

(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
31. Juli 2003 (31.07.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/061642 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/136,
A61P 9/06, 25/08, 25/06, 25/02

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/00531

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Januar 2003 (21.01.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 03 104.5 25. Januar 2002 (25.01.2002) DE

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

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

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): GAIDA, Wolfram [DE/DE]; Selztalstrasse 77b, 55218 INGELHEIM (DE). KLINDER, Klaus [DE/DE]; Storchenweg 3, 88422 OGGELSHAUSEN (DE). WEISER, Thomas [DE/DE]; Rüdigerstrasse 9, 65189 WIESBADEN (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).

Veröffentlicht:

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

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

(54) **Title:** USE OF AMBROXOL IN THE TREATMENT OF CHRONIC PAINS, CEREBRAL EXCITOTOXICITY-RELATED DISORDERS AND CARDIAC ARRHYTHMIAS

(54) **Bezeichnung:** VERWENDUNG VON AMBROXOL ZUR BEHANDLUNG VON CHRONISCHEN SCHMERZEN, CEREBRALEN EXZITOTOXIZITÄTSBEDINGTEN STÖRUNGEN UND KARDIALEN ARRHYTHMIEN

(57) **Abstract:** The invention relates to the use of ambroxol and the pharmaceutically acceptable salts thereof for producing a drug for the treatment of diseases that are caused by a strong activation of voltage-gated sodium channels, especially for the treatment of chronic pains, cerebral excitotoxicity-related disorders and cardiac arrhythmias.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft die Verwendung von Ambroxol und dessen pharmakologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, welche auf einer starken Aktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle beruhen, insbesondere zur Behandlung chronischer Schmerzen, cerebralen exzitotoxizitätsbedingten Störungen und kardialen Arrhythmien.



WO 03/061642 A1

VERWENDUNG VON AMBROXOL ZUR BEHANDLUNG VON CHRONISCHEN SCHMERZEN, CEREBRALEN EXZITOTOXIZITÄTSBEDINGTEN STÖRUNGEN UND KARDIALEN ARRHYTHMIEN

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Ambroxol und dessen pharmakologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, welche auf einer starken Aktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle beruhen, insbesondere zur Behandlung chronischer Schmerzen.

Hintergrund der Erfindung

Der Wirkstoff Ambroxol (trans-4-(2-Amino-3,5-dibrombenzylamino)-cyclohexanol) ist ein bekanntes Antitussivum und Expectorant. Darüberhinaus ist die Wirkung von Ambroxol als Natriumkanalblocker in der Literatur (Society for Neuroscience Abstracts, 2000, Vol.26, No. 1-2) beschrieben.

Die potentielle Wirkung von Natriumkanalblockern als Schmerzmittel ist ebenfalls aus dem Stand der Technik bekannt (Mao und Chen(2000), Pain 87, 7-17). Bekannte Natriumkanalblocker eignen sich jedoch nicht grundsätzlich zur Behandlung chronischer Schmerzen und Behandlung von Erkrankungen, deren Ursache in einer übermäßig starken Aktivierung von spannungsabhängigen Natriumkanälen liegt, da sie präferentiell solche Natriumkanäle hemmen, die eine untergeordnete Rolle für die Entstehung und Weiterleitung noxischer Signale in sensorischen Neuronen spielen, d.h. solche, die durch Tetrodotoxin gehemmt werden können, im Gegensatz zu Tetrodotoxin-resistenten neuronalen Natriumkanälen. (Rush und Elliott (1997), Neuroscience Letters 226, 95-98; Scholz et al. (1998); Journal of Neurophysiology 79, 1746-1754; Song et al. (1997), Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 282, 707-714).

Zu Erkrankungen, die mit chronischem bzw. chronisch wiederkehrendem Schmerz verbunden sind, gehören u.a. Migräne, Neuralgien, Muskelschmerzen und Entzündungsschmerzen. Sie weisen mit dem chronisch wiederkehrenden Schmerz gemeinsame Mechanismen auf [Dray, A. Urban L. and Dickenson, A. Trends in Pharmacological Sciences 1994; 15:190-197].

Zu den chronisch neuronalen Schmerzen gehören u.a. postoperative Schmerzen, Gürtelrose, Phantomschmerz, diabetische Neuropathie, Schmerz nach chronischer Nervenkompression sowie Aids und Krebs im Finalstadium.

Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung einen Wirkstoff für die Behandlung von Erkrankungen, welche durch übermäßig starke Aktivierung von spannungsabhängigen Natriumkanälen bedingt sind, bereitzustellen.

Insbesondere liegt die Aufgabe der vorliegenden Erfindung in der Bereitstellung
5 eines Wirkstoffs für die Behandlung chronischer Schmerzen, besonders chronisch neuronaler oder neuropathischer Schmerzen, mit guter Bioverfügbarkeit und starker antinocizeptiver Wirkung.

Beschreibung der Erfindung

10 Überraschender Weise zeigt Ambroxol eine sehr gute Wirkung bei der Behandlung von chronischen Schmerzen und neurologischen Erkrankungen, die auf einer Blockade übermäßig stark aktivierter spannungsabhängiger Natriumkanäle, insbesondere übermäßig stark aktivierter spannungsabhängiger neuronaler Natriumkanäle, beruht.

15

Die Erfindung betrifft daher die Verwendung von Ambroxol oder eines seiner pharmakologisch verträglichen Salze für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, welche auf einer starken Aktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle beruhen.

20

Bevorzugt ist die Verwendung von Ambroxol oder eines seiner pharmakologisch verträglichen Salze für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von chronischen und/oder neuropathischen Schmerzen, vorzugsweise bei diabetischer Neuropathie, postherpatischer Neuralgie, chronischen Rückenschmerzen, Migräne,
25 Trigemimusneuralgie oder Tumorschmerz, besonders bevorzugt bei diabetischer Neuropathie, postherpatischer Neuralgie, chronischen Rückenschmerzen oder Migräne, insbesondere bevorzugt bei diabetischer Neuropathie oder postherpatischer Neuralgie.

30

Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Ambroxol oder eines seiner pharmakologisch verträglichen Salze für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von cerebralen exzitotoxizitätsbedingten Störungen, vorzugsweise Status Epilepticus, Gehirntrauma oder Gehirn-Schlaganfall, besonders bevorzugt Status Epilepticus oder Gehirntrauma, insbesondere bevorzugt Status Epilepticus.

Weiterhin besonders bevorzugt ist die Verwendung von Ambroxol oder eines seiner pharmakologisch verträglichen Salze für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardialen Arrhythmien.

5

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend Ambroxol und einen oder mehrere Wirkstoffe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Antikonvulsiva, beispielsweise Barbiturate, vorzugsweise Phenobarbital, Hydantoine, Succinimide, Oxazolidine, Benzodiazepine, neuroprotektiven Substanzen, beispielsweise NMDA-Rezeptorantagonisten, und Antiarrhythmika, vorzugsweise Lidocain, Verapamil oder Gallopamil.

Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung von Ambroxol oder eines seiner pharmakologisch verträglichen Salze in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Antikonvulsiva, beispielsweise Barbiturate, Hydantoine, Succinimide, Oxazolidine, benzodiazepine, vorzugsweise Phenobarbital, neuroprotektiven Substanzen, beispielsweise NMDA-Rezeptorantagonisten, oder Antiarrhythmika, vorzugsweise Lidocain, Verapamil oder Gallopamil.

20

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend Ambroxol und einen oder mehrere Wirkstoffe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Opioiden, vorzugsweise Morphin, Buprenorphin, Levomethadon, Codein, Tramadol oder Tilidin, nicht-steroidalen Analgetika, beispielsweise Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Diclofenac, Meloxicam, Ibuprofen, Ibuprofenlysinat, Ibuprofen in extrudierter Form (wie in WO 99/06038 beschrieben), Gabapentin und Antidepressiva, vorzugsweise Imipramin, Maprotilin, Mianserin, Fluoxetin, Viloxazin, Tranylcypromin oder Moclobemid, und alpha-adrenergen Agonisten, wie beispielsweise Clonidin.

