# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

## SOLICITUD

# PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 0-2025

54. **TITULO** "COMPOSICION DE ADMINISTRACION ORAL CON LIBERACION CONTROLADA DE AL MENOS UN ANALGESICO".

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A 61 K 9/22

71. **SOLICITANTE** GRUNENTHAL GmbH.

**DOMICILIO** Aachen, Alemania.

74. **APODERADO** JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** 17 ENE. 2000

(FORMA P 10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

00 2025

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00002025 00000000 Folios: 52
Fecha (AMD): 2000-01-17 16:28:43
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

## DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: **GRUNENTHAL GmbH** sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Alemania.

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica): JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio: Alemania

Departamento o Estado:

Dirección: Zieglerstrasse 6 52078 Aachen, Alemania

Ciudad: Aachen Teléfono 0598 2 402 4002

## (74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio: Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad: Teléfono 326 42 70

## DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es): Dr. Johannes Bartholomäus y Dr. Jürgen Betzing

Identificación: In den Atzenbenden 54 D-52080 Aachen, Alemania y Karl-legien-Strasse

Dirección: 147 D-53117 Bonn Alemania.

Ciudad: Teléfono 0598 2 402 4002

## DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: **"COMPOSICION DE ADMINISTRACION ORAL CON LIBERACION CONTROLADA DE AL MENOS UN ANALGESICO"**

**PRIORIDAD REIVINDICADA** SI ☒ NO ☐ **TIPO DE PRIORIDAD** **ANDINA** ☐ **UNIONISTA** ☒

(33) País DE (32) Fecha 18-01-99 (31) No. Solicitud 19901683.6

**Para Publicar a los** ☐ **6 meses** ☐ **12 meses** ☐ **18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud**

**CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K9/22

## RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Composición de administración oral con liberación controlada de al menos un analgésico constituida por microtabletas con diámetro < 3 mm.

## ANEXOS DE LA SOLICITUD

| | |
|---|---|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mensión de su protocolización ante la S.I.C. 18.684 | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva **$608.000.oo** | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia dela primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: SI | |
| Copia certificada de la primera solicitud: DE 19901683.6 | ☒ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción Simple No.7349 de 30 de 30-12-99 de Luz Marina de Herber | ☒ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |
| Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería | ☒ |

**SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCIÓN Y DECLARO QUE LA INVENCIÓN ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD**

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00002025 00000000 Folios: 52
Fecha (AMD): 2000-01-17 16:28:43
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 99 - 70,023
FECHA : DICIEMBRE 21 DE 1999

***** C O N S I G N A C I O N *****

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO | Vr. PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| JOSE LLOREDA CAMACHO & COCONSIGNACION | | BANCO POPULAR | 050-00024-9 | 960385 | 21/12/1999 | 6,130,000.00 |

***** C O N C E P T O *****

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 553,000.00 |
| | | TOTAL : | 553,000.00 |

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

3

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 00 - 919
FECHA : ENERO 6 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00002025 00000000 Folios: 52
Fecha (AMD): 2000-01-17 16:28:43
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** C O N S I G N A C I O N *****

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO | Vr. PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| LLOREDA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00024-9 | 960329 | 06/01/2000 | 4,272,060.00 |

***** C O N C E P T O *****

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I | 99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS | 55,000.00 |
| | | TOTAL : $ | 55,000.00 |

SON: CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
PAGADURIA

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

## ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

   Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París --el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4--

b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.

c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

5-

**ANEXO**

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 18.684. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en el contenida.

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. No. 10.784
CODIGO 231

## Resumen Objeto y Finalidad de la Invención

Composición de administración oral con liberación controlada de al menos un analgésico constituida por microtabletas con diámetro < 3 mm.

La presente invención se refiere a una formulación medicamentosa a partir de la cual se libera una sustancia activa analgésica en forma controlada.

En el estado de la técnica se conoce una pluralidad de formulaciones de sustancias analgésicas que aseguran una liberación controlada de la sustancia activa.

Así por ejemplo en EP-A-0647448 ya se describe una composición de efecto analgésico con liberación retardada de sustancia activa que consiste en una pluralidad de sustratos opioides que se encuentran en forma retardada con un diámetro de 0,1 a 3 mm en forma de dosis unitaria diaria. Los sustratos adecuados pueden hallarse en forma de esferoides, microesferas, glóbulos o granulados. Para preparar este tipo de sustratos son necesarios generalmente técnicas relativamente complejas de formulación como por ejemplo el procedimiento de estructuración estratificada para los glóbulos o el procedimiento de extrusión y esferonización para esferoides.

Además existe para muchas aplicaciones terapéuticas la necesidad de un medicamento que contiene un analgésico que permita su dosificación individual, tal como es posible en las forma de administración líquidas de administración oral, tales como gotas, y que en su preparación pueda hacerse uso de procedimientos de formulación convencionales relativamente no complejos, tales como la preparación de comprimidos.

En consecuencia la finalidad de la presente invención es

la de proponer una composición de administración oral con liberación controlada de al menos un analgésico, que permita una dosificación individual exacta comparable a la administración de gotas, por ejemplo a partir de recipientes de reserva, o que permita la subdivisión de una cantidad determinada de sustancia activa en una cantidad de sustratos, que pueda controlarse en forma fácil y exacta y que pueda ser preparada mediante técnicas de formulación convencionales poco complejas.

Este problema se resuelve mediante la presente invención proponiendo una composición de administración oral con liberación controlada de al menos un analgésico, consistente en una microtableta con diámetro < 3 mm.

Preferiblemente estas microtabletas presentan un diámetro de 1 a 3 mm, con particular preferencia 1,5 a 3 mm.

En calidad de sustancia activa analgésica las microtabletas de la presente invención contienen al menos un opioide. Preferiblemente se utilizan como opioides hidromorfona, oxicodon, morfina, levorfanol, metadona, dihidroceína, codeína, fentanil, dihidromorfina, petidina, piritramida, buprenofin, tilidina, tramadol, sus sales y mezclas.

Se prefiere particularmente como analgésico el tramadol, clorhidrato de tramadol, morfina, clorhidrato de morfina y/o sulfato de morfina.

Además de los analgésicos opioides arriba citados la composición de la presente invención puede contener analgésicos

no opioides que eventualmente tienen efecto sinérgico con relación al analgésico opioide. Entre estos analgésicos no opioides pueden citarse ibuprofen, cetoprofen, flurbiprofen, paracetamol, naproxen, propifenazona, acemetacina, ácido acetil salicílico, metamizol y/o sus sales.

La microtabletas que se utilizan conforme a la presente invención se distinguen por una liberación controlada del analgésico.

Bajo la denominación de liberación controlada del analgésico se entiende tanto una liberación retardada como también una liberación no retardada. Preferiblemente, la sustancia activa opioide se libera en forma retardada.

Esta liberación puede obtenerse incorporando la sustancia activa en una matriz retardadora. Mediante la incorporación en un material de matriz se logra una liberación retardad controlada de sustancia activa en un tiempo determinado. Preferiblemente se trata de regular la liberación de sustancia activa de manera que es suficiente con dos dosis y preferiblemente una única dosis cada 24 horas.

