



MD 4093 B1 2011.02.28

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4093** <sup>(13)</sup> **B1**

(51) Int. Cl.: *A61K 31/137* (2006.01)

*A61K 9/00* (2006.01)

*A61K 9/08* (2006.01)

*A61K 9/06* (2006.01)

*A61K 9/10* (2006.01)

*A61P 23/02* (2006.01)

*A61P 29/00* (2006.01)

*A61P 37/08* (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

**Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi  
revocată în termen de 6 luni de la data publicării**

(21) Nr. depozit: a 2006 0268

(22) Data depozit: 2005.04.22

(31) Nr.: 10 2004 021 992.3

(32) Data: 2004.05.03

(33) Țara: DE

(41) Data publicării cererii:

2007.06.30, BOPI nr. 6/2007

(45) Data publicării hotărârii de  
acordare a brevetului:

2011.02.28, BOPI nr. 2/2011

(85) 2006.12.01

(86) PCT/EP2005/004343, 2005.04.22

(87) WO 2005/107732 A1, 2005.11.17

(71) Solicitant: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, DE

(72) Inventatori: ESPERESTER, Anke, DE; MAERZ, Frieder, Ulrich, DE; MUELLER, Claudia, DE

(73) Titular: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, DE

(74) Mandatar autorizat: ANDRIEȘ Ludmila

(54) **Utilizare a compoziției farmaceutice topice cu conținut de ambroxol**

(57) **Rezumat:**

Invenția se referă la compozițiile farmaceutice topice cu proprietăți antiinflamatoare și anestezice locale ce conțin ambroxol.

Compoziția, conform invenției, conține de la 0,1 până la 20% ambroxol sau una din sărurile sale farmaceutic acceptabile, de

preferință hidroclorură și este destinată pentru tratamentul local al patologiilor pielii, cum sunt durerea, mâncărimea, usturimea, inflamația, înțepăturile de țânțari și hiperemia pielii de origine alergică, imunologică sau idiopată.

Revendicări: 6

#### **(54) Use of topical pharmaceutical composition containing ambroxol**

##### **(57) Abstract:**

1  
The invention refers to topical pharmaceutical compositions having anti-inflammatory and local anaesthetic properties, containing ambroxol.

The composition, according to the invention, contains from 0.1% to 20% of ambroxol or one of its pharmacologically

2  
compatible salts, preferably in the form of its hydrochloride and is intended for topical treatment of such skin pathologies as pain, burning, itching, inflammation, mosquito stings, and skin hyperemia of allergic, immunologic or idiopathic origin.

Claims: 6

#### **(54) Применение фармацевтической композиции для местного применения содержащей амброксол**

##### **(57) Реферат:**

1  
Изобретение относится к фармацевтическим композициям с противовоспалительными и местноанестезирующими свойствами, содержащим амброксол.

Композиция, согласно изобретению, содержит от 0,1% до 20% амброксола или одной из его фармакологически приемлемых солей, предпочтительно гидрохлорид и предназначена для местного лечения

2  
патологий кожи, таких как боли, жжение, зуд, воспаление, комариные укусы, покраснение кожи аллергического, иммунологического или идиопатического происхождения.

П. формулы: 6

## MD 4093 B1 2011.02.28

### Descriere:

Invenția se referă la compozițiile farmaceutice topice cu proprietăți antiinflamatoare și anestezice locale ce conțin ambroxol.

5 Sunt cunoscute variate forme medicamentoase pentru utilizare topică care conțin în calitate de substanță activă un bactericid [1].

Este cunoscută de asemenea o formă medicamentoasă de utilizare topică îmbunătățită care conține în calitate de substanțe active corticosteroizi, antioxidanți și ambroxol [2].

10 Mai este cunoscută o formă medicamentoasă de utilizare topică sub formă de pastile pentru supt care se descompun în cavitatea bucală, care conține în calitate de bactericid ambroxol [3].

Însă, compozițiile cu efecte curative cu conținut de ambroxol sau săruri ale acestuia în calitate de substanță activă pentru aplicare topică pe piele, pe mucoase și pentru tratamentul patologiilor lor nu sunt descrise.

15 Dezavantajele acestor forme medicamentoase cu conținut de substanțe cu efecte anestezice sau antiinflamatoare pentru aplicare topică constau în frecvența înaltă a efectelor secundare.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în extinderea gamei de remedii medicamentoase pentru utilizare topică, care ar poseda o eficiență înaltă antiinflamatoare și anestezică și nu ar provoca reacții adverse.

20 Compoziția, conform invenției, conține de la 0,1 până la 20% ambroxol sau una din sărurile sale farmaceutic acceptabile, de preferință hidroclorură și este destinată pentru tratamentul local al patologiilor pielii, cum sunt durerea, mâncărimea, usturimea, inflamația, înțepăturile de țânțari și hiperemia pielii de origine alergică, imunologică sau idiopată.

25 Rezultatul invenției constă în extinderea gamei de remedii medicamentoase pentru utilizare topică, care posedă o eficiență înaltă antiinflamatoare și anestezică și nu provoacă reacții adverse.

30 În cadrul creării invenției s-a depistat inopinat că compozițiile farmaceutice pentru aplicare topică cu conținut de ambroxol sau una din sărurile farmaceutic admisibile ale acestuia pentru aplicare directă pe piele și/sau mucoasă manifestă efecte antiinflamatoare și anestezice locale.

Profilul toxicologic excepțional al ambroxolului permite de a aplica asemenea compoziții pe suprafețe mari de piele și/sau mucoase, precum și de a prelungi perioada lor de aplicare.

35 Sunt potrivite compozițiile farmaceutice pentru aplicare topică cu conținut de ambroxol sub formă de hidroclorură a acestuia.

40 Compozițiile farmaceutice pentru aplicare topică pot avea forma medicamentoasă selectată din grupa ce include: geluri, paste hidrofile, suspensii și soluții, mai potrivite fiind gelurile și pastele hidrofile, conținutul de ambroxol în care constituie de la 0,1 la 20% mas., de preferință de la 0,5 la 5% mas.

Compozițiile farmaceutice pentru aplicare topică mai pot avea forma medicamentoasă selectată din grupa ce include: supozitoare, paste hidrofobe, unguente, creme, loțiuni și creioane, mai potrivite fiind supozitoarele, pastele hidrofobe și creioanele.

