5 g,
 - c) agente edulcorante en una cantidad de 0,01 g a 10 g,
 - d) otras sustancias aditivas adecuadas, seleccionadas de sustancias conservantes, reguladores de la acidez, antiespumantes, sustancias aromatizantes y sustancias colorantes, en una cantidad de 0 a 10 g, y
 - e) agua hasta 100 ml.
11. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición es un zumo para la tos o jarabe para la tos.
12. Empleo de una composición según una de las reivindicaciones precedentes para la terapia secretórica en enfermedades broncopulmonares agudas y crónicas.

RESUMEN

La presente invención se refiere a una composición acuosa que contiene bromhexina, en donde la composición tiene una cantidad de azúcar-alcoholes inferior a 10 g referida a 100 ml de la composición, y a su empleo para la terapia secretórica en enfermedades broncopulmonares agudas y crónicas.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/061527

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/137 A61K9/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 121 940 A1 (NEW PHARMA RES SWEDEN AB [SE]) 8 August 2001 (2001-08-08) paragraphs [0012], [0017]; examples 1-18 -----	1-12
X	EP 0 896 815 A1 (TAISHO PHARMA CO LTD [JP]) 17 February 1999 (1999-02-17) abstract; examples 9,11,12 -----	1-12
X	WO 03/030877 A1 (PROCTER & GAMBLE [US]) 17 April 2003 (2003-04-17) abstract; examples 14,15 ----- -/-	1-12



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 December 2011

Date of mailing of the international search report

16/12/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sproll, Susanne

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/061527

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Week 200145 Thomson Scientific, London, GB; AN 2001-420810 XP002609724, & JP 2001 106639 A (TAISHO PHARM CO LTD) 17 April 2001 (2001-04-17) abstract -----	1-12
X	DATABASE WPI Week 200981 Thomson Scientific, London, GB; AN 2009-R19749 XP002609777, & KR 2009 115 359 A (ELT SCI CORP) 5 November 2009 (2009-11-05) abstract -----	1-12
X	DATABASE EPODOC [Online] EUROPEAN PATENT OFFICE, THE HAGUE, NL; 22 August 2007 (2007-08-22), "Composition and great volume injection containing bromhexine salt and the injection preparing process", XP002609725, Database accession no. CN101019826 A abstract & CN 101 019 826 A (ZHANG SONG [CN] SONG ZHANG [CN]) 22 August 2007 (2007-08-22) the whole document -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/061527

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1121940	A1	08-08-2001	AT 305799 T 15-10-2005
		AU 2851301 A 14-08-2001	
		CN 1396834 A 12-02-2003	
		DE 60113807 T2 13-07-2006	
		DK 1251874 T3 27-02-2006	
		EP 1121940 A1 08-08-2001	
		EP 1251874 A1 30-10-2002	
		ES 2250427 T3 16-04-2006	
		WO 0156610 A1 09-08-2001	
EP 0896815	A1	17-02-1999	AU 717764 B2 30-03-2000
		AU 2650397 A 26-11-1997	
		CA 2253260 A1 13-11-1997	
		CN 1220598 A 23-06-1999	
		EP 0896815 A1 17-02-1999	
		KR 200000010696 A 25-02-2000	
		US 6231890 B1 15-05-2001	
		WO 9741832 A1 13-11-1997	
WO 03030877	A1	17-04-2003	AT 409026 T 15-10-2008
		AU 2002327744 B2 12-10-2006	
		BR 0213143 A 30-11-2004	
		CA 2462606 A1 17-04-2003	
		CN 1564679 A 12-01-2005	
		EP 1438031 A1 21-07-2004	
		ES 2314089 T3 16-03-2009	
		JP 2005505590 A 24-02-2005	
		MX PA04003304 A 23-07-2004	
		PL 203209 B1 30-09-2009	
		RU 2281087 C2 10-08-2006	
		US 2003113377 A1 19-06-2003	
		WO 03030877 A1 17-04-2003	
		ZA 200402046 A 28-04-2005	
JP 2001106639	A	17-04-2001	NONE
KR 2009115359	A	05-11-2009	NONE