Como materiales de matriz son adecuados todos los materiales hidrófilos farmacéuticamente tolerables conocidos para peritos en estas artes. Preferiblemente se utilizan como materiales de matriz hidrófilos los polímeros, por ejemplo, éteres de celulosa, ésteres de celulosa o resinas acrílicas. Se prefieren particularmente como materiales de matriz la etilce-

lulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico y/o sus derivados, tales como sus sales, amidas o ésteres.

El material de la matriz también puede consistir en materiales hidrófugos como por ejemplo polímeros hidrófugos, ceras, grasas, aceites, ácidos grasos de cadena larga, alcoholes grasos o los correspondientes ésteres y sus mezclas. Preferiblemente se utilizan como materiales hidrófugos los mono o diglicéridos de ácidos grasos C12-C30 y/o alcoholes grasos C12-C30 y/o ceras.

También es posible utilizar como material de matriz retardante una mezcla de los materiales hidrófilos e hidrófugos arriba citados.

Además las microtabletas según la presente invención pueden contener como otros componentes los auxiliares farmacéuticamente habituales tales como cargas, por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, o fosfato ácido de calcio así como lubricantes, reguladores de flujo como por ejemplo, dióxido de silicio altamente disperso, talco, estereato de magnesio y/o ácido esteárico.

Se prefiere particularmente como material de matriz farmacéuticamente tolerable al menos un éter de celulosa y/o un éster de celulosa, cuya solución acuosa al 2% en peso presenta a 20°C una viscosidad de 3000 hasta 150000 mPas, preferiblemente 10000 hasta 150000 mPas, eventualmente en combinación con

una carga no hinchable en medio acuoso, como por ejemplo fosfato ácido de calcio o con una carga insoluble hinchable en medio acuoso, como por ejemplo celulosa microcristalina o una carga soluble en medio acuoso como por ejemplo lactosa.

La concentración de analgésico, preferiblemente analgésico opioide, se regula en función de la duración de liberación deseada y la cantidad de analgésico a liberar. Preferiblemente la concentración de sustancia activa se halla entre 10 y 85% en peso, con particular preferencia entre 25 y 70% en peso con relación a la mezcla total. El perito en estas artes sabe en base a la eficacia de los analgésicos opioides o no opioides en qué proporciones de mezcla deben ser utilizados éstos para obtener la liberación deseada de sustancia activa.

En las composiciones según la presente invención, que están compuestas por microtabletas también puede lograrse una liberación controlada de sustancia activa si una tableta individual es provista con al menos un revestimiento que permite una liberación controlada, generalmente una liberación retardada de sustancia activa en un medio acuoso. Los revestimientos de retardo adecuados comprenden polímeros o ceras insolubles en agua, como por ejemplo resinas acrílicas, preferiblemente poliacrilatos o polimetacrilatos o celulosas insolubles en agua, preferiblemente etilcelulosa. Estos materiales son conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang "Überzogene

Arzneiformen", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1998, Seite 69 y siguientes, y que se incluye en la presente a título de referencia.

Además de los polímeros insolubles en agua, pueden utilizarse también eventualmente para la regulación del régimen de liberación de sustancia activa, polímeros no retardantes, preferiblemente solubles en agua en proporciones hasta 30% en peso, como por ejemplo polivinilpirrolidona o celulosas hidrosolubles, preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa, o hidroxipropilcelulosa, y/o plastificantes convencionales.

Además del revestimiento retardante, las microtabletas de la presente invención también pueden llevar otros revestimientos. De esta manera es posible aplicar un revestimiento que contiene la sustancia activa a partir del cual la sustancia activa es liberada sin retardo después de la administración oral de la composición. Estas microtabletas de múltiples capas pueden ofrecer muy rápidamente después de la administración una dosis inicial del analgésico para el alivio del dolor, manteniéndose el nivel del analgésico por la liberación retardada subsiguiente de la sustancia activa.

Además las microtabletas pueden tener en adición al revestimiento retardante un revestimiento que se disuelve en forma dependiente del pH. De esta manera puede lograrse que por ejemplo una determinada cantidad de microtabletas pase sin disolver por el tracto gástrico y recién desarrolle su eficacia

en el tracto intestinal.

Otra modalidad de realización preferida de la composición de la presente invención consiste en que las microtabletas provistas de un revestimiento retardante y eventualmente otros revestimientos ya contengan la sustancia activa en una matriz que garantiza una liberación controlada retardada de la sustancia activa o que las microtabletas con matriz de retardo no lleven revestimiento retardante, pero tengan al menos uno de los revestimientos arriba citados que aseguran una dosis inicial y/o una liberación dependiente del pH.

La preparación de las microtabletas se efectúa por métodos convencionales como están descritos, por ejemplo, en EP-A-0166315. Esta publicación se incorpora a la presente a título de referencia.

Preferiblemente la preparación de las microtabletas se lleva a cabo tamizando todos los componentes de las tabletas, preferiblemente a través de un tamiz de 0,6 mm y mezclando luego en forma homogénea. Esta mezcla puede ser convertida en un granulado llevándose a cabo la etapa de tamizado, preferiblemente después de la granulación. En el caso de la granulación se agrega preferiblemente antes de la compresión los lubricantes adecuados. La mezcla homogénea se procesa en una prensa de tabletas, preferiblemente una prensa de tabletas de mesa giratoria, para dar tabletas de un diámetro de 1 a 3 mm, preferiblemente 1,5 a 3 mm. Este método se lleva a cabo

preferiblemente también en la preparación de microtabletas con matriz de retardo, en cuyo caso para materiales de matriz hidrófugos de punto de fusión < 100°C la granulación en fase fundida es un procedimiento de preparación preferido. Los métodos adecuados a tal efectos son conocidos para peritos en estas artes.

En cuanto las microtabletas de la presente invención tienen revestimientos, éstos pueden ser aplicados por procedimientos convencionales, como por ejemplo grajeado, rociado de soluciones, dispersiones o suspensiones, procedimientos de fusión o aplicación de polvos.

Las composiciones de la presente invención de administración oral que consisten en microtabletas presentan además la gran ventaja que la dosis deseada de analgésico puede distribuirse sin esfuerzo en una cantidad de unidades de fácil recuento. Esto posibilita armar la composición de administración oral correspondientemente a las necesidades individuales de un paciente, por ejemplo, extrayendo la cantidad deseada de microtabletas con ayuda de una unidad dosificadora, preferiblemente un dispensador, correspondientemente a la duración de liberación y cantidad a liberar que debe lograrse individualmente.

En consecuencia otro objeto de la presente invención son composiciones de administración oral individualmente dosificables, cuya cantidad de microtabletas está determinada corres-

pondientemente a la cantidad de analgésico a liberar y/o a la duración de liberación individualmente deseada.

Otro objeto de la presente invención también es la incorporación de las composiciones de administración oral de la presente invención en cápsulas que contienen las microtabletas de liberación controlada del analgésico con una cantidad definida de acuerdo a la duración de liberación y cantidad de analgésico a liberar correspondiente a cada individuo. Preferiblemente la cantidad de microtabletas en una cápsula se elige de manera que la dosis es suficiente para una sola o dos aplicaciones diarias. También en esta forma de administración es conveniente distribuir la dosis de analgésico en una cantidad de microtabletas de fácil recuento, eliminando para el paciente la necesidad del recuento mediante la dosis determinada en una cápsula.