45 În unul din aspectele de realizare a invenției se examinează compoziții farmaceutice pentru aplicare topică în formă de emplastre mucoadezive, benzi bucale sau tablete mucoadezive, mai potrivite fiind emplastrele mucoadezive sau benzile bucale.

50 Încă în unul din aspectele de realizare a invenției sunt examinate compoziții farmaceutice pentru aplicare topică în formă de emplastre mucoadezive cu conținut de ambroxol de la 1 la 50% mas., mai potrivit fiind de la 5 la 40% mas., cel mai potrivit de la 10 la 30% mas., calcularea se face pentru masa generală de strat-purtător hidrofîl.

55 Adițional la aceasta, sunt potrivite compozițiile descrise mai sus pentru aplicare topică, care asigură posibilitatea prelungirii perioadei de aflare a ambroxolului sau a uneia din sărurile farmaceutic admisibile ale acestuia pe piele și/sau pe mucoasă, comparativ cu crema neionogenă hidrofîlă cu conținut de 0,1% de ambroxol, conform farmacopeii germane, ediția 2003.

Intr-un alt aspect de realizare a invenției revendicate se examinează aplicarea ambroxolului sau a uneia din sărurile farmaceutic admisibile ale ambroxolului pentru prepararea unei compoziții farmaceutice pentru aplicare topică cu efect anestezic sau pentru eliminarea

## MD 4093 B1 2011.02.28

4

senzației de usturime sau prurit cutanat și/sau al mucoasei, mai potrivită fiind pentru anestezie sau eliminarea senzației de usturime cutanată, cea mai potrivită fiind pentru anestezie și eliminarea senzației de usturime a mucoasei.

5       Încă un aspect al prezentei invenții este aplicarea ambroxolului sau a uneia din sărurile farmaceutic admisibile ale acestuia pentru prepararea compoziției farmaceutice pentru aplicare topică în tratamentul inflamațiilor.

10       Intr-un alt aspect al prezentei invenții se examinează aplicarea ambroxolului sau a uneia din sărurile farmaceutic admisibile ale acestuia pentru prepararea compoziției farmaceutice pentru aplicare topică în tratamentul stărilor patologice selectate din grupa ce include: inflamații dolore ale cavității bucale sau regiunii vaginale, mușcăături de țânțari, hiperemia pielii de origine alergică, imunologică sau idiopată, hemoroizi însoțiți de prurit sau senzație de usturime, mai potrivite fiind pentru inflamațiile dolore ale cavității bucale sau regiunii vaginale, hemoroizii însoțiți de prurit sau senzații de usturime.

15       În calitate de acizi potriviți pentru obținerea sărurilor de ambroxol pot fi: acidul clorhidric, acidul bromhidric, acidul sulfuric, acidul fosforic, acidul azotic, acidul oxalic, acidul malonic, acidul fumaric, acidul maleic, acidul tartric, acidul citric, acidul ascorbic și acidul metansulfonic, mai preferat fiind acidul clorhidric.

### *Geluri, paste hidrofîle, suspensii și soluții*

20       Gelurile, pastele hidrofîle, suspensiile și soluțiile, conform prezentei invenții, conțin apă în diferite cantități și unul sau câțiva adjuvanți din grupa, ce include: polimeri naturali, semisintetici și sintetici, compuși neorganici gelifianți, substanțe aromatizante, edulcoranți, coloranți, conservanți, alcoolii inferiori, polioli, reglatori ai pH, activatori ai permeabilității și solubilizatori hidrotropi.

25       Grupa polimerilor preferabil utilizați pentru obținerea compoziției propuse conține compuși farmaceutic admisibili selectați din grupa ce include: gumă arabică, celuloză, derivați ai celulozei, de preferință neionogeni și mucoadezivi, mai preferate fiind metilceluloza (MC), carboximetilceluloza (CMC) și sărurile ei, hidroxipropilceluloza (HPC), hidroxietilceluloza (HEC), hidroxipropilmetilceluloza (HPMC) și metiletilceluloza (MEC); copolimeri ai eterilor vinilalchilici cu anhidridă maleică și sărurile acestora, gelatină, pectină, polietilenglicoli (PEG), alcool polivinilic (APV), polivinilpirolidonă (PVP), tragant, caragheen, xantenă, chitozan, clorură de chitozan, agaroză, agar, alginat, poloxameri, amidon, derivați ai amidonului, rășină de guar, galactomanan, poliacrilati, poliacrilat reticulat, poli(hidroxietil)-, poli(hidroxipropil) – și poli(hidroxipropilmetil)meta-

35       În calitate de compuși neorganici gelifianți sunt potriviți dioxidul de siliciu și bentonita. Din alcoolii inferiori mai potriviți, conform prezentei invenții, sunt: etanolul, 1-propanolul și 2-propanolul.

40       Polioli potriviți pentru prezenta invenție s-au dovedit a fi compuși selectați din grupa ce include etilenglicol, propilenglicol, glicerină și zaharoalcooli, preferabili fiind glicerina, sorbita și maltolul.

Reglatori ai pH și activatori ai permeabilității sunt aceiași compuși menționați ca adjuvanți în capitolul „Unguente hidrofîle, paste, creme și loțiuni”.

45       Solubilizatorii hidrotropi, substanțele aromatizate, coloranții, edulcoranții și conservanții pot fi folosiți în cantități farmaceutic admisibile.

Pentru prepararea pastelor hidrofîle și suspensiilor, descrise mai sus, se pot adăuna compuși neorganici insolubili de măcinare fină, cum ar fi, de exemplu, oxidul de zinc, dioxidul de titan.

50       Emplastrele mucoadezive, conform prezentei invenții, constau cel puțin dintr-un strat hidrofîl și facultativ dintr-un strat posterior sau de suprafață mai hidrofob, care în unele cazuri poate fi unit cu stratul mucoadeziv cu un strat separat de conjugare. Stratul hidrofîl conține ambroxol sau una din sărurile farmaceutic admisibile ale acestuia, de exemplu, conține ambroxol în concentrație de la 1 la 50% mas., de preferință de la 5 la 40% mas., varianta optimă fiind de la 10 la 30% mas., calcularea fiind efectuată pentru masa de strat hidrofîl uscat.