30

Weiterhin insbesondere bevorzugt ist die Verwendung von Ambroxol oder eines seiner pharmakologisch verträglichen Salze in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Schmerzmitteln, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Opioiden, vorzugsweise Morphin, Buprenorphin, Levomethadon, Codein, Tramadol oder Tilidin,

nicht-steroidalen Analgetika, beispielsweise Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Diclofenac, Meloxicam, Ibuprofen, Ibuprofenlysinat, Ibuprofen in extrudierter Form (wie in WO 99/06038 beschrieben), Gabapentin oder Antidepressiva, vorzugsweise Imipramin, Maprotilin, Mianserin, Fluoxetin, Viloxazin, Tranylcypromin oder

5 Moclobemid.

Ebenfalls bevorzugt ist die Verwendung von Ambroxol zur Behandlung von Schmerzpatienten oder Patienten mit Tumorerkrankungen.

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

15 Die erfindungsgemäße Wirkung von Ambroxol soll durch nachfolgende Beispiele erläutert werden. Diese dienen lediglich zur Veranschaulichung der Erfindung und sind nicht als limitierend anzusehen.

Ambroxol zeigt eine antinocizeptive Wirkung, die auf einer Blockade

20 spannungsabhängiger Natriumkanäle beruht. Im Gegensatz zu beschriebenen klinisch verwendeten Natriumkanalblockern inhibiert Ambroxol präferentiell Tetrodotoxin-resistente Natriumkanäle in nocizeptiven C-Faser Neuronen. Deren besondere Relevanz für entzündlichen und chronische Schmerzzustände wurde in vivo belegt (Waxman et al. (1999) Proceedings of the National Academy of Science

25 96, 7635-7639; Khasar et al. (1998), Neuroscience Letters 256, 17-20).

In Neuronenkulturen aus den Hinterwurzelganglien adulter Ratten wurden Tetrodotoxin-resistente Natriumkanäle durch 35 μM Ambroxol halbmaximal

30 gehemmt. Tetrodotoxin-sensitive Ströme wurden durch diese Konzentration weit schwächer inhibiert, hier lag die IC_{50} höher als 100 μM .

Der tierexperimentelle Nachweis der stark analgetischen Wirkung der Kanalblockade wurde u.a. mittels des Formalin-Pfoten Tests an Ratten geführt. Der Test wird im folgenden beschrieben.

Formalin-Pfoten-Test (Ref: Carlton S M and Zhou S: Attenuation of formalin-induced nociceptive behaviors following local peripheral injection of gabapeptin. Pain 76, 201-207, 1998).

5

Männliche Ratten (Chbb: THOM) im Gewicht von 250-300 Gramm werden benutzt. 20 µl einer 2% igen Formaldehyd-Lösung wird in die Plantarregion der rechten Hinterpfote injiziert. Unmittelbar danach werden eine Stunde lang die Anzahl der Flinches (Zuckungen der betroffenen Hinterpfote) und die Dauer des Leckens der betroffenen Pfote registriert. Nach jeweils 5 Minuten werden die Werte zu Epochen zusammengefaßt. Aus den Epochenwerten werden Zeit-Wirkungs-Kurven für Flinches und Lecken erstellt. Typischerweise werden zwei Phasen der Formalin-Wirkung (Flinches, Lecken) beobachtet. Eine erste Phase von 0-10 Minuten und eine zweite Phase von 10-60 Minuten. Zwischen den beiden Phasen sinken Anzahl der Flinches und Dauer des Leckens gegen 0 (Interphase). Aus den Zeit-Wirkungs-Kurven werden die Flächen unter der Kurve für die erste Phase und für die zweite Phase ermittelt. Pro Kontrolle, Placebo und Substanzdosis werden üblicherweise 5 Tiere eingesetzt. Die Ergebnisse der Substanzdosen werden mit denen der Kontrolle verglichen und es werden ED₅₀-Werte kalkuliert. ED₅₀ ist die Dosis, bei der die Kontrollwerte um 50% gehemmt sind.

10

15

20

Der ED₅₀-Wert für Ambroxol Hydrochlorid beträgt 70 mg/kg p.o.

In weiteren Testmodellen für neuropathischen Schmerz in der Ratte ^{(1),(2)} reduzierte Ambroxol die taktile Allodynie, sowie die thermale Hyperalgesie.

25

⁽¹⁾ Bennett GJ and Xie Y-K. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. Pain 33, 87-107, 19883.

⁽²⁾ Seltzer, Z., Dubner R. and Shir, Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorder. Pain 43, 205-218, 1990.