Además las composiciones de administración oral de la presente invención también pueden encontrarse en forma de una así denominada macrotableta, es decir una tableta de dimensiones convencionales en la cual una cantidad determinada de microtabletas, correspondiente a la duración de liberación deseada y la cantidad de analgésico a liberar individualmente, están comprimidas mediante aditivos y auxiliares convencionales para formar una tableta. También en este caso es conveniente que la cantidad de microtabletas que componen la macrotable-

tas esté elegida de manera que la duración de liberación y cantidad de analgésico a liberar que se desea lograr sea suficiente para una o dos aplicaciones por día.

Otro objeto de la presente invención son por lo tanto composiciones de administración por vía oral con una liberación controlada de al menos un analgésico constituida por microtabletas, en la cual una cantidad determinada de microtabletas correspondiente a la duración de liberación y cantidad de analgésico a liberar en forma individual están comprimidos con aditivos y auxiliares convencionales para formar una tableta.

**Ejemplos**

El perfil de liberación de las composiciones mencionadas en los ejemplos se determina de la siguiente manera:

Las composiciones se introducen en un aparato de canastillo giratorio (conforme a Farmacopea Europea) con una temperatura del medio de liberación de 37°C, una velocidad de giro de la canastilla giratoria de 100 $minutos^{-1}$ en 600 ml de jugo gástrico artificial (pH 1,2). Después de 120 minutos se aumenta el pH del medio de liberación a pH 7,2 por agregado de solución tampón de fosfato. Este pH se mantiene hasta el final del ensayo. La cantidad de sustancia activa liberada en

cada instante se determina en forma espectrofotométrica.

**Ejemplo 1:**

Composición:

| | | Por tableta | Por cápsulas con 10 tabletas |
|---|---|---|---|
| Componente de las microtabletas | Tramadol HCl | 10,0 mg | 100 mg |
| | Celulosa microcristalina | 4,0 mg | 40 mg |
| | Povidona ® K30 | 0,8 mg | 8 mg |
| | Estearato de magnesio | 0,2 mg | 2 mg |
| | | | |
| Total | | 15 mg | 150 mg |

La sal de tramadol y la celulosa microcristalina se granulan con una solución acuosa del producto conocido bajo la denominación comercial Povidon ® K30, se seca, se tamiza, se mezcla con estearato de magnesio, se comprime en forma de tabletas de 3 mm de diámetro y aproximadamente 2 mm de altura y se envasa en cápsulas en dosis de 10 tabletas cada una.

El perfil de liberación es el siguiente:

Después de 15 minutos > 80% de liberación de sustancia activa.

**Ejemplo 2:**

Composición

| | | Por tableta | Con 10 tabletas por cápsula |
|---|---|---|---|
| Componente de las microtabletas | Tramadol HCl | 10,0 mg | 100 mg |
| | Celulosa micro-cristalina | 4,0 mg | 40 mg |
| | Povidon K 30 | 0,8 mg | 8 mg |
| | Estearato de magnesio | 0,2 mg | 2 mg |
| Componente del revestimiento total | Etilcelulosa (Aquacoat ®) | 0,8 mg | 8 mg |
| | Sebacato de dibutilo | 0,2 mg | 2 mg |
| | | | |
| Total | | 16,0 mg | 160 mg |

La sal de tramadol y la celulosa microcristalina se granulan con una solución acuosa del producto conocido bajo la denominación comercial de Povidon K 30 (polivinilpirrolidona) se seca, se tamiza, se mezcla con estearato de magnesio, se comprime en forma de tabletas de 3 mm de diámetro y se reviste con una dispersión acuosa de etilcelulosa/sebacato de dibutilo en una relación ponderal de 4:1 en un aparato de lecho fluidizado, rociando la dispersión con secado continuo. Se envasan cada 10 microtabletas en una cápsula.

El perfil promedio de liberación era:

| Tiempo después de | Liberación de sustancia activa % de la concentración original de sustancia activa |
|---|---|
| 30 minutos | 1 % |
| 240 minutos | 18 % |
| 480 minutos | 29 % |

**Ejemplo 3:**

Se prepararon microtabletas de 2 mm de diámetro y aproximadamente 2 mm de altura de la siguiente composición en forma análoga a lo indicado en el Ejemplo 2 y se revisten. Se envasan en una cápsula 20 tabletas.

| | | Por tableta | Con 20 tabletas por cápsula |
|---|---|---|---|
| Componente de las microtabletas | Tramadol HCl | 5,0 mg | 100 mg |
| | Celulosa microcristalina | 2,0 mg | 40 mg |
| | Povidon K 30 | 0,4 mg | 8 mg |
| | Estearato de magnesio | 0,1 mg | 2 mg |
| Componentes del revestimiento | Etilcelulosa (Aquacoat ® ) | 0,4 mg | 8 mg |
| | Sebacato de dibutilo | 0,1 mg | 2 mg |
| | | | |
| Total | | 8,0 mg | 160 mg |

**Ejemplo 4:**

Para la preparación de microtabletas con matriz retardante se tamizaron tramadol HCl (5 mg/tableta) y behenato de gliceriilo (denominación comercial Compritol 880 ato ®) (5 mg/tableta) y se tamizan a través de un tamiz malla 0,6 mm. La mezcla homogeneizada se comprime luego mediante punzones de 2 mm para formar las microtabletas correspondientes. Estas presentan el siguiente perfil de liberación:

| Tiempo después | Liberación de sustancia activa en % de la concentración original de sustancia activa |
|---|---|
| 60 minutos | 40 % |
| 120 minutos | 60 % |
| 240 minutos | 75 % |
| 480 minutos | 85 % |

Descripta que ha sido la naturaleza de la presente invención y la manera de llevarla a la práctica, se declara que lo que se reivindica como de invención y propiedad exclusiva es:

----------SIGUEN LAS REIVINDICACIONES EN LA PÁGINA - 15 -

## R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Composición de administración oral con liberación controlada de al menos un analgésico, CARACTERIZADA porque está constituida por microtabletas de < 3 mm de diámetro.

2.- Composición según la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque las microtabletas tienen un diámetro de 1 a 3 mm, preferiblemente 1,5 a 3 mm.

3.- Composición según las reivindicaciones 1 ó 2, CARACTERIZADA porque el analgésico comprende al menos un opioide.

4.- Composición según la reivindicación 3, CARACTERIZADA porque el opioide está elegido del grupo que comprende hidromorfona, oxicodón, morfina, levorfanol, metadona, dihidrocodeína, fentanil, codeína, dihidromorfina, petidina, piritramida, buprenorfina, tilidina, tramadol, sus sales o mezclas.

5.- Composición según la reivindicación 4, CARACTERIZADA porque el opioide está elegido del grupo que comprende tramadol, clorhidrato de tramadol, morfina, clorhidrato de morfina, y/o sulfato de morfina.

6.- Composición según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADA porque las microtabletas presentan el analgésico uniformemente distribuido en una matriz retardante.