55       Stratul mucoadeziv hidrofîl este format din unul sau câțiva polimeri hidrocoloidali naturali, semisintetici sau sintetici și facultativ unul sau câțiva plastifianți. Adicional la aceasta, stratul mucoadeziv hidrofîl poate conține de asemenea adjuvanți farmaceutic admisibili, de exemplu, care influențează asupra adeziunii și/sau flexibilității, inhibitori ai

## MD 4093 B1 2011.02.28

5

cristalizării, substanțe aromatizante, edulcoranți, coloranți, conservanți, alcoolii inferiori, activatori ai permeabilității, reglatori ai pH și/sau solubilizatori hidrotropi.

5 Stratul posterior sau de suprafață este format dintr-un compus peliculogen natural, semisintetic sau sintetic, care este insolubil sau slab solubil în apă și are proprietăți mucoadezive reduse, comparativ cu polimerul hidrocoloid ce se conține în stratul hidrofil și care, de regulă, se selectează din grupa ce include poliacrilat și derivați ai celulozei. În varianta preferențială stratul posterior sau de suprafață conține unul sau câțiva plastifianți și facultativ substanțe aromatizante, coloranți. Pentru obținerea stratului posterior sau de suprafață componentul peliculogen poate fi utilizat în formă de dispersie apoasă, conținând 10 suplimente care asigură stabilizarea acesteia și/sau amplifică proprietățile peliculogene, de exemplu, substanțe active de suprafață, conservanți sau agenți antispumanți.

Stratul posterior sau de suprafață poate conține materiale polimere obținute separat și farmaceutic admisibile, de exemplu, polietilenă, polietilenterftalat, polipropilenă și/sau clorură de polivinil.

15 Emplastrul mucoadeziv poate conține de asemenea un strat de legătură pentru consolidarea straturilor lui funcționale. Un asemenea strat de legătură este format de un polimer cu abilitate adezivă respectivă și facultativ conține plastifiant, coloranți și alți adjuvanți care influențează asupra abilității adezive și/sau asupra flexibilității.

20 În calitate de polimeri hidrocoloizi este potrivită utilizarea compușilor selectați din grupa ce include derivați mucoadezivi ai celulozei, de exemplu metilceluloză (MC), carboximetilceluloză (CMC), hidroxipropilceluloză (HPC), hidroxietilceluloză (HEC), hidroxipropilmetilceluloză (HPMC) și metiletilceluloză (MEC), gelatină, amidon solubil și derivați farmaceutic admisibili ai acestuia, pectină, tragant, acid alginic și sărurile farmaceutic admisibile ale acestuia, rășină de guar, rășină de caraya, oxid de polietilenă, 25 alcool polivinilic (APV), polivinilpirolidonă (PVP), polivinilacetat, copolimeri ai eterului vinilalchilic cu anhidridă maleică și sărurile farmaceutic admisibile ale acestuia, poliacrilat, poliacrilat reticulat, poli(hidroxietil)metacrilat, poli(hidropropil)metacrilat, poli(hidroxipropilmetil)metacrilat și amestec de acești compuși cu poliizobutilenă.

30 În calitate de compuși peliculogeni se poate folosi celuloză regenerată (celofan), derivați hidrofobi ai celulozei, cum ar fi hidroxipropilceluloză (HPC), etilceluloză (EC) sau acetat de celuloză, poliacrilat, polimetacrilat, poli(hidroxietil)metacrilat, poli(hidroxipropil)metacrilat sau poli(hidroxipropilmetil)metacrilat.

35 În calitate de plastifianți se pot folosi ftalați, de exemplu, dibutilftalat, sebacat, cum ar fi dibutilsebacat; adipat, de exemplu, dibutiladipat; polioli, de exemplu, alchilenglicol, glicerină sau polietilenglicol, zaharoalcooli, sorbită sau maltol, triacetină sau trietilcitraț.

40 În calitate de liant polimeric se poate folosi agaroză, polivinilpirolidon, alcool polivinilic, poliacrilat, polimetacrilat, poli(hidroxietil)metacrilat, poli(hidroxipropil)metacrilat sau poli(hidroxipropilmetil)metacrilat, precum și derivați ai celulozei, de exemplu, metilceluloză (MC), carboximetilceluloză (CMC) sau hidroxipropilmetilceluloză (HPMC).

Pentru utilizare în calitate de reglatori ai pH și activatori ai permeabilității sunt potriviți toți compușii descriși în capitolul „Unguente hidrofile, paste, creme și loțiuni”.

Solubilizatorii hidrotropi, aromatizatorii, coloranții, edulcoranții și conservanții utilizați conform prezentei invenții reprezintă adjuvanți farmaceutic admisibili.

### 45 *Tablete mucoadezive*

Tabletele mucoadezive, conform prezentei invenții, conțin ambroxol sau una din sărurile farmaceutic admisibile ale acestuia în concentrație de la 0,1 la 30% mas., de preferință de la 1 la 20% mas. Adicional tabletele mucoadezive conțin cel puțin un polimer mucoadeziv și facultativ adjuvanți, de exemplu, lianți, agenți de umplură, reglatori ai fluidității și lubrifianți. În unele cazuri tabletele mucoadezive mai pot conține reglatori ai pH și/sau activatori ai permeabilității. În plus, în componența tabletelor mucoadezive pot fi incluse substanțe aromatizante, și/sau coloranți.

55 Polimerii mucoadezivi potriviți, conform prezentei invenții, includ celuloză sau derivați ai celulozei, de preferință neionogeni, de exemplu metilceluloză (MC), carboximetilceluloză (CMC), hidroxipropilceluloză (HPC), hidroxietilceluloză (HEC), hidroxipropilmetilceluloză (HPMC) sau metiletilceluloză (MEC); copolimeri ai eterului vinilalchilic cu anhidridă maleică sau sărurile acestora, gelatină, pectină, polietilenglicol (PEG), alcool polivinilic (APV), polivinilpirolidonă (PVP), polivinilacetat, tragant,

## MD 4093 B1 2011.02.28

6

caragheen, xantenă, chitozan, clorură de chitozan, agaroză, agar, acid alginic sau sărurile acestuia, poloxameri, amidon, derivați ai amidonului, rășină de guar, galactomanan, poli(acrilat), poli(metacrilat), poli(hidroxi(etil)metacrilat), poli(hidroxi(propil)metacrilat sau poli(hidroxi(propil)metil)metacrilat.