30

Ambroxol kann allein oder in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten

Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

- 5 Eine therapeutisch wirksame Tagesdosis beträgt 30 und 4000 mg, bevorzugt 100 bis 2000 mg pro Erwachsenem.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

10

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

A)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
	Ambroxol	800 mg
15	Milchzucker	140 mg
	Maisstärke	240 mg
	Polyvinylpyrrolidon	20 mg
	Magnesiumstearat	10 mg

- 20 Ambroxol, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

25

B)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
	Ambroxol	800 mg
	Maisstärke	190 mg
	Milchzucker	55 mg
30	Mikrokristalline Cellulose	35 mg
	Polyvinylpyrrolidon	20 mg
	Natrium-carboxymethylstärke	30 mg
	Magnesiumstearat	10 mg

Ambroxol, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natrium-carboxymethylstärke und das
 5 Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

C)	<u>Dragées</u>	<u>pro Dragée</u>
	Ambroxol	500 mg
10	Maisstärke	45 mg
	Milchzucker	30 mg
	Polyvinylpyrrolidon	5 mg
	Magnesiumstearat	5 mg

15 Ambroxol, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gut gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse drückt man durch ein Sieb mit 1 mm-Maschenweite, trocknet bei ca. 45°C und schlägt das Granulat anschließend durch dasselbe Sieb. Nach dem Zumischen von Magnesiumstearat werden auf einer Tablettiermaschine gewölbte Dragéekerne mit einem
 20 Durchmesser von 11 mm gepreßt. Die so hergestellten Dragéekerne werden auf bekannte Weise mit einer Schicht überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Wachs poliert.

D)	<u>Kapseln</u>	<u>pro Kapsel</u>
25	Ambroxol	250 mg
	Maisstärke	268,5 mg
	Magnesiumstearat	1,5 mg

30 Ambroxol und Maisstärke werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse wird gesiebt und getrocknet. Das trockene Granulat wird gesiebt und mit Magnesiumstearat gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatine kapseln Größe 1 abgefüllt.

E) Parenterale Lösung

	Ambroxol	500	mg
	Citronensäure-Monohydrat	100	mg
5	Natriumhydroxid	35	mg
	Mannit	1500	mg
	Aqua pro inj.	50	ml

Ambroxol wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 4,5 bis 5,5 in Wasser gelöst
 10 und mit Mannit als Isotonans versetzt. Die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert
 und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Injektionsflaschen abgefüllt, die
 anschließend mit Gummistopfen verschlossen und autoklaviert werden.

15 F) Suppositorien

	Ambroxol	450	mg
	Adeps solidus	1650	mg

20 Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 40°C wird Ambroxol
 homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte
 Suppositorienformen ausgegossen.

G) orale Lösung

25	Ambroxol	150	mg
	Hydroxyethylcellulose	50	mg
	Sorbinsäure	5	mg
	Sorbit (70%ig)	600	mg
	Glycerin	200	mg
30	Aroma	15	mg
	Wasser ad	10	ml

Destilliertes Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren

Hydroxyethylcellulose gelöst. Nach Zugabe von Sorbitlösung und Glycerin wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Bei Raumtemperatur werden Sorbinsäure, Aroma und Ambroxol zugegeben. Zur Entlüftung der Suspension wird unter Rühren evakuiert.

5

H) Salbe

Zusammensetzung g/100 g Salbe

	Ambroxol	20 g
10	Natriumdisulfit	0,1 g
	Cetylalkohol	10 g
	Stearylalkohol	10 g
	Weißes Vaseline	5 g
	Parfümöl q.s.	
15	Destilliertes Wasser ad	100 g

Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu einer Salbe verarbeitet.