7.- Composición según la reivindicación 6, CARACTERIZADA porque la matriz comprende al menos un polímero, una cera, un aceite, una grasa, un ácido graso, un alcohol graso o un éster correspondiente.

Ver folios 135-138

8.- Composición según la reivindicación 7, CARACTERIZADA porque en calidad de polímero se utilizan éteres de celulosa, ésteres de celulosa y/o resinas acrílicas.

9.- Composición según una de las reivindicaciones 6 a 8, CARACTERIZADA porque el material de la matriz está elegido del grupo que comprende etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, mono y/o diglicéridos de ácidos grasos $C_{12}$-$C_{30}$ y/o alcoholes grasos $C_{12}$-$C_{30}$.

10.- Composición según una de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADA porque las microtabletas presentan al menos un revestimiento.

11.- Composición según la reivindicación 10, CARACTERIZADA porque el revestimiento es retardante.

12.- Composición según la reivindicación 10 u 11, CARACTERIZADA porque el revestimiento está basado en una cera o polímero insoluble en agua.

13.- Composición según la reivindicación 12, CARACTERIZADA porque el polímero está elegido entre resinas acrílicas o derivados de celulosa, preferiblemente alquilcelulosa.

14.- Composición según la reivindicación 13, CARACTERIZADA porque el material de revestimiento está elegido entre etilcelulosa y/o un poliacrilato y/o un polimetacrilato.

15.- Composición según una o varias de las reivindicaciones 1 a 14, CARACTERIZADA porque las microtabletas están envasadas en una cápsula.

ver folios 135-136

16.- Composición según la reivindicación 15, CARACTERIZADA porque cada cápsula contiene una cantidad definida de microtabletas correspondientemente a la duración de liberación y cantidad de analgésico a liberar adaptadas a cada individuo.

17.- Composición según la reivindicación 16, CARACTERIZADA porque la cantidad de microtabletas en la cápsula es suficiente para una o dos aplicaciones por día.

18.- Composición según la reivindicación 1 a 14, CARACTERIZADA porque las microtabletas son extraibles con ayuda de una unidad dosificadora, preferiblemente un dispensador, en una cantidad mensurable correspondientemente a la duración de liberación y cantidad de analgésico a liberar correspondiente a cada individuo, de una reserva de microtabletas.

19.- Composición según una o varias de las reivindicaciones 1 a 14, CARACTERIZADA porque una cantidad determinada de microtabletas correspondiente a la duración de liberación y cantidad de analgésico a liberar correspondiente a cada individuo están comprimidas con auxiliares y aditivos convencionales, para formar una tableta.

20.- Composición según una o varias reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADA porque el analgésico se libera hasta más de 75% en el término de 30 minutos.

Ver folios 135-138

Nota
los folios 25, 26 Tarjetas archivos
temático y de propietarios, fueron
Retirados. para archivar y 24. Extracto
para publicación, fue retirado para el efecto
202007 Febrero 24, 2000

24
24

# EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE LEGALIZACIONES DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

## CERTIFICA

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA 10 AGO 1999
PABLO MENDEZ BARAJAS

Que revisados los registros que se llevan en la oficina de Legalizaciones aparece la firma de la señora LUZ ARRIAGA DE HERBER como traductora e intérprete oficial para los idiomas ALEMAN ESPAÑOL, ESPAÑOL ALEMAN según resolución No. 599 del 6 de marzo de 1978.

La anterior certificación se expide a solicitud de la [illegible] quien se identificó con cédula de extranjería No. [illegible] expedida en Bogotá.

Dada en Santafé de Bogotá, D.C., a los veintisiete (27) días del mes de febrero de 1997.

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 23 SET 1997

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 23 FEB 1999

El Notario 34 del Circulo [illegible] BOTERO MEDINA
TESTIFICA: Que la presente copia es [illegible]
Calidad reconocimiento que [illegible]
25 JUL 1997

CARLOS GUILLERMO DIAZ BUITRAGO
Jefe Area de Legalizaciones

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 15 MAY 1998
PABLO MENDEZ BARAJAS

Grunenthal Z/
PE 3698-01
25

1

TRADUCCION OFICIAL NO. 7349

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

---

(Se traduce la carátula, las reivindicaciones y las legalizaciones de la solicitud de patente alemana No. 199 01 683.6, escrita en alemán)

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

Certificación

La Grünenthal GmbH domiciliada en Aachen/Alemania presentó, el 18 de enero de 1999 ante la Oficina Alemana de Marcas y Patentes una solicitud de registro de patente bajo el título

"Analgésico con liberación controlada de ingrediente activo"

Las hojas anexas son una reproducción correcta y exacta de los documentos originales de esta solicitud de registro de patente.

LUZ ARRIAGA DE AERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

La solicitud recibió provisionalmente en la Oficina Alemana de Marcas y Patentes el símbolo A 61 J 31/485 de la Clasificación Internacional de Patentes.

Munich, 3 de noviembre de 1999

Oficina Alemana de Marcas y Patentes

El Presidente

(p.e.) Fdo.: firma ilegible

Hoiß

(Cinta y sello de oblea)

Número de expediente: 199 01 683.6

LUZ [illegible] DE [illegible]
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

Solicitud de patente de Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen

(expediente propio: G 2710)

REIVINDICACIONES

1. Preparado para administración oral con liberación controlada de al menos un analgésico contenido en microtabletas con un diámetro < 3 mm.

2. Preparado según la reivindicación 1, caracterizado porque la microtabletas tienen un diámetro de 1 a 3 mm, preferiblemente, 1,5 a 3 mm.

3. Preparado según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque el analgésico es al menos un opioide.

4. Preparado según la reivindicación 3, caracterizado porque como opioide se emplea hidromorfona, oxicodona, morfina, levorfanol, metadona, dihidrocodeína, fentanilo, codeína, dihidromorfina, petidina, piritramida, buprenorfina, tilidina, tramadol, y sus respectivas sales o mezclas.

LUZ ARRIAGA DE HIRSBERG
DIRECTORA E INTERINA DE LA OFICINA
Resolución No.5

5. Preparado según la reivindicación 4, caracterizado porque como opioide se emplea tramadol, corhidrato de tramadol, morfina, clorhidrato de morfina y/o sulfato de morfina.

6. Preparado según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque las microtabletas contienen el analgésico distribuido uniformemente en una matriz retardante.

7. Preparado según la reivindicación 6, caracterizado porque la matriz tiene al menos un polímero, una cera, una grasa, un aceite, un ácido graso, un alcohol graso o un éster correspondiente.

8. Preparado según la reivindicación 7, caracterizado porque como polímero se emplea éter de celulosa, éster de celulosa y/o resina acrílica.

9. Preparado según una de las reivindicaciones 6 a 8, caracterizado porque como material de matriz se emplea etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa,

LUZ ARRIAGA DE MERDER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Ministerio

hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, mono y/o diglicéridos de $C_{12}$-$C_{30}$ ácidos grasos y/o $C_{12}$-$C_{30}$ alcoholes grasos.

10. Preparado según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque las microtabletas están provistas de al menos un revestimiento.