5 În calitate de lianți și agenți de umplutură se folosesc adjuvanți farmaceutic admisibili, cum ar fi amidon sau derivați ai amidonului, celuloză sau derivații ei, dextrină, tragant, gelatină, polivinilpirolidonă, alcool polivinilic, zaharuri, de exemplu zaharoză sau lactoză, zaharoalcool sau fosfați de calciu.

10 Reglatorii fluidității și lubrificații potriviți se selectează din grupa compușilor farmaceutic admisibili care include: talc, dioxid de siliciu coloid, acid stearic și sărurile acestuia, grăsimi, de exemplu, gliceriltribehenat, ceară, polietilenglicoli și acid fumaric.

Aromatizatorii, coloranții și edulcoranții, folosiți conform prezentei invenții, reprezintă adjuvanți farmaceutic admisibili.

15 Pentru utilizare în calitate de reglatori ai pH și activatori ai permeabilității sunt potriviți compușii descriși în capitolul „unguente hidrofile, paste, creme și loțiuni”.

### *Unguente hidrofobe, paste și supozitoare*

20 Unguentele, pastele și supozitoarele, conform prezentei invenții, constau din o bază lipofilă, în care este dizolvat sau dispersat ambroxol sau în care este dizolvată sau dispersată una din sărurile farmaceutic admisibile ale acestuia. Asemenea forme medicamentoase pentru ameliorarea adeziei lor de mucoasă și/sau pentru prevenirea recristalizării, adițional mai pot conține hidrocoloizi farmaceutic admisibili. În egală măsură așa forme medicamentoase pot conține substanțe aromatizante, coloranți, activatori ai permeabilității, precum și conservanți și/sau antioxidanți farmaceutic admisibili.

25 Baza lipofilă se selectează din grupa ce include hidrocarburi sintetice și naturale, de exemplu, parafină, polietilenă și geluri de vaselină, uleiuri și grăsimi vegetale și animale, grăsimi solidificate, glicerine sintetice, ceară și polialchisiloxan lichid.

30 Hidrocoloizii farmaceutic admisibili se selectează din grupa ce include celuloză și derivați ai celulozei, de preferință neionogeni și mucoadezivi, de exemplu metilceluloză (MC), carboximetilceluloză (CMC), hidroxi(propil)celuloză (HPC), hidroxilceluloză (HEC), hidroxi(propil)metilceluloză (HPMC) și metilceluloză (MEC); copolimeri ai eterului vinilalchilic cu anhidridă maleică și sărurile acestora, gelatină, pectină, poli(etilenoxid), alcool polivinilic (APV), polivinilpirolidonă (PVP), tragant, caragheen, xantenă, chitozan, clorură de chitozan, agaroză, agar, acid alginic și sărurile acestuia, poloxameri, amidon, derivați ai amidonului, rășină de guar, rășină de caraya, galactomanan, poli(acrilat), poli(metacrilat), poli(hidroxi(etil)metacrilat), poli(hidroxi(propil)metacrilat și poli(hidroxi(propil)metil)metacrilat.

35 Pentru utilizare în calitate de conservanți, antioxidanți și activatori ai permeabilității sunt potriviți compușii prezentați în capitolul „Unguente hidrofile, paste, creme și loțiuni”.

### *Unguente hidrofile, paste, creme și loțiuni*

40 Unguentele hidrofile, pastele, cremele și loțiunile, conform prezentei invenții, constau dintr-o bază lipofilă, precum și substanțe active de suprafață de genul emulgatorilor pentru formarea de emulsii „ulei în apă” și/sau „apă în ulei”. În așa forme medicamentoase, în plus, în mod aleatoriu se poate adăuna apă în cantități variate. În funcție de cantitatea de apă și tipul emulgatorului, sistemul poate să reprezinte o emulsie de tipul „ulei în apă” sau „apă în ulei”.

45 Astfel de forme medicamentoase, conform prezentei invenții, conțin ambroxol sau sărurile acestuia în concentrație de la 0,1 la 50%, de preferință de la 1 la 40%, mai potrivit fiind de la 1,5 la 5% în cazul sistemelor ce conțin apă și de la 5 la 30% în cazul sistemelor fără apă. Deopotrivă cu ambroxolul și sărurile farmaceutic admisibile ale acestuia, în componența acestor forme medicamentoase se mai pot include: conservanți, antioxidanți, activatori ai permeabilității, polioli, agenți care influențează asupra fluidității, aglutinanți, coloranți, precum și substanțe aromatizante și reglatori ai pH.

50 În calitate de bază lipofilă sunt potriviți adjuvanți farmaceutic admisibili următori sau amestecurile lor:

55 - hidrocarburi, de exemplu, vaselină albă, vaselină galbenă, parafină lichidă sau vâscofluidă, cerezină, parafină microcristalină, ulei de parafină, polietilenă, scualenă sau perhidrosqualenă;