Patentansprüche

- 5 1. Verwendung von Ambroxol oder eines seiner pharmakologisch verträglichen Salze für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, welche auf einer starken Aktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle beruhen.
- 10 2. Verwendung von Ambroxol oder eines seiner pharmakologisch verträglichen Salze für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, welche auf einer Aktivierung Tetrodotoxin-resistenter Natriumkanäle beruhen.
- 15 3. Verwendung von Ambroxol oder eines seiner pharmakologisch verträglichen Salze nach Anspruch 1 oder 2 für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von chronischen Schmerzen.
- 20 4. Verwendung von Ambroxol oder eines seiner pharmakologisch verträglichen Salze nach Anspruch 1 oder 2 für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von cerebralen exzitotoxizitätsbedingten Störungen.
- 25 5. Verwendung von Ambroxol oder eines seiner pharmakologisch verträglichen Salze nach Anspruch 1 oder 2 für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardialen Arrhythmien.
- 30 6. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend Ambroxol und einen oder mehrere Wirkstoffe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Analgetika, Antikonvulsiva, neuroprotektiven Substanzen und Antiarrhythmika.
7. Verwendung von Ambroxol oder eines seiner pharmakologisch verträglichen Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Analgetika, Antikonvulsiva, neuroprotektiven Substanzen und Antiarrhythmika.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend Ambroxol und einen oder mehrere Wirkstoffe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Opioiden, nicht-steroidalen Analgetika, Gabapentin, Antidepressiva und alpha-adrenergen Agonisten.
5
9. Verwendung von Ambroxol oder eines seiner pharmakologisch verträglichen Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Schmerzmitteln, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Opioiden, nicht-steroidalen Analgetika, Gabapentin und Antidepressiva und
10 alpha-adrenergen Agonisten.
10. Verwendung von Ambroxol nach einem der Ansprüche 1 bis 5, 7 und 9 zur Behandlung von Schmerzpatienten oder Patienten mit Tumorerkrankungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/00531

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/136 A61P9/06 A61P25/08 A61P25/06 A61P25/02

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 2000 WEISER T ET AL: "The secretolytic ambroxol is a potent inhibitor of neuronal sodium channels." Database accession no. PREV20000353898 XP009010115 & EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE, vol. 12, no. Supplement 11, 2000, page 25 Meeting of the Federation of European Neuroscience Societies; Brighton, UK; June 24-28, 2000 ISSN: 0953-816X Sehe Zusammenfassung</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	1, 5

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

° Special categories of cited documents :

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

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

Date of the actual completion of the international search

19 May 2003

Date of mailing of the international search report

26/05/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allnutt, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/00531

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 23, 10 February 2001 (2001-02-10) & JP 2001 151677 A (TAISHO PHARMACEUT CO LTD), 5 June 2001 (2001-06-05) abstract ----	3,6-10
X	WO 94 14476 A (PROCTER & GAMBLE) 7 July 1994 (1994-07-07) page 4, line 31 claims 1,6,7 ----	3,6-10
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 06, 22 September 2000 (2000-09-22) & JP 2000 080034 A (TAISHO PHARMACEUT CO LTD), 21 March 2000 (2000-03-21) abstract ----	6,8
X	EP 0 896 815 A (TAISHO PHARMA CO LTD) 17 February 1999 (1999-02-17) example 13 ----	6,8
P,X	DATABASE EMBASE 'Online! ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 25 April 2002 (2002-04-25) "Ambroxol for the treatment of throat pain" Database accession no. EMB-2002160473 XP001147779 abstract & DEUTSCHE APOTHEKER ZEITUNG 25 APR 2002 GERMANY, vol. 142, no. 17, 25 April 2002 (2002-04-25), pages 45-47, ISSN: 0011-9857 ----	1,3,10
P,X	DATABASE MEDLINE 'Online! US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; 2002 SCHUTZ ALEXANDER ET AL: "Local anaesthetic properties of ambroxol hydrochloride lozenges in view of sore throat. Clinical proof of concept." Database accession no. NLM11963647 XP001147862 page 196, column 1, line 7-10 page 198, column 2, line 27-32 & ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG. GERMANY 2002, vol. 52, no. 3, 2002, pages 194-199, ISSN: 0004-4172 ----	1-3,10
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/00531

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	<p>DATABASE EMBASE 'Online! ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 1 September 2002 (2002-09-01) WEISER T ET AL: "Inhibition of tetrodotoxin (TTX)-resistant and TTX-sensitive neuronal Nachannels by the secretolytic ambroxol" Database accession no. EMB-2003117918 XP009010033 abstract & MOLECULAR PHARMACOLOGY 01 SEP 2002 UNITED STATES, vol. 62, no. 3, 1 September 2002 (2002-09-01), pages 433-438, ISSN: 0026-895X Sehe Zusammenfassung page 438, line 6-8 -----</p>	1-3,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/00531

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

- 2. Claims Nos.: 1-10
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see supplemental sheet further informations PCT/ISA/210

- 3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of I.2

Claims: 1-10

1. The definition of the therapeutic application of the substances is not clear or concrete. The terms "based on a strong activation of voltage-gated sodium channels" and "based on an activation of tetrodotoxin-resistant sodium channels" (Claims 1 and 2) relate to such a disproportionately large number of possible diseases that the claims appear unclear or too broadly worded (PCT Article 6) to the extent that a meaningful search is impossible.

The search was therefore directed to the parts of the claims that appear to be clear in the above sense, namely the parts concerning the treatment in Claims 3, 5 and 10, that is the treatment of chronic pain, cardiac arrhythmias, tumor pain and diseases in the description, page 2, lines 21-34.

2. This objection applies to the therapeutic application for treatment of "cerebral excitotoxicity-related disorder", mentioned in Claim 4.

3. The term "pharmacologically tolerable salts" (Claim 1) relates to a disproportionately large number of possible compounds, of which only a small portion are supported by the description (PCT Article 6) and/or can be regarded as having been disclosed in the application (PCT Article 5). In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that appear to be supported and disclosed in the above sense, that is the parts concerning the compound ambroxol.

4. The current Claims 6-9 relate to compounds defined by a desirable characteristic or property, namely analgesics, anticonvulsives, neuroprotective substances, antiarrhythmic drugs, opioids, nonsteroidal analgesics, gabapentin, antidepressives and alpha-adrenergic agonists.

The claims therefore encompass all compounds that have this characteristic or property, and so it is impossible to carry out a meaningful search covering the entire scope of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that appear to be clear, supported or disclosed in the above sense, that is the compounds indicated in the description page 3, line 5 to page 4, line 5.

It cannot be ruled out that the prior art includes compounds that also possess this functional feature, but up to now they have not been identified as such.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/00531

Patent document cited in search report	A	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 2001151677	A	05-06-2001	NONE	
WO 9414476	A	07-07-1994	CA 2151912 A1 EP 0674527 A1 JP 8506808 T MX 9400040 A1 WO 9414476 A1	07-07-1994 04-10-1995 23-07-1996 29-07-1994 07-07-1994
JP 2000080034	A	21-03-2000	NONE	
EP 0896815	A	17-02-1999	AU 717764 B2 AU 2650397 A EP 0896815 A1 US 6231890 B1 CA 2253260 A1 CN 1220598 A WO 9741832 A1 KR 2000010696 A	30-03-2000 26-11-1997 17-02-1999 15-05-2001 13-11-1997 23-06-1999 13-11-1997 25-02-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/00531

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/136 A61P9/06 A61P25/08 A61P25/06 A61P25/02

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

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

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 2000 WEISER T ET AL: "The secretolytic ambroxol is a potent inhibitor of neuronal sodium channels." Database accession no. PREV200000353898 XP009010115 & EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE, Bd. 12, Nr. Supplement 11, 2000, Seite 25 Meeting of the Federation of European Neuroscience Societies; Brighton, UK; June 24-28, 2000 ISSN: 0953-816X Sehe Zusammenfassung</p>	1,5

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

19. Mai 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

26/05/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Allnutt, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/00531

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 23, 10. Februar 2001 (2001-02-10) & JP 2001 151677 A (TAISHO PHARMACEUT CO LTD), 5. Juni 2001 (2001-06-05) Zusammenfassung ---	3,6-10
X	WO 94 14476 A (PROCTER & GAMBLE) 7. Juli 1994 (1994-07-07) Seite 4, Zeile 31 Ansprüche 1,6,7 ---	3,6-10
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 06, 22. September 2000 (2000-09-22) & JP 2000 080034 A (TAISHO PHARMACEUT CO LTD), 21. März 2000 (2000-03-21) Zusammenfassung ---	6,8
X	EP 0 896 815 A (TAISHO PHARMA CO LTD) 17. Februar 1999 (1999-02-17) Beispiel 13 ---	6,8
P,X	DATABASE EMBASE 'Online! ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 25. April 2002 (2002-04-25) "Ambroxol for the treatment of throat pain" Database accession no. EMB-2002160473 XP001147779 Zusammenfassung & DEUTSCHE APOTHEKER ZEITUNG 25 APR 2002 GERMANY, Bd. 142, Nr. 17, 25. April 2002 (2002-04-25), Seiten 45-47, ISSN: 0011-9857 ---	1,3,10
P,X	DATABASE MEDLINE 'Online! US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; 2002 SCHUTZ ALEXANDER ET AL: "Local anaesthetic properties of ambroxol hydrochloride lozenges in view of sore throat. Clinical proof of concept." Database accession no. NLM11963647 XP001147862 Seite 196, Spalte 1, Zeile 7-10 Seite 198, Spalte 2, Zeile 27-32 & ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG. GERMANY 2002, Bd. 52, Nr. 3, 2002, Seiten 194-199, ISSN: 0004-4172 ---	1-3,10
	-/--	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/00531

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	<p>DATABASE EMBASE 'Online! ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 1. September 2002 (2002-09-01) WEISER T ET AL: "Inhibition of tetrodotoxin (TTX)-resistant and TTX-sensitive neuronal Nachannels by the secretolytic ambroxol" Database accession no. EMB-2003117918 XP009010033 Zusammenfassung & MOLECULAR PHARMACOLOGY 01 SEP 2002 UNITED STATES, Bd. 62, Nr. 3, 1. September 2002 (2002-09-01), Seiten 433-438, ISSN: 0026-895X Sehe Zusammenfassung Seite 438, Zeile 6-8 -----</p>	1-3,10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/00531

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. Ansprüche Nr. 1-10
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-10

1. Die Definition der therapeutischen Anwendung der Substanzen ist nicht klar oder konkret gefasst. Die Begriffe "auf einer starken Aktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle beruhen" und "auf einer Aktivierung Tetrodotoxin-resistenter Natriumkanäle beruhen" (Ansprüche 1 und 2) beziehen sich auf eine so unverhältnismässig grosse Zahl möglicher Erkrankungen, dass sie im Sinne von Art 6 PCT in einem solchem Maße unklar oder zu weitläufig gefasst erscheinen, und somit keine sinnvolle Recherche möglich ist.

Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Behandlung in den Ansprüchen 3,5 und 10 nämlich der Behandlung von chronischen Schmerzen, kardialen Arrhythmien, Tumorschmerz und Krankheiten in der Beschreibung auf Seite 2, Zeile 21-34).

2. Dieser Einwand gilt auch für die in Patentanspruch 4 erwähnte therapeutische Anwendung zur Behandlung von "cerebrale exzitotoxitätsbedingten Störung".

3. Der Begriff "pharmakologisch verträgliche Salze" (Anspruch 1) bezieht sich auf eine unverhältnismässig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verbindung Ambroxol.

4. Die Patentansprüche 6-9 beziehen sich auf Verbindungen, die durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft charakterisiert sind, nämlich Analgetika, Antikonvulsiva, neuroprotektive Substanzen, Antiarrhythmika, Opioide, nichtsteroidale Analgetika, Gabapentin, Antidepressiva und Alpha-Adrenerge Agonisten.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Verbindungen, die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, so daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Verbindungen die in der Beschreibung Seite 3, Zeile 5 bis Seite 4, Zeile 5) betroffen sind.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß es Verbindungen im Stand der Technik gibt, die diese funktionelle Merkmal ebenso besitzen, jedoch als solche bis jetzt noch nicht identifiziert worden sind.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/00531

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
JP 2001151677 A	05-06-2001	KEINE	
WO 9414476 A	07-07-1994	CA 2151912 A1	07-07-1994
		EP 0674527 A1	04-10-1995
		JP 8506808 T	23-07-1996
		MX 9400040 A1	29-07-1994
		WO 9414476 A1	07-07-1994
JP 2000080034 A	21-03-2000	KEINE	
EP 0896815 A	17-02-1999	AU 717764 B2	30-03-2000
		AU 2650397 A	26-11-1997
		EP 0896815 A1	17-02-1999
		US 6231890 B1	15-05-2001
		CA 2253260 A1	13-11-1997
		CN 1220598 A	23-06-1999
		WO 9741832 A1	13-11-1997
		KR 2000010696 A	25-02-2000