11. Preparado según la reivindicación 10, caracterizado porque el revestimiento es retardante.

12. Preparado según las reivindicaciones 10 u 11, caracterizado porque el revestimiento se basa en un polímero hidrosoluble o cera.

13. Preparado según la reivindicación 12, caracterizado porque como polímero se emplea una resina acrílica o un derivado de celulosa, preferiblemente, alquilcelulosa.

14. Preparado según la reivindicación 13, caracterizado porque como material de revestimiento se emplea etilcelulosa y/o un poli(meta)acrilato.

LUZ ARRIAGA DE [illegible]RBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Min[illegible]

15. Preparado según una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque las microtabletas se encuentran dentro de una cápsula.

16. Preparado según la reivindicación 15, caracterizado porque en cada la cápsula está contenido un número definido de microtabletas, de acuerdo a la duración individual de liberación que deberá lograrse y la cantidad de analgésico que deberá ser liberado.

17. Preparado según la reivindicación 16, caracterizado porque el número de microtabletas de la cápsula alcanza para una aplicación de 1 o 2 veces al día.

18. Preparado según una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque las microtabletas pueden ser sacadas de un depósito de tabletas con ayuda de una unidad dosificadora, preferiblemente un distribuidor, en un número determinado, de acuerdo a la duración individual de liberación que deberá lograrse y a la cantidad de analgésico que deberá ser liberada.

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

19. Preparado según una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque un determinado número de microtabletas se prensan en forma de una tableta con ayuda de sustancias auxiliares y aditivos usuales, de acuerdo a la duración individual de liberación que deberá lograrse y a la cantidad de analgésico que deberá ser liberada.

20. Preparado según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el analgésico es liberado en más de 75% en un término de 30 minutos.

---

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

Santafé de Bogotá, 30 de diciembre de 1999

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 999 Minjusticia

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

## Bescheinigung

Die Grünenthal GmbH in Aachen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Analgetikum mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung"

am 18. Januar 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol A 61 K 31/485 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 3. November 1999

**Deutsches Patent- und Markenamt**

**Der Präsident**

Im Auftrag

Hoiß

Aktenzeichen: 199 01 683.6

A 9161
06.90
11/98

Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
(eigenes Zeichen: G 2710)

# Analgetikum mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Arzneimittelformulierung, aus der der analgetische Wirkstoff kontrolliert freigesetzt wird.

Aus dem Stande der Technik sind eine Vielzahl von Formulierungen analgetischer Schmerzmittel bekannt, die eine kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffes gewährleisten.

So wird u. a. in der EP-A-0647448 bereits ein analgetisch wirksames Präparat mit einer verzögerten Wirkstoffabgabe beschrieben, das aus einer Vielzahl, in retardierter Form vorliegender, opioidhaltiger Substrate

mit einem Durchmesser von 0,1 bis 3 mm als eine Eintagesdosis besteht. Dafür geeignete Substrate können in Form von Sphäroiden, Mikrokugeln, Pellets oder Granulate vorliegen. Um diese Art von Substraten herzustellen, sind in aller Regel relativ aufwendige Formulierungstechniken, wie z. B. das Schichtaufbauverfahren für Pellets oder das Extrusions-, Sphäronisationsverfahren für Sphäroide, notwendig.

Darüber hinaus besteht Bedarf bei vielen therapeutischen Anwendungen ein Analgetikum enthaltendes Arzneimittels individuell zu dosieren, wie dies bei oral zu verabreichenden, flüssigen Darreichungsformen in Form von Tropfen möglich ist, und bei dessen Herstellung auf konventionelle unkomplizierte Formulierungsverfahren, wie die Tablettierung, zurückgreifen zu können.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, ein oral zu verabreichendes Präparat mit einer kontrollierten Freisetzung wenigstens eines Analgetikums zur Verfügung zu stellen, das eine individuelle, exakte, der Abgabe von Tropfen vergleichbare Dosierung aus z. B. Vorratsbehältern erlaubt oder die Aufteilung einer bestimmten Wirkstoffmenge auf eine leicht und genau zu kontrollierende Anzahl von Substraten ermöglicht, und das nach gängigen, wenig aufwendig Formulierungstechniken hergestellt werden kann.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe gelöst durch Bereitstellung

eines oral zu verabreichenden Präparates mit einer kontrollierten Freisetzung wenigstens eines Analgetikums aus einer Mikrotablette mit einem Durchmesser < 3 mm.

Vorzugsweise weisen diese Mikrotabletten einen Durchmessern von 1 bis 3 mm, besonders bevorzugt von 1,5 bis 3 mm, auf.

Als analgetischen Wirkstoff enthalten die erfindungsgemäßen Mikrotabletten vorzugsweise wenigstens ein Opioid. Vorzugsweise wird als Opioid Hydromorphon, Oxycodon, Morphin, Levorphanol, Methadon, Dihydrocodein, Codein, Fentanyl, Dihydromorphin, Pethidin, Piritramid, Buprenorphin, Tilidin, Tramadol, deren jeweilige Salze oder deren Mischungen eingesetzt.

Ganz besonders bevorzugt wird als Analgetikum Tramadol, Tramadol-Hydrochlorid, Morphin, Morphin-Hydrochlorid und/oder Morphin-Sulfat verwendet.

Neben den genannten opioiden Analgetika können nicht opioide Analgetika in dem erfindungsgemäßen Präparat vorhanden sein, die mit den opioiden Analgetika gegebenenfalls eine synergistische Wirkung zeigen. Zu diesen nicht opioiden Analgetika gehören Ibuprofen, Ketoprofen, Flurbiprofen, Paracetamol, Naproxen, Propyphenazon, Acemetacin, Actylsalicylsäure, Metamizol und/oder deren jeweilige Salze.

Die erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden Mikrotabletten zeichnen sich durch eine kontrollierte Freisetzung des Analgetikums aus.

Unter kontrollierter Freisetzung des Analgetikums wird sowohl eine nicht verzögerte als auch eine retardierte Freisetzung verstanden. Vorzugsweise wird der opioide Wirkstoff retardiert freigesetzt.

Diese Freisetzung kann erreicht werden, indem der Wirkstoff in eine Retardmatrix eingebunden wird. Durch die Einbettung in ein Matrixmaterial wird erreicht, daß ei-

ne kontrolliert, verzögerte Freisetzung des Wirkstoffes über den angestrebten Zeitraum erreicht wird. Vorzugsweise wird dabei angestrebt, die Freigabe des Wirkstoffes so einzustellen, daß pro 24 Stunden eine zweimalige, vorzugsweise nur eine einmalige Einnahme ausreicht.

Als Matrixmaterialien sind pharmazeutisch verträgliche, hydrophile Materialien geeignet, die dem Fachmann bekannt sind. Vorzugsweise werden als hydrophile Matrixmaterialien Polymere, wie z. B. Celluloseether, Celluloseester oder Acrylharze verwendet. Ganz besonders bevorzugt sind als Matrixmaterialien Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Poly(meth)acrylsäure und/oder deren Derivate, wie deren Salze, Amide oder Ester.