## MD 4093 B1 2011.02.28

7

- gliceride, de exemplu, gliceride parțiale (incomplete), poligliceride, mono-, di- sau trigliceride;
  - acizi alifatici, de exemplu, acid stearic, acid palmitic sau acid oleic;
  - 5 - uleiuri grase de origine vegetală, ulei din semințe de boranță, ulei din semințe de pălămidă, ulei de arahide, unt de cocos sau ulei din embrioni de porumb, uleiuri grase (semi)sintetice, cum ar fi trigliceridele cu catenă de lungime medie;
  - gliceride grase și solidificate de origine vegetală, de exemplu, ulei de arahide solidificat, ulei de ricin sau unt de cacao;
  - 10 - grăsimi de origine animală, de exemplu, slănină sau grăsimi semisintetice, cum ar fi grăsimea solidificată sau grăsimea din fructele *butyrospermum parkii*;
  - ceară naturală și sintetică, de exemplu ceară galbenă, ceară înălbită, ceară microcristalină, ceară de albine, cetilpalmitat sau derivații acestuia, de preferință ceară acetilată, ceară de polietilenă, ceară de cetilester sau ceară THG;
  - rășini, de exemplu, colofoniu;
  - 15 - silicon, de exemplu, ulei de silicon, dimeticon, simeticon sau ciclometicon.
- Pentru utilizare în calitate de substanțe active de suprafață sunt potriviți următorii adjuvanți farmaceutic admisibili:
- emulgatori cu anioni activi, de exemplu, stearat de metale alcaline, potrivit fiind stearatul de potasiu, sau stearat de metale, potrivit fiind monosteratul de aluminiu, săpunuri aminice, de preferință trietanolamină sau trietanolaminolaurilsulfat, precum și alchilsulfurat, potrivit fiind dodecilsulfurat de sodiu;
  - 20 - emulgatori cu cationi activi, de exemplu, compuși de amoniu cuaternar, cum ar fi clorură de beanzalconiu sau clorură de cetilpiridină;
  - emulgatori amfoteri, de exemplu, fosfolipide naturale sau sintetice, în primul rând lecitină, fosfatidilcolină, fosfatidiletanolamină, fosfatidilgliceridă, fosfatidilinozitol, fosfatidiserin sau sfingomielină, sau betain;
  - 25 - emulgatori neionogeni, de exemplu, alcooli alifatici superiori, potrivit fiind alcoolul cetilic, acid stearic sau alcool cetilstearyl, esteri parțiali (incompleți) ai alcoolilor polivalenți, cum ar fi esterii acizilor alifatici și etilen sau propilenglicol, cel mai potrivit fiind etilenglicolmonostearat sau distearat, sau propilenglicolmonostearat; esteri ai acizilor alifatici și glicerină, cum ar fi glicerolmonopalmitat, gliceroldipalmitat, gliceroltripalmitat, glicerolmonostearat, glicerolmonoizostearat, gliceroldistearat, gliceroldiizostearat, gliceroltristearat, gliceroltrihidroxistearat, glicerolmonooleat sau gliceroldioleat; esteri ai acizilor alifatici și sorbitan, potriviți fiind sorbitanlaurat, sorbitpalmitat, sorbitstearat,
  - 30 - sorbitanmonooleat, sorbitansescuiololeat sau sorbitantrioleat; eteri și esteri ai polietilenglicolului, preponderent eteri ai alcoolilor alifatici și polietilenglicolului, potrivit fiind eterul laurilic al polietilenglicolului, eterul cetilic al polietilenglicolului, eterul stearilic al polietilenglicolului, eterul cetilstearyl al polietilenglicolului sau eterul miristilstearyl al polietilenglicolului, esterii polietilenglicolului, potrivit fiind polietilenglicolmonolauratul, polietilenglicolmonostearatul, polietilenglicoldistearatul, polietilenglicolstearylstearyl sau polietilenglicolricinoleatul; esteri ai acizilor alifatici cu sorbitan și polietilenglicol, potrivit fiind polisorbitatul; esteri ai acizilor alifatici cu glicerină și polietilenglicol, potrivit fiind monostearatul de glicerină și polietilenglicolul, distearatul de glicerină și polietilenglicolul, hidrostearatul de glicerină și polietilenglicolul,
  - 35 - tripalmitatul de glicerină și polietilenglicolul, trilionolatul de glicerină și polietilenglicolul, triooleatul de glicerină și polietilenglicolul, ricinoleatul de glicerină și polietilenglicolul sau cocoatul de glicerină și polietilenglicolul; alcooli stearici, potrivit fiind colesterolul sau alcoolul cerii de lână; bloccopolimeri polietilenoxid/polipropilenoxid, de preferință poloxameri, ceară de lână sau alcoolul cerii de lână, precum și amestecul a doi sau mai mulți emulgatori.
  - 40 - Pentru utilizare în calitate de conservanți, conform prezentei invenții, sunt potriviți compușii următori:
  - alcooli și fenoli, cum ar fi etanol, izopropanol, alcool benzilic, clorbutanol, alcool feniletic, fenoxietanol, fenol, clorcresol, timol sau triclosan;
  - 45 - acizi carboxilici și sărurile lor, cum ar fi acid benzoic, benzoat de sodiu, acid sorbic, sorbat de potasiu, ester PHB (4-hidroxibenzoat), de preferință metil-4-hidroxibenzoat, etil-4-hidroxibenzoat, propil-4-hidroxibenzoat sau butil-4-hidroxibenzoat, precum și compușii lui cu sodiu;
  - 50
  - 55

## MD 4093 B1 2011.02.28

8

- compuși de azot, cum ar fi clorură de benzalconiu, clorhexidigluconat, piriton-zinc sau clorură de cis-1-(3-cloralil-3,5,7-triaza-1-azonia-adamantan sau propilencarbonat; precum și amestecul a doi și mai mulți din conservanții menționați.

5 Pentru utilizare în calitate de antioxidanți, conform prezentei invenții, sunt potriviți antioxidanții naturali, cum ar fi acidul ascorbic, acidul salicilic sau  $\alpha$ -tocoferol; antioxidanții semisintetici, cum ar fi esterii acidului ascorbic sau acidului galic, în primul rând acidul palmitoilascorbic sau propilgalat; antioxidanții sintetici, cum ar fi butilhidroxianisol, butilhidroxitoluen sau sulfiții, în primul rând bisulfid de sodiu, formatorii de complexe, cum ar fi acidul editinic sau sarea de sodiu a AEDT, precum și amestecul a  
10 doi și mai mulți din antioxidanții menționați.

Pentru utilizare în calitate de polioli, conform prezentei invenții, sunt potriviți glicerina, zaharoalcoolul, cum ar fi sorbita, manita, maltita sau izomaltita, etilenglicolul, propilenglicolul, hexilenglicolul sau polietilenglicolul.

15 Pentru utilizare în calitate de substanțe care îmbunătățesc fluiditatea, conform prezentei invenții, sunt potriviți: miristilmiristat, izopropilmiristat, izopropilpalmitat, izopropillanoat, diizopropiladipat și dibutiladipat.

În calitate de reglatori ai pH, conform prezentei invenții, sunt potriviți acizii, cum ar fi acid acetic, acid tartric, acid citric, acid lactic, acid clorhidric, acid sulfuric sau acid fosforic; bazele, cum ar fi amoniac, hidroxid de sodiu, hidroxid de potasiu, hidroxid de  
20 litiu, hidroxid de aluminiu sau trometamol, precum și sărurile, cum ar fi hidrogenocarbonat de sodiu, monohidrogenfosfat de sodiu, dihidrogenfosfat de sodiu, monohidrogenfosfat de potasiu, dihidrogenfosfat de potasiu, clorură de sodiu, citrat de sodiu, oxalat de sodiu, lactat de sodiu, lactat de calciu, sulfat de magneziu, monohidrogenocitrat de amoniu sau diamoniuhidrogenocitrat.

25 Pentru utilizare în calitate de activatori de permeabilitate, conform prezentei invenții, sunt potriviți: ureea, dimetilsulfoxidul, sarea de sodiu a acidului hialuronic, alcanolii, cum ar fi alcool lauric sau alcool oleic; acizii alcanici, cum ar fi acid oleic, 1-dodecilazacicloheptan-2-on, etilenglicol, propilenglicol sau montol, precum și alți activatori de permeabilitate din grupa substanțelor ce includ: 1-acilglicozide, 1-acil-poliioxietilenă, 1-  
30 acil-zaharide, 2-n-acil-ciclohexanone, 2-n-acil-1,3-dioxalan (SEPA), 1,2,3-triacilglicerină, 1-alcanol, acizii 1-alcanici, 1-alchilacetați, 1-alchil-amine, 1-alchil-n-alchil-poliioxietilenă, 1-alchil-alchilat, n-alchil- $\beta$ -D-tioglicozide, 1-alchilgliceride, 1-alchil-propilenglicol, 1-alchil-poliioxietilenă, 1-alchil-2-pirolidonă, alchil-acetoacetat, alchilenglicol, alchilmetil-sulfoxid, alchilpropionat, alchilsulfat, diacilsuccinat, diacil-N,N-dimetilaminoacetat  
35 (DDAA), diacil-N,N-dimetilaminoizopropionat și fenilalchilamină.

În calitate de aglutinanți se pot folosi polimeri naturali, semisintetici și sintetici, precum și compușii neorganici gelifianti, menționați în cadrul descrierii gelurilor și pastelor hidrofile.

40 Aromatizatorii, coloranții și substanțele aromatizante, conform prezentei invenții, reprezintă adjuvanți farmaceutic admisibili.

### *Creioane*

Creioanele, conform prezentei invenții, conțin de la 0,1 la 50% mas., varianta preferințială fiind de la 1 la 45% mas., varianta optimă – de la 2 la 40% mas. de ambroxol sau de săruri farmaceutic admisibile ale acestuia. În plus, se mai propun creioane, conform  
45 prezentei invenții, care conțin de la 4 la 8% mas. de săpunuri de sodiu, în primul rând de săpun de sodiu al acidului palmitic, acidului stearic, stearamidelor și stearinmono-etanolaminelor, precum și etanol, izopropanol și/sau apă în cantități masice variate.

Intr-o altă variantă substanța activă se poate de asemenea include în baza dintr-un polietilenglicol sau din câțiva polietilenglicoli cu lungimi diferite ale catenei, obținând  
50 astfel creionul respectiv.

Adițional la aceasta, creioanele, conform prezentei invenții, pot conține emulgatori, conservanți, antioxidanți, substanțe care îmbunătățesc fluiditatea, polioli, activatori de permeabilitate și substanțe aromatizante. Asemenea adjuvanți se pot selecta din grupele corespunzătoare de compuși, descrise în capitolul „Unguente hidrofile, paste, creme și  
55 loțiuni”.

Formele medicamentoase, conform prezentei invenții, se prepară prin metode cunoscute în literatura de specialitate.

## MD 4093 B1 2011.02.28

9

În continuare sunt prezentate unele exemple concrete de forme medicamentoase (compoziții), conform prezentei invenții. Aceste exemple au în exclusivitate un caracter ilustrativ și nu limitează volumul invenției.

*Exemple*

5 Exemplul 1. Soluție cu conținut de 1% de hidroclozură de ambroxol

	Cantitatea (g/100 g)
Hidroclozură de ambroxol	1,0
Glicerină 85%	20,0
Etanol 06%	5,0
Mentol	0,01
Aromatizator de mentă	0,02
Indigocarmin 85% (colorant)	0,000015
Apă purificată	73,97

Exemplul 2. Gel cu conținut de 3% de hidroclozură de ambroxol

	Cantitatea (g/100 g)
Hidroclozură de ambroxol	3,0
Polivinilpirolidonă, tip 90	30,0
Apă purificată	67

Exemplul 3. Gel cu conținut de 0,5% de hidroclozură de ambroxol

	Cantitatea (g/100 g)
Hidroclozură de ambroxol	0,5
Polietilenglicol 400	49,75
Polietilenglicol 1000	49,75

10

Exemplul 4. Gel cu conținut de 2% de hidroclozură de ambroxol

	Cantitatea (g/100 g)
Hidroclozură de ambroxol	2,0
Acid tartric	0,1
Clorură de benzalconiu	0,01
Hidroxietilceluloză	5,0
Sarea de sodiu a zaharidei	0,03
Glicerină 85%	10
Substanță aromatizantă (cu efect proaspăt-răcoritor, firma Düllberg, Hamburg)	0,24
Albastru brevetat V (colorant, furnizat de firma Gjuvaudan Deutschland GmbH Dortmund)	0,003
Polisorbat 80	1,5
Apă purificată	până la 100,0

15 Ingredientele neconflabile se dizolvă în apă. În soluția obținută se adaugă componentele gelifiante și se lasă să se îmbibe. Amestecul ușor se agită pentru obținerea unei soluții omogene sau pentru formarea unui gel omogen.

Exemplul 5. Emplastru mucoadeziv cu structură în trei straturi

		Cantitatea în % calculată la masa stratului uscat
Stratul în bază de polimer hidrocoloid	Hidroclozură de ambroxol	20
	Hidroxipropilmetilceluloză	72
	Propilenglicol	8
Stratul posterior	Etilceluloză (tip nr. 14)	90
	Propilenglicol	10
Stratul de legătură	Polivinilpirolidonă, tip 90	100

## MD 4093 B1 2011.02.28

10

Exemplul 6. Emplastru mucoadeziv cu structură în două straturi

		Cantitatea în % calculată la masa stratului uscat
Stratul în bază de polimer hidrocoloidal	Hidroclorură de ambroxol	20
	Hidroxipropilmetilceluloză	72
	Propilenglicol	8
Stratul posterior	Etilceluloză (tip nr. 14)	49,1
	Laurilsulfat de sodiu	2,4
	Alcool cetilic	3,0
	Dibutilftalat	45,5

5            Ingredientele se dizolvă într-un solvent potrivit, de exemplu, izopropanol și/sau apă și  
soluția prin turnare se aplică pe un suport adeziv într-un strat de grosime dezirabilă cu  
formarea unei pelicule, care se lasă să se usuce. Stratul hidrocoloidal și stratul posterior pot  
fi preparate de asemenea separat unul de altul și apoi lipite unul pe altul cu o soluție liantă  
sau ambele straturi pot fi aplicate direct unul pe altul prin turnare. La prepararea formelor  
10            medicamentoase din exemplele prezentate mai sus stratul hidrocoloidal se aplică prin  
turnare, consumul fiind astfel, ca după uscare masa lui specifică (masa la unitatea de  
suprafață) să constituie circa 0,02 g/cm<sup>2</sup>. Masa specifică a stratului posterior constituia circa  
0,015 g/cm<sup>2</sup> în exemplul 5 și 0,06 g/cm<sup>2</sup> în exemplul 6. Masa specifică a stratului de  
legătură constituia 0,02 g/cm<sup>2</sup>. Grosimea straturilor în principiu poate varia și astfel poate fi  
15            optimizată doza de substanță activă la o unitate de suprafață și proprietățile tehnologice ale  
peliculei, de exemplu, adezivitatea sau flexibilitatea ei.

Exemplul 7. Tablete mucoadezive cu conținut de 1,76% de hidroclorură de ambroxol

	Cantitatea (%)
Hidroclorură de ambroxol	1,76
Hidroxipropilceluloză (L-HPC LH 21, firma ShinEtsu)	73,31
Poliacrilat (Carbopol 940)	24,44
Stearat de magneziu	0,49

20            Ingredientele se amestecă și din amestecul obținut în mașina de tabletat se presează  
tablete de formă dezirabilă, potrivit fiind forma cu părțile plate sau puțin proeminente, cu  
înălțimea părții proeminente de circa 0,5 ... 2 mm.

Exemplul 8. Supozitoare cu 500 mg de hidroclorură de ambroxol

	Cantitatea (g/supozitor)
Hidroclorură de ambroxol	0,5
Grăsime solidificată	3,0

25            Grăsimea solidificată se topește în baia de apă. În masa topită se suspendă hidroclorură  
de ambroxol, amestecul obținut se toarnă în forme corespunzătoare și se lasă să se răcească  
până la solidificarea supozitoarelor.

Exemplul 9. Unguent mucoadeziv hidrofob cu 30% de hidroclorură de ambroxol

	Cantitatea (%)
Hidroclorură de ambroxol	30
Parafină	33,25
Polietilen	2,5
Gelatină	16,7
Pectină	16,7
Sarea de sodiu a carboximetilcelulozei	16,7

30

## MD 4093 B1 2011.02.28

11

Exemplul 10. Unguent mucoadeziv hidrofob cu 30% de hidroclorură de ambroxol

	Cantitatea (%)
Hidroclorură de ambroxol	30,0
Copolimerul eterului vinilmetilic cu anhidridă maleică	10,0
Carboximetilceluloză	10,0
Tragant în formă de pulbere	10,0
Parafină	38,0
Polietilenă	2,0

Hidrocoloizii se amestecă și se introduc în gelul din componentele următoare: polietilenă și parafină. În acest amestec se suspendă hidroclorură de ambroxol.

5 Exemplul 11. Unguent hidrofil cu 10% de hidroclorură de ambroxol

	Cantitatea (%)
Hidroclorură de ambroxol	10,0
Vaselina albă	31,5
Parafină lichidă	31,5
Cetostearilalcool	24,3
Cetostearilsulfat de sodiu	2,7

Vaselina albă, parafina lichidă, cetostearilalcoolul și cetostearilsulfatul de sodiu se topesc într-o baie de apă. În topitura obținută se suspendă hidroclorură de ambroxol și amestecul obținut se agită până la îngroșare.

10 Exemplul 12. Cremă hidrofilă pe bază de emulsie de tip „ulei în apă” cu 2,1% de hidroclorură de ambroxol

		Cantitatea (%)
Faza hidrofilă	Hidroclorură de ambroxol	2,1
	Apă purificată	67,9
Faza lipofilă	Vaselina albă	10,5
	Parafină lichidă	10,5
	Cetostearilalcool	8,1
	Cetostearilsulfat de sodiu	0,9

Vaselina albă, parafina lichidă, cetostearilalcoolul și cetostearilsulfatul de sodiu se topesc într-o baie de apă. La acest amestec se adaugă hidroclorură de ambroxol, dizolvată în apă caldă, amestecul obținut se agită până la îngroșare.

15 Exemplul 13. Cremă hidrofilă pe bază de emulsie de tip „ulei în apă” cu 1,2% de hidroclorură de ambroxol

		Cantitatea (%)
Faza hidrofilă	Hidroclorură de ambroxol	1,2
	Apă purificată	39,5
	Propilenglicol	9,9
	Monostearat de glicerină și polietilenglicol 100	6,9
Faza lipofilă	Vaselina albă	25,2
	Trigliceride cu lungimea medie a catenei	7,4
	Alcool cetilic	5,95
	Monostearat de glicerină	3,95

20 Vaselina albă, trigliceridele cu lungimea medie a catenei, alcoolul cetilic și monostearatul de glicerină se topesc într-o baie de apă. În apă purificată se amestecă propilenglicol, monostearat de glicerină și polietilenglicol 100, amestecul se încălzește până aproape de temperatura fazei de ulei. În amestecul cu apă se dizolvă hidroclorura de ambroxol. Apoi faza hidrofilă se adaugă în faza lipofilă. Amestecul obținut se agită până la îngroșare.

## MD 4093 B1 2011.02.28

12

Exemplul 14. Creion pe bază de stearat de sodiu cu 2,95% de hidrociorură de ambroxol

	Cantitatea (%)
Hidrociorură de ambroxol	3,0
Etanol 96%	86,0
Acid stearic	6,0
Glicerină	6,0
Hidroxid de sodiu	0,84

Acidul stearic, glicerina și hidroxidul de sodiu se dizolvă în etanol (96%).

5 În soluția obținută se adaugă hidrociorura de ambroxol și soluția se toarnă în forme corespunzătoare.

Exemplul 15. Creion pe bază de polietilenglicol cu 30% de hidrociorură de ambroxol

	Cantitatea (%)
Hidrociorură de ambroxol	15,0
Polietilenglicol 1000	30,0
Polietilenglicol 600	5,0

10 Polietilenglicolul 1000 și polietilenglicolul 600 se topesc într-o baie de apă, în topitura obținută se suspendă hidrociorura de ambroxol și soluția se toarnă în forme corespunzătoare.

15

### (56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. WO 0038653 A1 2000.07.06
2. EP 1200070 B1 2003.08.06
3. WO 03072094 A1 2003.09.04

### (57) Revendicări:

1. Utilizare a compoziției farmaceutice conținând ambroxol sau una din sărurile sale farmaceutic acceptabile, cu efect antiinflamator și local anestezic, pentru tratamentul local al patologiilor pielii cum sunt durerea, mâncărimea, usturimea, inflamația, înțepăturile de țânțari și hiperemia pielii de origine alergică, imunologică sau idiopată.

2. Utilizare, conform revendicării 1, în care ambroxolul se conține în formă de hidrociorură.

3. Utilizare, conform revendicării 1 sau 2, în care compoziția este într-o formă medicamentoasă selectată din grupul ce include geluri, paste hidrofile, suspensii și soluții.

4. Utilizare, conform revendicării 3, în care conținutul ambroxolului în compoziție constituie de la 0,1% până la 20%.

5. Utilizare, conform revendicărilor 1 sau 2, în care compoziția este într-o formă medicamentoasă selectată din grupul ce include paste hidrofobe, unguente, creme, loțiuni și creioane.

6. Utilizare, conform revendicărilor 1...5, în care compoziția asigură posibilitatea prelungirii timpului de acțiune a ambroxolului sau a uneia din sărurile sale farmaceutic admisibile pe piele în comparație cu crema hidrofilă neionogenă ce conține 0,1% ambroxol, conform farmacopeii ediția 2003.

**Șef Secție:**

GROSU Petru

**Examinator:**

IUSTIN Viorel

**Redactor:**

LOZOVANU Maria

AGENTIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALA A REPUBLICII MOLDOVA

**RAPORT DE DOCUMENTARE**

<b>I. Datele de identificare a cererii</b>	
(21) Nr. depozit: a 2006 0268	(32) Data de prioritate recunoscută: 2004.05.03
(22) Data depozit: 2005.04.22	Raport de documentare internațională: <input checked="" type="checkbox"/> da
(54) <b>Titlul: Utilizarea compozițiilor farmaceutice topice cu conținut de ambroxol</b>	
(71) Solicitant: <b>BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, DE</b>	
(51) (Int.Cl): <b>Int. Cl.: A61K 31/137</b> (2006.01) <i>A61K 9/00</i> (2006.01) <i>A61K 9/08</i> (2006.01) <i>A61K 9/06</i> (2006.01) <i>A61K 9/10</i> (2006.01) <i>A61P 23/02</i> (2006.01) <i>A61P 29/00</i> (2006.01) <i>A61P 37/08</i> (2006.01)	
II. Condiții de unitate a invenției: Note:	<input checked="" type="checkbox"/> satisface <input type="checkbox"/> nu satisface
III.Revendicări: claritatea, susținerea de descriere Note:	<input checked="" type="checkbox"/> satisface <input type="checkbox"/> nu satisface
IV. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare)	
MD (Documentare Invenții (inclusiv cereri nepublicate)) – „compoziție topică”, ambroxol	
"Worldwide" (Espacenet) – „topical composition”, ambroxol	
EA, CIS (Eapatis) – „местная композиция”, амброксол	
SU (nonpublic) – „местная композиция”, амброксол	
Alte BD –	
V. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. U. Schoffing, „Arzneiformenlehre”, ed. Deutscher Apotheker Veriag Stuttgart, nr.4, 2003.</li> <li>2. Gurny/Junginger, „Bioadhesion – Possibilities and Future Trends”, ed. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1990</li> </ol>	

VI. Documente considerate a fi relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	CN 101590043 A 2009.12.02	1
A	JP 2009019052 A 2009.01.29	1
A	CN 101352417 A 2009.01.28	1
A	CN 1839802 A 2006.10.04	1
A	CN 169864 A2003.11.23	1
A	CN 101099730 A 2008.01.09	1
A	CN 1634004 A 2005.07.06	1
A	CN 1602848 A 2005.04.06	1
A	CN 1628645 A 2005.06.22	1
A	CN 1546008 A 2004.11.17	1
A	JP 2000007561 A 2000.01.11	1
A	JP10259130 A 1998.09.29	1
A	WO 09633704 A 1996.10.31	1
A	KR 930011993 B1 1993.12.23	1
A	CN 1843372 A2006.10.11	1
A	WO 03072094 A 2003.09.04	1
A	WO 9523591 A1 1995.09.08	1
A	EP0240907 A2 1987.10.14	1
A	EP 1352646 A1 2003.10.15	1
A	WO03061642 A 2003.07.31	1
A	EP 0546846 A1 1993.06.16	1
A	JP 2009137933 A 2009.06.25	1
A	CN 10126033 A 2008.09.24	1
A	CN 101480382 A 2009.07.15	1
A	CN 101084912 A 2007.12.12	1
A	CN 1650868 A 2003.08.10	1
A	KR 107743846 B1 2007.08.02	1
A	KR 20030045473 A 2003.06.11	1
A	JP2009235093 a 2009.10.15	1
A	CN 1820755 A 2006.08.23	1
A	BG103806 A 2000.04.28	1
A,D	WO 0038653 A1 2000.07.06	1
A,D	EP 1200070 B1 2003.08.06	1
A,D,C	WO 03072094 A1 2003.09.04	1
<b>* categoriile speciale ale documentelor citate:</b>		
<b>A</b> – document care definește stadiul anterior general	<b>T</b> – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția	
<b>X</b> – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	<b>E</b> – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată	
<b>Y</b> – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	<b>D</b> – document menționat în descrierea cererii de brevet	
<b>O</b> - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	<b>C</b> – document considerat ca cea mai apropiată soluție	
	<b>&amp;</b> – document, care face parte din aceeași familie de brevete	
<b>P</b> - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	<b>L</b> – document citat cu alte scopuri	
Data finalizării documentării	2010-12-17	
Examinator	IUSTIN Viorel	