Das Matrixmaterial kann aber auch aus hydrophoben Materialien, wie z. B. hydrophoben Polymeren, Wachsen, Fetten, Ölen, langkettigen Fettsäuren, Fettalkoholen oder entsprechenden Estern oder deren Gemischen bestehen. Vorzugsweise werden als hydrophobe Materialien Mono- oder Diglyceride von C12-C30-Fettsäuren und/oder C12-C30-Fettalkohole und/oder Wachse eingesetzt.

Es ist auch möglich, eine Mischung der genannten hydrophilen und hydrophoben Materialien als retardierendes Matrixmaterial einzusetzen.

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Mikrotabletten als weitere Bestandteile pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe wie Füllstoffe, beispielsweise Laktose, mikrokristalline Cellulose oder Calciumhydrogenphosphat, sowie Gleit-, Schmier- und Fließregulierungsmittel, wie beispielsweise hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Magnesiumsterat und/oder Stearinsäure, enthalten.

Besonders bevorzugt wird als pharmazeutisch verträgliches Matrixmaterial mindestens ein Celluloseether und/oder Celluloseester, dessen 2 gew.%ige wässrigen Lösung bei 20°C eine Viskosität von 3000 bis 150000 mPas, vorzugsweise von 10000 bis 150000 mPas aufweist, gegebenenfalls in Kombination mit einem im wässrigen Medium nicht quellbaren Füllstoff, wie beispielsweise Calciumhydrogenphosphat, oder mit einem unlöslichen, im wässrigen Medium quellbaren Füllstoff, wie beispielsweise mikrokristalline Cellulose, oder einem in wässrigen Medien löslichen Füllstoff wie beispielsweise Lactose.

Der Gehalt an Analgetikum, vorzugsweise an opioidem Analgetikum, wird in Abhängigkeit von der gewünschten Freisetzungsdauer und freizusetzenden Menge des Analgetikums eingestellt. Vorzugsweise liegt der Wirkstoffgehalt zwischen 10 und 85 Gew.%, besonders bevorzugt zwischen 25 und 70 Gew.%, bezogen auf die Gesamtmischung. Dem Fachmann ist aufgrund der Wirkung der opioiden bzw. nicht opioiden Analgetika bekannt, in welchen Mischungsverhältnissen diese einzusetzen sind, damit die gewünschte Freisetzung an Wirkstoffen erreicht wird.

Bei den erfindungsgemäßen Präparaten, die sich aus Mikrotabletten zusammensetzen, kann eine kontrollierte Abgabe des Wirkstoffes auch erreicht werden, indem die einzelnen Tabletten mit wenigstens einem Überzug, der eine kontrollierte, in der Regel retardierte Freigabe des Wirkstoffes in einem wässrigen Medium gestattet, überzogen werden. Geeignete Retardüberzüge umfassen wasserunlösliche Wachse oder Polymere, wie z. B. Acrylharze, vorzugsweise Poly(meth)acrylate oder wasserunlösliche Cellulosen, vorzugsweise Ethylcellulose. Diese Materialien sind aus dem Stande der Technik, z. B. Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang „Überzogene Arzneiformen", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stutt-

gart, 1998, Seite 69 ff., bekannt und werden hiermit als Referenz eingeführt.

Neben den wasserunlöslichen Polymeren können gegebenenfalls zur Einstellung der Freisetzungsrate des Wirkstoffes auch nicht retardierende, vorzugsweise wasserlösliche Polymere in Mengen bis 30 Gew.%, wie beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder wasserlösliche Cellulosen, vorzugsweise Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose, und/oder die bekannten Weichmacher mitverwendet werden.

Neben dem retardierenden Überzug können die erfindungsgemäßen Mikrotabletten noch mit weiteren Überzügen ausgerüstet werden. So ist es möglich, einen den Wirkstoff enthaltenden Überzug aufzubringen, aus dem der Wirkstoff unretardiert nach der oralen Verabreichung des Präparates freigesetzt wird. Solche Mehrschichtenmikrotabletten können nach der Verabreichung sehr rasch eine Initialdosis des Analgetikums zur Schmerzlinderung zur Verfügung stellen, wobei das Niveau des Analgetikums durch die anschließende retardierte Abgabe des Wirkstoffes gehalten werden kann.

Desweiteren können die Mikrotabletten neben dem Retard-Überzug auch einen Überzug aufweisen, der sich pH-abhängig auflöst. So kann erreicht werden, daß z. B. eine bestimmte Anzahl der Mikrotabletten eines Präparates den Magentrakt unaufgelöst passiert und erst im Darmtrakt Wirkung zeigt.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Präparate besteht darin, daß die mit einem retardierten und gegebenenfalls weiteren Überzügen ausgerüsteten Mikrotabletten bereits den Wirkstoff in einer Matrix enthalten, die eine kontrollierte, verzögerte Freisetzung des Wirkstoffes garantiert, oder die ma-

trixretardierten Mikrotabletten keinen Retard-Überzug, aber mindestens einen der genannten Überzüge aufweisen, die eine Initialdosis und/oder eine pH-abhängige Freisetzung gewähren.

Die Herstellung der Mikrotabletten erfolgt nach bekannten Methoden, wie sie z. B. in EP-A-0166315 beschrieben sind. Die entsprechende Offenbarung wird hiermit als Referenz eingeführt.

Vorzugsweise erfolgt die Herstellung der Mikrotabletten, indem alle Bestandteile der Tablette, vorzugsweise durch ein 0,6 mm Sieb gesiebt und dann homogen vermischt werden. Die Mischung kann in ein Granulat überführt werden, wobei der Siebschritt dann vorzugsweise nach der Granulation durchgeführt wird. Im Fall der Granulation werden vorzugsweise vor dem Verpressen Gleit- und/oder Schmiermittel zugemischt. Die homogene Mischung wird auf einer Tablettenpresse, vorzugsweise einer Rundläufertablettenpresse, zu Tabletten mit einem Durchmesser von 1 bis 3 mm, vorzugsweise 1,5 bis 3 mm, verpreßt. Diese Methode wird vorzugsweise auch bei der Herstellung von Mikrotabletten mit einer Matrixretardierung durchgeführt, wobei für hydrophobe, bei < 100°C schmelzbare Matrixmaterialien die Schmelzgranulation ein bevorzugtes Herstellungsverfahren darstellt. Geeignete Methoden hierfür sind dem Fachmann bekannt.

Sofern die erfindungsgemäßen Präparate Mikrotabletten mit Überzügen enthalten, können diese nach üblichen Verfahren, wie durch z. B. Dragieren, Aufsprühen von Lösungen, Dispersionen oder Suspensionen, durch Schmelzverfahren oder durch Pulverauftragverfahren aufgebracht werden.

Die oral zu verabreichenden, erfindungsgemäßen Präparate bestehend aus Mikrotabletten weisen außerdem den

großen Vorteil auf, daß die gewünschte Dosis an Analgetikum auf eine mit wenig Aufwand abzählbare Anzahl von Einheiten verteilbar ist. Dadurch ist es möglich, das oral zu verabreichende Präparat entsprechend den individuellen Bedürfnissen eines Patienten zusammenzustellen, indem man z. B. die gewünschte Anzahl von Mikrotabletten mit Hilfe einer Dosiereinheit, vorzugsweise einem Spender, entsprechend der individuell zu erreichenden Freisetzungsdauer und freizusetzenden Menge an Analgetikum aus einem Mikrotablettenvorrat entnimmt.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher individuell dosierbare, oral zu verabreichende Präparate, deren Anzahl an Mikrotabletten entsprechend der individuell gewünschten Freisetzungsdauer und freizusetzenden Menge an Analgetikum bestimmt wird.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist auch die Bereitstellung der erfindungsgemäßen, oral zu verabreichenden Präparate in Kapseln, in denen die Mikrotabletten mit einer kontrollierten Freisetzung des Analgetikums in einer definierten Anzahl entsprechend der individuell zu erreichenden Freisetzungsdauer und freizusetzenden Menge an Analgetikum vorhanden sind. Vorzugsweise wird die Anzahl von Mikrotabletten in einer Kapsel so gewählt, daß die Dosis für eine einmalige oder zweimalige Applikation pro Tag ausreicht. Auch bei dieser Darreichungsform ist es vorteilhaft, daß die Dosis des Analgetikums auf eine mit wenig Aufwand abzählbare Anzahl von Mikrotabletten verteilt ist, dem Patienten aber durch die in einer Kapsel festgelegte Dosis das Zählen abgenommen wird.

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen, oral zu verabreichenden Präparate auch in einer sogenannten Makrotablette, d. h. einer Tablette mit üblichem Ausmaß, vorliegen, zu der eine bestimmte Anzahl von Mikro-

tabletten entsprechend der individuell zu erreichenden Freisetzungsdauer und freizusetzenden Menge an Analgetikum mit den üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen für Tabletten zu einer Tablette verpreßt sind. Auch hier ist es vorteilhaft, wenn die Anzahl der Mikrotabletten, aus der sich die Makrotablette zusammensetzt, so gewählt wird, daß die zu erreichende Freisetzungsdauer und freizusetzende Menge des Analgetikums für eine einmalige oder zweimalige Applikation pro Tag ausreicht.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch oral zu verabreichende Präparate mit einer kontrollierten Freisetzung wenigstens eines Analgetikums aus Mikrotabletten, wobei eine bestimmte Anzahl von Mikrotabletten entsprechend der individuell zu erreichenden Freisetzungsdauer und freizusetzenden Menge des Analgetikums mit üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen zu einer Tablette verpreßt sind.

## Beispiele

Das Freisetzungsprofil der in den Beispielen hergestellten Präparate wurde wie folgt bestimmt:

Die Zubereitungen wurden in einen Drehkörbchenapparat (gemäß Europäischem Arzneibuch) bei einer Temperatur des Freisetzungsmediums von 37°C, einer Umdrehungsgeschwindigkeit des Drehkörbchens von 100 Minuten-1 in 600 ml künstlichem Magensaft (pH 1,2) gegeben. Nach 120 min wurde der pH-Wert des Freisetzungsmediums durch Zugabe von Phosphat-Pufferlösung auf pH 7,2 erhöht. Dieser pH-Wert wurde bis zu der Untersuchung beibehalten. Die jeweils zu einem Zeitpunkt freigesetzte Menge des Wirkstoffes wurde spektralphotonisch bestimmt.

**Beispiel 1:**

Zusammensetzung:

| | | pro Tablette | pro Kapsel mit 10 Tabletten |
|---|---|---|---|
| Komponenten der Mikrotabletten | Tramadol HCl | 10,0 mg | 100 mg |
| | Mikrokristalline Cellulose | 4,0 mg | 40 mg |
| | Povidon ® K30 | 0,8 mg | 8 mg |
| | Magnesiumstearat | 0,2 mg | 2 mg |
| | | | |
| Total | | 15 mg | 150 mg |

Tramadolsalz und mikrokristalline Cellulose wurden mit einer wässrigen Lösung von Povidon ® K30 granuliert,

getrocknet, gesiebt, mit Magnesiumstearat vermischt, zu Tabletten mit 3 mm Durchmesser und ca. 2 mm Höhe verpreßt und in Kapseln mit je 10 Tabletten abgefüllt.

Das Freisetzungsprofil war wie folgt:

nach 15 Minuten > 80 % Wirkstofffreisetzung

**Beispiel 2:**

Zusammensetzung:

| | | pro Tablette | pro Kapsel mit 10 Tabletten |
|---|---|---|---|
| Komponenten der Mikrotabletten | Tramadol HCl | 10,0 mg | 100 mg |
| | Mikrokristalline Cellulose | 4,0 mg | 40 mg |
| | Povidon K 30 | 0,8 mg | 8 mg |
| | Magnesiumstearat | 0,2 mg | 2 mg |
| Überzugskomponenten | Ethylcellulose (Aquacoat ®) | 0,8 mg | 8 mg |
| | Dibutylsebacat | 0,2 mg | 2 mg |
| | | | |
| Total | | 16,0 mg | 160 mg |

Tramadolsalz und mikrokristalline Cellulose wurden mit einer wässrigen Lösung von Povidon K 30 (Polyvinylpyrrolidon) granuliert, getrocknet, gesiebt, mit Magnesiumstearat vermischt, zu Tabletten mit 3 mm Durchmesser verpreßt und mit wässriger Ethylcellulose/Dibutylsebacat **Dispersion im Mengenverhältnis 4:1 in einer Wirbelschichtapparatur durch Aufsprühen der Dis-**

persion unter kontinuierlichem Trocknen überzogen. Es wurden jeweils 10 Mikrotabletten in eine Kapsel abgefüllt.

Das durchschnittliche Freisetzungsprofil war:

| Zeit nach | Wirkstofffreisetzung % der ursprünglichen Wirkstoffkonzentration |
|---|---|
| 30 Minuten | 1 % |
| 240 Minuten | 18 % |
| 480 Minuten | 29 % |

**Beispiel 3:**

Es wurden Mikrotabletten mit 2 mm Durchmesser und ca 2 mm Höhe mit folgender Zusammensetzung analog Beispiel 2 hergestellt und überzogen. Jeweils 20 Tabletten wurden in eine Kapsel abgefüllt.

| | | pro Tablette | pro Kapsel mit 20 Tabletten |
|---|---|---|---|
| Komponenten der Mikrotabletten | Tramadol HCl | 5,0 mg | 100 mg |
| | Mikrokristalline Cellulose | 2,0 mg | 40 mg |
| | Povidon K 30 | 0,4 mg | 8 mg |
| | Magnesiumstearat | 0,1 mg | 2 mg |
| Überzugskomponenten | Ethylcellulose (Aquacoat®) | 0,4 mg | 8 mg |
| | Dibutylsebacat | 0,1 mg | 2 mg |
| | | | |
| Total | | 8,0 mg | 160 mg |

**Beispiel 4:**

Zur Herstellung von Mikrotabletten mit einer Matrixretardierung wurden Tramadol HCl (5 mg/Tablette) und Glycerylbehenat (Compritol 880 ato ®) (5 mg/Tablette) durch ein Sieb mit 0,6 mm Maschengröße abgesiebt. Die homogenisierte Mischung wurde anschließend mit Hilfe von 2 mm Stempeln zu entsprechenden Mikrotabletten verpreßt. Diese zeigten folgendes Freisetzungsprofil:

| Zeit nach | Wirkstofffreisetzung in % der ursprünglichen Wirkstoffkonzentration |
|---|---|
| 60 Minuten | 40 % |
| 120 Minuten | 60 % |
| 240 Minuten | 75 % |
| 480 Minuten | 85 % |

## Patentansprüche

1. Oral zu verabreichendes Präparat mit einer kontrollierten Freisetzung wenigstens eines Analgetikums aus Mikrotabletten mit einem Durchmesser von < 3 mm.

2. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikrotablette einen Durchmesser von 1 bis 3 mm, vorzugsweise 1,5 bis 3 mm, haben.

3. Präparat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Analgetikum wenigstens ein Opioid ist.

4. Präparat nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Opioid Hydromorphon, Oxycodon, Morphin, Levorphanol, Methadon, Dihydrocodein, Fentanyl, Codein, Dihydromorphin, Pethidin, Piritramid, Buprenorphin, Tilidin, Tramadol, deren jeweilige Salze oder deren Mischungen eingesetzt wird.

5. Präparat nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Opioid Tramadol, Tramadol-Hydrochlorid, Morphin, Morphin-Hydrochlorid und/oder Morphin-Sulfat eingesetzt wird.

6. Präparat nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikrotabletten das Analgetikum in einer retardierenden Matrix gleichmäßig verteilt aufweisen.

7. Präparat nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix wenigstens ein Polymeres, ein Wachs, ein Fett, ein Öl, eine Fettsäure, einen Fettalkohol oder einen entsprechenden Ester aufweist.

8. Präparat nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Polymere Celluloseether, Celluloseester und/oder Acrylharze eingesetzt werden.

9. Präparat nach einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß als Matrixmaterial Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Mono- und/oder Dyglyderide von $C_{12}$-$C_{30}$ Fettsäuren und/oder $C_{12}$-$C_{30}$ Fettalkoholen eingesetzt werden.

10. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikrotabletten mit wenigstens einem Überzug versehen sind.

11. Präparat nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Überzug retardierend ist.

12. Präparat nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Überzug auf einem wasserunlöslichen Polymeren oder Wachs basiert.

13. Präparat nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß als Polymeres ein Acrylharz oder Cellulosederivat, vorzugsweise Alkylcellulose, eingesetzt wird.

14. Präparat nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß Ethylcellulose und/oder ein Poly(meth)acrylat als Überzugsmaterial eingesetzt wird.

15. Präparat nach einem oder mehreren Ansprüchen 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikrotabletten in einer Kapsel vorliegen.

16. Präparat nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß in der Kapsel jeweils eine definierte Anzahl von Mikrotabletten entsprechend der individuell zu er-

reichenden Freisetzungsdauer und freizusetzenden Menge an Analgetikum enthalten ist.

17. Präparat nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Anzahl der Mikrotabletten in der Kapsel für eine 1x oder 2x Applikation pro Tag reicht.

18. Präparat nach einem Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikrotablette(n) mit Hilfe einer Dosiereinheit, vorzugsweise einem Spender, in einer abzählbaren Anzahl entsprechend der individuell zu erreichenden Freisetzungsdauer und freizusetzenden Menge an Analgetikum aus einem Mikrotablettenvorrat entnehmbar sind.

19. Präparat nach einem oder mehreren Ansprüchen 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß eine bestimmte Anzahl von Mikrotabletten entsprechend der individuell zu erreichenden Freisetzungsdauer und freizusetzenden Menge an Analgetikum mit üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen zu einer Tablette verpreßt sind.

20. Präparat nach einem oder mehreren Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Analgetikum innerhalb von 30 Minuten zu mehr als 75 % freigesetzt wird.

## Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein oral zu verabreichendes Präparat mit einer kontrollierten Freisetzung wenigstens eines Analgetikums aus Mikrotabletten mit einem Durchmesser von < 3 mm.

50

## REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00002025 00000000 Folios: 52
Fecha (AMD): 2020-01-17 16:28:43
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

53

**Patente de Invención** ☐ **Modelo de Utilidad**

| | | |
|---|---|---|
| ☐ | Nombre e identificación del solicitante | ☐ |
| ☐ | Nombre e identificación del inventor | ☐ |
| ☐ | Título o nombre de la invención | ☐ |
| ☐ | Descripción | ☐ |
| ☐ | Reivindicaciones | ☐ |
| ☐ | Resumen | ☐ |
| ☐ | Comprobante de pago | ☐ |

COMPLETA INCOMPLETA

**Diseño Industrial** ☐

| | |
|---|---|
| ☐ | Nombre e identificación del solicitante |
| ☐ | Nombre e identificación del inventor o diseñador |
| ☐ | Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse |
| ☐ | Representación gráfica |
| ☐ | Comprobante de pago |

COMPLETA INCOMPLETA

_____
FIRMA RESPONSABLE.

Fecha_____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

51
54

# INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 0-2025

Fecha: 18 de enero del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 18 de septiembre de 1998, del folio 100.684 al folio 100.245 del libro de Protocolo N° 348, obra el poder N° 18.684 conferido por GRUNENTHAL GmbH

domiciliado(a) en Aachen - Alemania

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos.

Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado_____.

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

# DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

## PRIMER EXAMEN DE FORMA

430
2000-01-18

**EXPEDIENTE 0-2025**

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

**SI [ x ]** **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

**SI [ x ]** **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

**SI [ x ]** **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000 ).

**SI [ x ]** **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

**SI [ x ]** **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

**SI [ x ]** **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

**SI [ x ]** **NO [ ]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

**OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS:**

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

**SI [ x ]** **NO [ ]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

**SI [ x ]** **NO [ ]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C.,18 de enero del 2000

**EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002**

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

formade.344

Folio 56

# DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

## PRIMER EXAMEN DE FORMA

430
2000.02.24

CONCEPTO TECNICO 349
EXPEDIENTE 00 002.025
IPC A61K 9/22

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI [X] NO [ ] Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI [X] NO [ ] Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI [-] NO [-] Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI [X] NO [ ] Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).

SI [X] NO [ ] Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [-] NO [-] Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI [X] NO [ ] CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [ ] NO [X] ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Febrero 24, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

57

54

416
2000-04-24

**EXPEDIENTE 00-002025**

**AUTO 0624**

**LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

**TENIENDO EN CUENTA:**

Que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 13 y 14 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena y los artículos 3 y 4 del Decreto 117 de 1994.

**DISPONE:**

**ARTICULO PRIMERO:** Reconocer personería al doctor Jose Antonio LLoreda, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

**ARTICULO SEGUNDO:** Enviar el extracto de publicación a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 23 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.

**CUMPLASE.**

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 07 MAR 2000.

**LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,**

**ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL**

Santafé de Bogotá D.C., 08-09-04 el extracto de esta solicitud fue publicado en el Nº 491 (de fecha 14-04-00) de la Gaceta de la Propiedad Industrial. El término hábil señalado por la ley expiró el 07-06-00 y SI___ NO X se presentaron observaciones por parte de terceros.

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia