

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 Of. 305 P O Box 94948

Tel. (571) 6162051 6162061

Fax: (571) 6161

Radicación: 00388901 00388901

Fecha (RIB): 2001-01-19 15:46:54

Trámite: 002 PATENTES D

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 34

2394/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E S D

Re Expediente No 00 088 901

Solicitud de Patente en nombre de
BIOCHEMIE GmbH

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, en la Carrera 11 A No 94-76 Of 305, obrando como apoderada de la sociedad BIOCHEMIE GmbH, solicitante de la patente de la referencia, anexo al presente memorial el siguiente documento

Copia certificada de la solicitud de Patente Numero 1988/99 presentada en Austria el día 23 de noviembre de 1999, con la debida traduccion de lo pertinente, incluyendo el capitulo reivindicatorio

A este mismo respecto, debe tenerse en cuenta que en la primera página de la copia en mencion la Oficina de Patentes correspondiente certifico la fecha de presentación de esas solicitudes, cumpliéndose de esta forma todos y cada uno de los requisitos establecidos en el inciso segundo del artículo 10 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C C 39 779 452 de usaquén
TP 68228
Cod 5376



37
34

ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT
A-1014 WIEN, KOHLMARKT 8 – 10

Gebührenfrei
gem § 14, TP 1 Abs. 3
Geb Ges. 1957 idgF

Aktenzeichen **A 1988/99**

Das Österreichische Patentamt bestätigt, dass

die Firma BIOCHEMIE GmbH
in A-6250 Kundl
(Tirol),

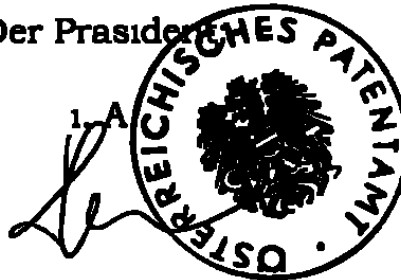
am **23 November 1999** eine Patentanmeldung betreffend

"Organische Verbindungen",

überreicht hat und dass die beigeheftete Beschreibung mit der
ursprünglichen, zugleich mit dieser Patentanmeldung überreichten
Beschreibung übereinstimmt

Österreichisches Patentamt
Wien, am 27 September 2000

Der Präsident



HRNCIR
Fachobernspektor



2. 10. 00

STERREICHISCHES PATENTAMT
Verwaltungsstellen-Direktion

329,- s 23,26 e
Kanzleigegebühr bezahlt.

Ballmann

A1988/99-1

002700

51 Int Cl

Urtext

38
35

AT PATENTSCHRIFT

11 Nr

73 Patentinhaber BIOCHEMIE GmbH, A-6250 Kundl/Tirol

54 Gegenstand Organische Verbindungen

61 Zusatz zu Patent Nr

67 Umwandlung aus GM

62 Ausscheidung aus

22 21 Angemeldet am 1999-11-23

33 32 31 Unionspriorität

42 Beginn der Patentdauer
Längste mögliche Dauer

45 Ausgegeben am

72 Erfinder

60 Abhängigkeit

56 Entgegenhaltungen, die für die Beurteilung der Patentierbarkeit in Betracht gezogen wurden



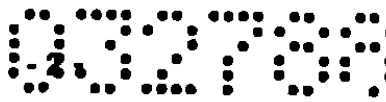
Organische Verbindungen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Beschichtung von Tablettenkernen, dadurch gekennzeichnet, daß man die Beschichtung durch Aufsprühen einer Lösung oder Suspension von Zuckern, Zuckerderivaten Zuckeralkoholen und deren Derivaten, Stärken, Starkeerzeugnissen Starkederivaten oder Stärkehydrolysaten auf die Tablettenkerne, wobei hierfür Tablettenkerne in jeder möglichen geometrischen Form eingesetzt werden können, aufbringt, und zwar in einer zur Abdeckung der Tablettenkernoberfläche ausreichenden Menge, wobei das Gewicht der aufgetragenen Menge der Beschichtung im allgemeinen nicht mehr als 20% (W/W), bevorzugt jedoch nicht mehr als 10% (W/W) des Gewichtes des zu beschichtenden Tablettenkernes beträgt sodaß in jedem Fall die geometrische Form des Tablettenkernes erhalten bleibt

Die zur Beschichtung entsprechend der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Tablettenkerne können unter Verwendung der üblichen, dem Stand der Technik entsprechenden Methoden und unter Verwendung üblicherweise eingesetzter pharmazeutischer Hilfsstoffe, z B von Bindemitteln Füllstoffen, Zerfallsbeschleunigern, Fließregulierungsmitteln, Formentrennmitteln Schmiermitteln, Netzmitteln, Konservierungsmitteln Farbstoffen, Zuckeraustauschstoffen Süßungsmitteln, Aromen usw, durch Vermischen mit Wirkstoffen, Wirkstoffgranulaten oder Wirkstoffextrudaten unter Verwendung herkömmlicher Stanz- bzw Tablettiereinrichtungen, hergestellt werden

Diese Tablettenkerne werden dann mit der erfindungsgemäßen Beschichtung durch Aufsprühen einer bevorzugt wäßrigen Suspension oder Lösung, wobei je nach Bedarf auch nicht wäßrige Lösungsmittel alleine oder in Kombination mit Wasser, sofern sie mit Wasser mischbar und zur Herstellung der Suspension bzw Lösung geeignet sind, unter Verwendung der üblichen dem Stand der Technik entsprechenden Sprühvorrichtungen beschichtet Die Zusammensetzung des erfindungsgemäßen Überzuges und der dafür benötigten Suspensionen bzw Lösungen ist durch die Abwesenheit von als Filmbildner bezeichneten Komponenten gekennzeichnet

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Überzüge eignen sich sämtliche Zucker, Zuckerderivate Zuckeralkohole und deren Derivate, z B Saccharose, Lactose oder Mannit, sämtliche Stärken Starkeerzeugnissen, Starkederivate, z B Kartoffelstärke, Stärke löslich, sowie Stärkehydrolysate, z B Dextrine, Maltodextrin, Cyclodextrine, wobei diese alleine oder in beliebiger Kombination miteinander eingesetzt werden können Zusätzlich können



Formtrennmittel, z.B. Talk, Pigmente z.B. Titanoxid, Farbstoffe, Süßstoffe, z.B. Aspartame, Aromen, Netzmittel, z.B. Texapon, Konservierungsmittel oder Aerosil enthalten sein

Die benötigten Komponenten werden in Wasser gelöst bzw. suspendiert, die Lösung bzw. Suspension wird anschließend mit Hilfe einer üblichen, dem Stand der Technik entsprechenden Sprüheinrichtung in der erforderlichen Menge auf die Tablettenkerne jeglicher geometrischen Form aufgesprüht. Die Dicke der resultierenden Beschichtung kann in beliebiger Weise gewählt werden, wobei das Gewicht der üblicherweise aufgetragenen Menge der Beschichtung nicht mehr als 20% (W/W), bevorzugt jedoch nicht mehr als 10% (W/W) des entsprechenden Tablettenkerngewichtes beträgt. Die erhaltenen Tabletten können außerdem anschließend, falls gewünscht, z.B. mit Carnaubawax poliert werden.

Eine bevorzugte Arzneiform zur oralen Anwendung eines Wirkstoffes ist eine Tablette. Um eine Verabreichung eines Wirkstoffes mit z.B. extrem bitterem Geschmack in Form einer Tablette zu ermöglichen, ist es aus Geschmacksgründen notwendig, die Tabletten mit einer magensaftlöslichen Umhüllung unter Verwendung von Filmbildnern zu versehen und damit in Form einer Filmtablette bereitzustellen.

Die Filmbildner zur Herstellung von Filmtabletten sind nun dadurch charakterisiert, daß es sich dabei um makromolekulare Hilfsstoffe (Polymere) handelt, wobei eine wesentliche Eigenschaft dieser Polymere darin liegt, daß sie nach dem Abtrocknen des Lösungsmittels eine zusammenhängende, elastische und gleichmäßige Hülle (=Film) auf den Tablettenkernen bilden. Für einen derartigen Filmüberzug ist es deshalb weiterhin charakteristisch, daß dieser Filmüberzug als zusammenhängende Schicht („Haut“) zumindest teilweise von den Tablettenkernen ablösbar ist. Diese kohäsiven Eigenschaften eines magensaftlöslichen Filmüberzuges können allerdings nur durch die Verwendung spezieller Polymere, z.B. von Cellulosederivaten erreicht werden. Durch die gezielte Auftragsmenge dieser Polymeren auf die Tablettenkerne kann außerdem die Schichtdicke dieses zusammenhängenden Überzuges und damit verbunden die Zeit, die zum Aufbrechen dieses kohäsiven Filmüberzuges in wäßrigem Medium führt, gesteuert werden. Grundsätzlich gilt dabei natürlich, je höher die Menge des filmbildenden Polymers, desto dicker der Filmüberzug, desto stärker bzw. stabiler die Filmhülle und desto langsamer die Filmauflöszeit. Diese klassischen Filmüberzüge stellen daher kurzzeitig eine erhebliche Barriere für das Eindringen von Wasser in den Tablettenkern, als Voraussetzung für den Zerfall des Tablettenkernes, dar.

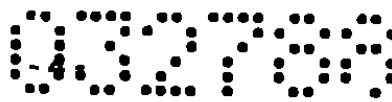
Solche mit Hilfe von Filmbildnern hergestellten Filmüberzüge können nun die Wirkstofffreisetzung aus den Wirkstoff enthaltenden Filmtabletten derart massiv negativ beeinflussen, daß eine biologische Wirksamkeit dieser oralen Darreichungsform nicht mehr gewährleistet werden kann wie für Cefuroximaxetil enthaltende Filmtabletten beschrieben ist. Derzeit wird diese Gefahr dadurch verhindert, daß diese klassischen Filmüberzüge sehr dünn aufgetragen werden. Die Steuerung diesbezüglich ist äußerst kritisch und muß durch spezielle aufwendige, aber nicht spezifische Prüfmethoden (Filmaufbruchstest) kontrolliert werden. Eine mögliche Variation der Filmdicke von Filmtablette zu Filmtablette innerhalb einer Charge kann damit allerdings nicht ausgeschlossen werden.

Mit dem vorliegenden erfindungsgemäßen Verfahren gelingt es nun, Cefuroximaxetil enthaltende Tablettenkerne ohne die Verwendung von Filmbildnern zu beschichten, wodurch eine ausreichende Geschmacksmaskierung erreicht und der negative Einfluß eines Filmüberzuges auf die Wirkstofffreisetzung vermieden werden kann. Weiters ist durch die erfindungsgemäße Beschichtung eine kontrollierte, genau eingeschränkte Auftragsmenge nicht erforderlich, da die erfindungsgemäße Beschichtung keine Barriere für das Eindringen von wäßrigen Flüssigkeiten in den Tablettenkern darstellt und somit den Zerfall des Tablettenkernes nicht beeinflußt oder verhindert.

Als Wirkstoff wird bevorzugt Cefuroximaxetil eingesetzt. Cefuroximaxetil ist der 1-Acetoxyethylester von Cefuroxim, einem bekannten und häufig für therapeutische Zwecke verwendeten Cephalosporin der zweiten Generation. Cefuroxim stellt ein sehr wertvolles Breitband-Antibiotikum dar.

Bei Anwendung der erfindungsgemäßen Beschichtung zur Geschmacksmaskierung kann zur Herstellung der Tablettenkerne der Wirkstoff Cefuroximaxetil in jeder bekannten Modifikation und Form eingesetzt werden, da in diesem Fall ein negativer Einfluß auf die Wirkstofffreisetzung nicht möglich ist. Die Herstellung von Cefuroximaxetil Tablettenkernen kann demnach wahlweise entweder mit amorphem oder kristallinem Cefuroximaxetil, aber auch mit einer nicht gelierenden Form von Cefuroximaxetil erfolgen.

Diese erfindungsgemäße Beschichtung findet im speziellen Anwendung für Cefuroximaxetil enthaltende Tablettenkerne, ist jedoch auch zur Geschmacksmaskierung in naheliegender Weise verwendbar für weitere im allgemeinen bittere Wirkstoffe aus dem Bereich der Antibiotika, im speziellen aus der Reihe der Penicilline, z.B. Amoxicillin in Hydratform oder

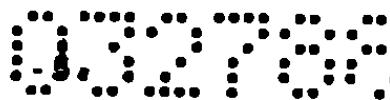


in Form von Salzen, alleine oder in Kombination mit Clavulansäure bzw deren Salzen, Penicillin V, dessen Salze und Derivate, sowie z B Oxacillin, Cloxacillin, Flucloxacillin, Dicloxacillin oder Ampicillin, einschließlich deren Salze, aus der Reihe der Cephalosporine, z B Cefaclor, Cefixim, Cefalexin, Cafradin, Cefadroxil, Cefroxadin, Cefdinir, Cefpodoximproxetil und aus der Reihe der Makrolide, z B Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin oder Roxithromycin

Desweiteren bietet sich diese Beschichtung auch zur Geschmacksmaskierung von Tablettenkernen, die andere schlecht schmeckende Wirkstoffe jeglicher Indikationsgruppen enthalten, an und ist sinngemäß daher auch für derartige Arzneiformen geeignet

Die erfindungsgemäße Beschichtung kann neben der Geschmacksmaskierung auch als Überzug für Tabletten zur Herstellung einer Trinklösung, sogenannte Dispersions- oder Losetabletten (dispersible tablets) eingesetzt werden. Derartige Tabletten sind dadurch charakterisiert, daß sie vor der Einnahme in einem Glas Wasser oder einer anderen Flüssigkeit aufgelöst werden. Um diese Art der oralen Verabreichung zu ermöglichen, müssen solche Dispersions-tabletten allerdings rasch zerfallen können. Üblicherweise handelt es sich daher bei diesen Dispersions-tabletten um reine Tablettenkerne, da auch in diesem Falle ein Filmüberzug wie bereits oben beschrieben, eine Barriere für das Eindringen von Flüssigkeit in den Tablettenkern darstellen und den Zerfall der Tablette dadurch verzögern würde. Ein weiterer Grund, weshalb solche Dispersions-tabletten üblicherweise nicht mit einem klassischen Filmüberzug versehen werden, liegt dann, daß ein solcher Filmüberzug, bedingt durch seine Charakteristik, eine zusammenhängende, hautförmige Struktur zu bilden, in der Flüssigkeit der Trinklösung in Form von zusammenhängenden Filmstücken bzw Filmschülpfen vorliegt. Dies umso mehr bei einem für einen raschen Zerfall des Tablettenkernes notwendigen raschen Aufbrechen des Filmüberzuges, was gesamthaft zu einer unansehnlichen Trinklösung und damit zu einer starken Beeinträchtigung der Compliance (=Bereitschaft des Patienten zur Einnahme) führt. Dieses ungünstige Verhalten kann nun durch die Verwendung der vorliegenden erfindungsgemäßen Beschichtung vermieden werden.

Die damit verbundene Möglichkeit, Dispersions-tabletten mit einer schützenden Beschichtung zu versehen, führt zu weiteren Vorteilen hinsichtlich Bereitstellung derartiger Arzneiformen. So kann damit zum einen die Einnahme wahlweise als Trinklösung bzw auch als ganze Tablette, d h direkt geschluckt und ohne vorherige Auflösung, erfolgen, was einen enormen Vorteil für die Patienten darstellt und somit die Compliance deutlich



begünstigt Eine direkte Einnahme von Dispersionstabletten, die üblicherweise eben als rasch zerfallende Tablettenkerne vorliegen, ist nämlich aufgrund der rauhen und porösen Oberfläche dieser Formen äußerst unangenehm und schwierig Durch das Aufbringen der erfindungsgemäßen Beschichtung kann diese Form daher in der Oberfläche geschmeidiger und damit leichter schluckbar zur Verfügung gestellt werden Außerdem kann es durch den für den raschen Zerfall notwendigen hohen Anteil an Sprengmitteln in solchen Dispersionstabletten bereits durch den Kontakt mit dem Mundspeichel zu einem partiellen Zerfall der Kerne im Mund und Rachen kommen, dies umso mehr, wenn die Einnahme gemeinsam mit einem Schluck Flüssigkeit erfolgt Auch diese ungünstige Eigenschaft - der partielle Zerfall bewirkt ein unangenehmes sandiges und pulvriges Empfinden in der Mundhöhle - kann durch Anbringen der erfindungsgemäßen Beschichtung vermieden werden

Ein weiterer Vorteil ist darin zu sehen, daß die erfindungsgemäße Beschichtung die in den Tablettenkernen verarbeiteten Wirkstoffe zusätzlich gegenüber Umgebungseinflüssen schützt Dies hat einen positiven Einfluß auf die Stabilität der Arzneiformen, was wiederum hinsichtlich Haltbarkeit und Reinheit der Produkte ein entscheidender Vorteil ist

Im allgemeinen sind solche als Dispersionstabletten verwendete Tablettenkerne außerdem an der Oberfläche mehr oder weniger staubig, da ein gewisser Abrieb z B bei der Konfektionierung und während des Transportes, nicht vermeidbar ist Weiters befindet sich natürlich in solchen Tablettenkernen an den Oberflächen auch Wirkstoff Der vorhandene Staub ist daher auf jeden Fall wirkstoffbeladen Bei der Anwendung durch den Patienten kommt dieser daher an Fingern und Händen unvermeidbar mit Wirkstoff in Kontakt und kann diesen völlig unwissentlich anderen Personen weitergeben Dies ist im Sinne der Arzneimittelsicherheit unerwünscht und speziell bei Wirkstoffen mit Allergiepotential, z B Antibiotika aus der Penicillin- und Cephalosporinreihe, gefährlich Mit der Möglichkeit, derartige Formen mit einer Beschichtung zu versehen, können diese Arzneiformen dem Anwender staubfrei zur Verfügung gestellt werden, was im Sinne der Produktsicherheit und Produktqualität einen weiteren ganz erheblichen Vorteil darstellt

Weiters findet daher die erfindungsgemäße Beschichtung im speziellen auch zur Herstellung von Dispersionstabletten, die β -Lactamantibiotika, z B Amoxicillin in Hydratform oder als Salz, alleine oder in Kombination mit Clavulansäure bzw deren Salzen, sowie z B Cefaclor, Cefixim, Cefalexin, Cefradin, Cefadroxil, Cefroxadin, Cefdinir, Cefpodoximproxetil, Cefuroximaxetil, oder z B Penicillin V, dessen Salze und Derivate, sowie Oxacillin, Cloxacillin, Flucloxacillin, Dicloxacillin einschließlich deren Salze enthalten,



Anwendung ist jedoch auch verwendbar für die Herstellung von Dispersionstabletten weiterer Wirkstoffe aus dem Bereich der Antibiotika, im speziellen aus der Reihe der Penicilline, Cephalosporine und Makrolide, z B Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin oder Roxithromycin

Desweiteren bietet sich diese Beschichtung auch zur Herstellung von Dispersionstabletten, die andere Wirkstoffe jeglicher Indikationsgruppen enthalten, an und ist sinngemäß daher auch für derartige Arzneiformen naheliegend und darauf übertragbar

In den folgenden Beispielen, die die Erfindung erläutern sollen, ohne jedoch den Umfang einzuschränken, erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden

Beispiel 1**A) Tablettenkerne hergestellt mit Cefuroximaxetilgranulat****Zusammensetzung Tablettenkern
mg / Tablette****Cefuroximaxetilgranulat entsprechend 500 mg Cefuroxim****Pearlitol SD 200 90****Avicel PH 200 30****Ac-di-Sol 150****Polyplasdone 40****Talk 14****Magnesiumstearat 8****Aerosil 200 36****Texapon 12**

Das Cefuroximaxetilgranulat wurde folgendermaßen hergestellt (Mengenangaben pro Tablette)

Cefuroximaxetil (entsprechend 500 mg Cefuroxim), 243 mg Kollidon VA64 und 6 mg Texapon werden in einer Lösung aus Aceton und Wasser unter leichtem Erwärmen gelöst. Die entstandene Lösung wird mit Hilfe eines Sprühtrockners bei einer Zulufttemperatur von 115° versprüht und dadurch in das Granulat überführt. Das Wirkstoffgranulat wird mit 110 mg Ac-di-Sol, 30 mg Aerosil 200 und 5 mg Magnesiumstearat versetzt und im Zwangsmischer gemischt. Diese Mischung wird mit Hilfe eines Kompaktors verdichtet. Das Komprimat wird aufgebrochen und über ein 0,63 mm Sieb egalisiert. Mit dem Pearlitol SD 200, Avicel PH200, Polyplasdone, Talk, Magnesiumstearat, Texapon und den restlichen 40 mg Ac-di-Sol und 6 mg Aerosil 200 versetzt und nach Mischen im Freifallmischer zu Tabletten verpresst.

B) Beschichtung**Zusammensetzung in %****Mannit 21,4****Stärke löslich 21,4****Aerosil 200 2,0****Talk 31,8****Titandioxid 21,4**

Aspartame	2,0
Wasser	q s

Mannit und Stärke löslich werden in Wasser gelöst. Die restlichen Komponenten werden in der entstandenen Lösung suspendiert. Die homogenisierte Suspension wird gleichmäßig bis zum Erreichen der erforderlichen Auftragsmenge auf die Tablettenkerne aufgesprüht.

Beispiel 2

A) Tablettenkerne wie in Beispiel 1

B) Beschichtung

Zusammensetzung in %	
Mannit	60,6
Stärke	6,1
Talk	18,2
Titandioxid	12,1
Aspartame	2,6
Texapon	0,4
Wasser	q s

Mannit und Aspartame werden in einem Teil des Wassers gelöst. In diese Lösung wird die in einem weiteren Teil Wasser gequollene Stärke eingerührt. Anschließend wird die entstandene Mischung mit den restlichen Komponenten versetzt und homogenisiert. Die entstandene Suspension wird gleichmäßig bis zum Erreichen der erforderlichen Auftragsmenge auf die Tablettenkerne aufgesprüht.

Beispiel 3

A) Tablettenkerne hergestellt unter Verwendung von amorphem Cefuroximaxetil

Zusammensetzung Tablettenkern mg / Tablette	
Cefuroximaxetil amorph	608



Microkristalline Cellulose	110
Crospovidone	60
Ac di-Sol	80
Aerosil 200	6
Talk	20
Magnesiumstearat	8
Texapon	9

Cefuroximaxetil amorph (entsprechend 500 mg Cefuroxim), Mikrokristalline Cellulose, Ac-di-Sol und 4 mg Magnesiumstearat werden gemischt und mit Hilfe eines Kompaktors verdichtet. Das Komprimat wird anschließend aufgebrochen und über ein 0,63 mm Sieb egalisiert. Das so erhaltene Material wird mit den restlichen Komponenten versetzt und nach Mischen im Freifallmischer zu Tabletten verpresst.

B) Beschichtung

Zusammensetzung in %

Mannit	33,2
Stärke	10,0
Lactose	19,9
Talk	21,2
Titandioxid	14,1
Aspartame	1,4
Texapon	0,2
Wasser	q.s.

Mannit, Lactose und Aspartame werden in einem Teil des Wassers gelöst. In diese Lösung wird die in einem weiteren Teil Wasser gequollene Stärke eingerührt. Anschließend wird die entstandene Mischung mit den restlichen Komponenten versetzt und homogenisiert. Die entstandene Suspension wird gleichmäßig bis zum Erreichen der erforderlichen Auftragsmenge auf die Tablettenkerne aufgesprüht.

Beispiel 4

A) Tablettenkerne wie in Beispiel 3

B) Beschichtung

Zusammensetzung in %

Mannit	21,8
Starke löslich	21,8
Talk	32,5
Titandioxid	21,8
Aspartame	2,1
Wasser	q s

Mannit und Stärke löslich werden in Wasser gelöst. Die restlichen Komponenten werden in der entstandenen Lösung suspendiert. Die homogenisierte Suspension wird gleichmäßig bis zum Erreichen der erforderlichen Auftragsmenge auf die Tablettenkerne aufgespritzt.

Beispiel 5

A) Tablettenkerne Amoxicillin als Dispersionstablette (Zerfall = 1,3 Minuten in Wasser/20°)

Zusammensetzung Tablettenkern mg / Tablette

Amoxicillin	1163
Crospovidon	120
Mikrokristalline Cellulose	57
Talk	30
Aerosil 200	3
Magnesiumstearat	7
Aspartam	2
Aromen	18

Amoxicillin, Mikrokristalline Cellulose und 3 mg Magnesiumstearat werden gemischt und mit Hilfe eines Kompaktors verdichtet. Das Komprimat wird anschließend aufgebrochen und über ein 0,63 mm Sieb egalisiert. Das so erhaltene Material wird nach Absieben des Anteiles unter 100 µm mit den restlichen Komponenten versetzt und nach Mischen im Freifallmischer zu Tabletten verpresst.

B) Beschichtung**Zusammensetzung in %**

Mannit	17,9
Stärke löslich	17,9
Maltodextrin	17,9
Talk	26,7
Titandioxid	17,9
Aspartame	1,7
Wasser	q s

Mannit, Maltodextrin und Stärke löslich werden in Wasser gelöst. Die restlichen Komponenten werden in der entstandenen Lösung suspendiert. Die homogenisierte Suspension wird gleichmäßig bis zum Erreichen der erforderlichen Auftragsmenge auf die Tablettenkerne aufgesprüht.

Zerfall der resultierenden beschichteten Tabletten = 1,2 Minuten (Wasser 20°)

**Patentansprüche**

- 1 Verfahren zur Beschichtung von Tablettenkernen, dadurch gekennzeichnet, daß man die Beschichtung durch Aufsprühen einer Lösung oder Suspension von Zuckern, Zuckerderivaten, Zuckeralkoholen und deren Derivaten, Stärken, Stärkeerzeugnissen, Stärkerivaten oder Stärkehydrolysaten auf die Tablettenkerne aufbringt
- 2 Verfahren nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung in einer zur Abdeckung der Tablettenkernoberfläche ausreichenden Menge aufgebracht wird
- 3 Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die aufgetragene Menge der Beschichtung nicht mehr als 20 % des Gewichtes des zu beschichtenden Tablettenkernes beträgt
- 4 Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die aufgetragene Menge der Beschichtung nicht mehr als 10 % des Gewichtes des zu beschichtenden Tablettenkernes beträgt
- 5 Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4 zur Beschichtung von Tablettenkernen, die einen Wirkstoff mit bitterem Geschmack enthalten
- 6 Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5 zur Beschichtung von Tablettenkernen, die als Wirkstoff solche aus der Reihe der Penicilline, wie Amoxicillin in Hydratform oder in Form von Salzen, alleine oder in Kombination mit Clavulansäure bzw deren Salzen, Penicillin V, dessen Salze und Derivate, wie Oxacillin, Cloxacillin, Flucloxacillin, Dicloxacillin oder Ampicillin, einschließlich deren Salze, aus der Reihe der Cephalosporine, wie Cefaclor, Cefixim, Cefalexin, Ceftadin, Cefadroxil, Cefroxadin, Cefdinir, Cefpodoximproxetil und aus der Reihe der Makrolide, wie Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin oder Roxithromycin, enthalten
- 7 Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Cefuroximaxetil enthalten ist
- 8 Tabletten, die einen Wirkstoff mit bitterem Geschmack enthalten, dadurch gekennzeichnet, daß sie mit Zucker, Zuckerderivate, Zuckeralkohole und deren Derivate, wie Saccharose, Lactose oder Mannit, sämtliche Stärken, Stärke-

erzeugnissen, Stärkederivate, wie Kartoffelstärke, Stärke löslich, sowie Stärkehydrolysate, wie Dextrine, Maltodextrin, Cyclodextrine, wobei diese alleine oder in beliebiger Kombination miteinander eingesetzt werden können, beschichtet sind

- 9 Tabletten nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff solche aus der Reihe der Penicilline, wie Amoxicillin in Hydratform oder in Form von Salzen, alleine oder in Kombination mit Clavulansäure bzw deren Salzen, Penicillin V, dessen Salze und Derivate, wie Oxacillin, Cloxacillin, Flucloxacillin, Dicloxacillin oder Ampicillin, einschließlich deren Salze, aus der Reihe der Cephalosporine, wie Cefaclor, Cefixim, Cefalexin, Cefturaxim, Cefadroxil, Cefroxacin, Cefdinir, Cefpodoximproxetil und aus der Reihe der Makrolide, wie Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin oder Roxithromycin, enthalten
- 10 Tabletten nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff Cefuroximaxetil enthalten
- 11 Tabletten nach den Ansprüchen 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß man Dispersionstabletten zur Beschichtung verwendet

**Zusammenfassung**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Beschichtung von Tablettenkernen, dadurch gekennzeichnet, daß man die Beschichtung durch Aufsprühen einer Lösung oder Suspension von Zuckern, Zuckerderivaten, Zuckeralkoholen und deren Derivaten, Stärken, Stärkeerzeugnissen, Stärkedervaten oder Stärkehydrolysaten auf die Tablettenkerne aufbringt

BIOCHEMIE GmbH

1999-11-17 SF/rb

winword/anmeld/biochem/prior/9886.doc

46
43

(Traducción del alemán)

(Escudo)

OFICINA AUSTRIACA DE PATENTES

A-1014 VIENA, KOHLMARKT 8-10

Número de expediente A 1988/99

Exento del pago de derechos conforme al
al Parágrafo 14 TP 1 Fracción 3 de la
Ley de Derechos de 1957 en la versión vigente

La Oficina Austríaca de Patentes certifica que

**la sociedad BIOCHEMIE GmbH
con domicilio en A-6250 Kundl**

(Tirol),

**presentó el 23 de noviembre de 1999 una solicitud de pa-
tente referente a**

"Compuestos orgánicos"

**y que la descripción adjunta concuerda con la descripción
presentada originalmente junto con dicha solicitud de patente**

**Oficina Austríaca de Patentes
Viena, 27 de septiembre de 2000**

El Presidente

Por orden

(Firmado)

HRNCIR

Inspector Superior

(Sello Oficina Austríaca de Patentes)

(Sello Oficina Austríaca de Patentes)

47
44

OFICINA AUSTRÍACA DE PATENTES
Dirección de Centros Administrativos
Pagados los Derechos de Cancillería por
320 00 S 23 26 E
(Firmado)

48
45

032788

A 1988/99-1

Texto original

51 Clasificación Internacional

DESCRIPCIÓN DE PATENTE AT		11 No
73	Propietario de la patente	BIOCHEMIE GmbH, A-6250 Kundl/Tirol
54	Objeto	Compuestos orgánicos
61	Suplemento de la patente No	
67	Conversión de GM	
62	Exclusión de	
22 21	Solicitud presentada el	1999-11-23
33 32 31	Prioridad de la Unión	
42	Inicio de la duración de la patente	
	Máxima duración posible	
45	Expedida el	
72	Inventores	
60	Dependencia	
56	Objeciones consideradas en la evaluación de la patentabilidad	

Compuestos orgánicos

La invención se refiere a un procedimiento para recubrir núcleos de tabletas, caracterizado porque el recubrimiento se aplica sobre los núcleos de tabletas, pudiéndose emplear como tales núcleos de tabletas de cualquier forma geométrica posible, rociando una solución o suspensión de azúcares, derivados de azúcar, alcoholes de azúcar y sus derivados, almidones, productos de almidón, derivados de almidón o hidrolizados de almidón, a saber, en una cantidad suficiente para cubrir la superficie de los núcleos de tabletas, siendo el peso de la cantidad aplicada de recubrimiento en general no mayor al 20 por ciento (P/P), pero de preferencia no mayor al 10 por ciento (P/P) del peso del núcleo de tableta por recubrir, de modo que en cualquier caso se mantenga la forma geométrica del mismo

Los núcleos de tabletas que se pueden emplear para recubrir de conformidad con la presente invención se pueden preparar con los métodos de acuerdo al estado de la técnica y utilizando los excipientes farmacéuticos normalmente utilizados, tales como aglutinantes, rellenos, aceleradores de la desintegración, acondicionadores de flujo, agentes de liberación, lubricantes, agentes humectantes, conservadores, colorantes, sustitutos de azúcar, edulcorantes, saborizantes, etc, mezclándolos con las sustancias activas, granulados de las sustancias activas o sustancias activas de extrusión, utilizando los

equipos habituales de estampado, bien, tableteado

Estos núcleos de tableta se recubren entonces con el recubrimiento de conformidad con la invención, rociando una suspensión o solución de preferencia acuosa, en donde, de ser necesario, se pueden emplear también solventes no acuosos solos o en combinación con agua, si son miscibles con ella y adecuados para la preparación de la suspensión o solución, utilizando los dispositivos de rociado habituales conforme al estado de la técnica. La composición del recubrimiento de conformidad con la invención y de las suspensiones o soluciones necesarias para el mismo, se caracteriza por la ausencia de los componentes denominados como formadores de película

Para la elaboración del recubrimiento de conformidad con la invención son adecuados todos los azúcares, derivados de azúcar, alcoholes de azúcar y sus derivados, tales como sacarosa, lactosa, o manitol, todos los almidones, productos de almidón, derivados de almidón, tales como almidón de papa, almidón soluble e hidrolizados de almidón, tales como dextrinas, maltodextrina, ciclodextrinas, en donde se pueden utilizar solos o en cualquier combinación unos con otros. Adicionalmente pueden estar contenidos agentes divisores, por ejemplo, talco, pigmentos, tales como óxido de titanio, agentes colorantes, edulcorantes, tales como aspartame, agentes saborizantes, agentes humectantes, tales como Texapon, conservadores o Aerosil

Los componentes requeridos se disuelven o suspenden

en agua, a continuación la solución o suspensión se aplica en la cantidad necesaria sobre los núcleos de tableta de cualquier forma geométrica con la ayuda de un dispositivo de rociado habitual conforme al estado de la técnica. El espesor del recubrimiento resultante se puede seleccionar de cualquier manera, siendo el peso de la cantidad de recubrimiento normalmente aplicada no mayor al 20 por ciento (P/P), pero de preferencia no mayor al 10 por ciento (P/P) del peso del correspondiente núcleo de tableta. Además, las tabletas obtenidas, si se desea, se pueden pulir a continuación, por ejemplo, con cera de carnauba.

Un medicamento preferido para la administración oral de un compuesto activo es una tableta. Con el fin de hacer posible la administración en forma de tableta de un compuesto activo, por ejemplo, de un sabor extremadamente amargo, por razones de sabor es necesario dotar las tabletas de un revestimiento soluble en los jugos gástricos, mediante la utilización de agentes formadores de película, lo cual da como resultado tabletas recubiertas con película.

Los agentes formadores de película para la preparación de tabletas recubiertas con película se caracterizan porque se trata de excipientes macromoleculares (polímeros), siendo una de las propiedades esenciales de estos polímeros el que después del secado del solvente, forman sobre los núcleos de tableta una cubierta (= película) homogénea, elástica y conti-

nua Por ello, también es característico de este tipo de revestimiento de película que el mismo, como capa continua ("piel"), se puede desprender al menos parcialmente de los núcleos de tableta Sin embargo, estas propiedades cohesivas de un recubrimiento de película soluble en los jugos gástricos sólo se pueden lograr utilizando polímeros especiales, por ejemplo, derivados de celulosa Además, mediante la cantidad de aplicación controlada de estos polímeros sobre los núcleos de tableta, se puede controlar el espesor de capa de este recubrimiento continuo y, ligado a ello, el tiempo necesario para romper este recubrimiento de película cohesivo en un medio acuoso Naturalmente, en lo anterior aplica en principio que mientras mayor la cantidad del polímero formador de película, mayor el espesor del recubrimiento de película, mayor el espesor y más estable la cubierta de película y mayor el tiempo de rompimiento de la película Así, estos recubrimientos de película clásicos constituyen a corto plazo una barrera considerable para la penetración de agua en los núcleos de tableta como condición para la desintegración de los mismos

Estos revestimientos de película preparados con la ayuda de los formadores de película pueden afectar negativamente la liberación de la sustancia activa de las tabletas revestidas que contienen la sustancia activa, de manera que ya no se puede garantizar una actividad biológica de esta forma de administración oral, como se describe para las tabletas revestidas

que contienen cefuroximaxetil. Actualmente, este riesgo se evita aplicando de manera muy delgada estos revestimientos de película clásicos. El control de lo anterior resulta extremadamente crítico y se debe realizar mediante métodos de prueba especiales y costosos, pero no específicos (ensayo del rompimiento del recubrimiento). Sin embargo, no se puede excluir una posible variación del espesor de película entre tableta revestida y tableta revestida dentro de una carga.

Con el presente procedimiento de conformidad con la invención se logran recubrir los núcleos de tableta que contienen cefuroximaxetil sin utilizar formadores de película, con lo cual se alcanza un suficiente enmascaramiento del sabor y se puede evitar la influencia negativa de un revestimiento de película sobre la liberación de la sustancia activa. Asimismo, mediante el recubrimiento de conformidad con la invención, no se requiere una cantidad de aplicación controlada, limitada de manera precisa, ya que el recubrimiento de conformidad con la invención no constituye ninguna barrera para la penetración de líquidos acuosos en los núcleos de tabletas y, así, no afecta ni evita la desintegración del núcleo de tableta.

Como compuesto activo se emplea de preferencia cefuroximaxetil. Cefuroximaxetil es el 1-acetoxietiléster de cefuroxima, una cefalosporina de la segunda generación conocida y utilizada a menudo con fines terapéuticos. Cefuroxima constituye un antibiótico de banda ancha muy valioso.

Si se utiliza el recubrimiento de conformidad con la invención para enmascarar el sabor, para la preparación de los núcleos de tableta, el compuesto activo cefuroximaxetil se puede utilizar en cualquier modificación y forma conocidas, pues en este caso no es posible una afectación negativa sobre la liberación del núcleo de tableta. La preparación de núcleos de tableta con cefuroximaxetil se puede realizar conforme a lo anterior, ya sea con cefuroximaxetil amorfo o cristalino, pero también con una forma no gelificante de cefuroximaxetil.

Este recubrimiento de conformidad con la invención encuentra aplicación, en especial, en el enmascaramiento de sabor de manera cercana para otros estímulos en general amargos, de la serie de los antibióticos, en particular de la serie de las penicilinas, por ejemplo, amoxicilina en forma de hidrato o en forma de sales, sola o en combinación con ácido clavulánico, o bien, sus sales, penicilina V, sus sales y derivados, así como, por ejemplo, oxacilina, cloxacilina, flucloxacilina, dicloxacilina o ampicilina, incluyendo sus sales de la serie de las cefalosporinas, por ejemplo, cefaclor, cefixima, cefalexina, cafradina, cefadroxil, cefroxadina, cefdinir, cefpodoximproxetil y de la serie de los macrólidos, por ejemplo, eritromicina, claritromicina, azitromicina o roxitromicina.

Asimismo, este recubrimiento se puede aplicar para el enmascaramiento de sabores de los núcleos de tableta que contengan otros compuestos activos de cualquier grupo de indicado-

res, y, por ello, también resulta conveniente para medicamentos

El recubrimiento de conformidad con la invención, además del enmascaramiento, se puede utilizar también como re-
5 vestimiento de tabletas para preparar una solución bebible, las llamadas tabletas de dispersión o solución (dispersible tablets) Este tipo de tabletas se caracterizan porque antes de su ingestión se disuelven en un vaso de agua o en otro líquido Sin embargo, para hacer posible esta forma de administración
10 oral, este tipo de tabletas se debe desintegrar rápidamente Por ello, en el caso de estas tabletas de dispersión se trata normalmente de núcleos de tableta puros, ya que también en este caso, como se describe anteriormente, un recubrimiento de película constituye una barrera para la penetración de líquido en
15 los núcleos de tableta y, de esta manera, se retrasa la desintegración de la tableta Otra razón por la que estas tabletas de dispersión no se proveen normalmente de un recubrimiento de película clásico es que, debido a sus características de formar una estructura continua en forma de piel, en el líquido de la
20 solución bebible se encuentra en forma de piezas de película continuas Lo anterior en mayor medida en el caso de un rápido rompimiento del recubrimiento de película necesario para una rápida desintegración del núcleo de tableta, lo cual produce en su totalidad una solución bebible poco vistosa y, con ello, una
25 fuerte afectación de la "conformidad" (disposición del paciente

para su ingestión) Este comportamiento desfavorable se puede evitar ahora utilizando el recubrimiento de conformidad con la invención

La posibilidad ligada a lo anterior de proveer a las
5 tabletas de dispersión de un recubrimiento protector, lleva a otras ventajas en lo que respecta a la preparación de este tipo de medicamentos Así, por un lado, la ingestión se puede realizar a elección como solución bebible o también como tableta entera, es decir, se traga directamente sin disolverse previamente,
10 te, lo cual constituye una enorme ventaja para el paciente, y con ello, favorece claramente la conformidad Una ingestión directa de las tabletas de dispersión, las cuales se encuentran normalmente como núcleos de tableta de rápida desintegración, resulta extremadamente incómoda y difícil debido a la superficie
15 burda y porosa de estas formas Mediante la aplicación del recubrimiento de conformidad con la invención, esta forma se puede suavizar en su superficie y, con ello, disponer de una manera de fácil ingestión Además, gracias a las altas proporciones de detonantes en estas tabletas de dispersión, necesarias
20 para la rápida desintegración, ya desde el contacto con la saliva, en la boca y en la garganta puede tener lugar una desintegración parcial de los núcleos, y más si la ingestión se realiza con un trago de líquido También esta característica desfavorable (la desintegración parcial produce una desagradable
25 sensación arenosa y polvosa en la cavidad bucal) se puede evi-

tar aplicando el recubrimient de c nf rmidad con la invención

Otra ventaja consiste en que el recubrimiento de conformidad con la invención protege adicionalmente los compuestos activos incorporados en los núcleos de tableta adicionalmente
5 de las influencias del entorno Lo anterior tiene una influencia positiva en la estabilidad de los medicamentos, lo cual, a su vez, resulta una ventaja decisiva en relación con la durabilidad y la pureza de los productos

En general, estos núcleos de tableta que se utilizan
10 como tabletas de dispersión son, además, más o menos pulverulentos, ya que no se puede evitar un determinado desgaste, por ejemplo, en la confección y durante el transporte Asimismo, como es natural, en la superficie de estos núcleos de tableta también se encuentra el compuesto activo Por ello, el polvo se
15 encuentra en cualquier caso cargado con compuesto activo Así, en la utilización por el paciente, aquél entra inevitablemente en contacto con dedos y manos y se puede transmitir sin saberlo a otras personas Lo anterior es indeseable en el sentido de la seguridad del medicamento y resulta peligroso en especial en el
20 caso de compuestos activos con potencial alergénico, por ejemplo, antibióticos de la serie de las penicilinas y cefalosporinas Con la posibilidad de proveer estas formas con un recubrimiento, estos medicamentos se pueden proporcionar al consumidor exentos de polv , lo cual constituye una ventaja esencial en el
25 sentido de la seguridad y la calidad del product

Por ello, el recubrimiento de conformidad con la invención también encuentra aplicación en especial en la elaboración de tabletas de dispersión que contienen antibióticos de β -lactama, por ejemplo, amoxicilina en forma de hidrato o como sal, solo o en combinación con ácido clavulánico, o bien, sus sales, así como, por ejemplo, cefaclor, cefixima, cefalexina, cefradina, cefadroxil, cefroxadina, cefdinir, cefpodoximproxetil, cefuroximaxetil, o, por ejemplo, penicilina V, sus sales y derivados, así como oxacilina, cloxacilina, flucloxacilina, dicloxacilina incluyendo sus sales, sin embargo, también se puede utilizar para la elaboración de tabletas de dispersión con otros compuestos activos del campo de los antibióticos, en especial de la serie de las penicilinas, cefalosporinas y macrólidos, por ejemplo, eritromicina, claritromicina, azitromicina o roxitromicina

Asimismo, este recubrimiento se utiliza para la elaboración de tabletas de dispersión que contienen otros compuestos activos de cualquier grupo de indicación, y, análogamente, también resulta evidente para este tipo de medicamentos y se puede transmitir en los mismos

En los siguientes ejemplos, los cuales pretenden ilustrar la invención sin limitar su alcance, los datos de temperatura se proporcionan en grados Celsius

25 Ejemplo 1

A) Núcleos de tableta preparados con granulado de cefuroxímaxetil

Composición de los núcleos de tableta, mg/tableta

Granulado de cefuroxímaxetil equivalente a 500 mg de cefuroxima

5	Pearlitol SD 200	90
	Avicel PH 200	30
	Ac-di-Sol	150
	Polyplasdone	40
	Talco	14
10	Estearato de magnesio	8
	Aerosil 200	36
	Texapon	12

El granulado de cefuroxímaxetil se preparó de la siguiente manera (cantidades por tableta)

15 Cefuroxímaxetil (equivalente a 500 mg de cefuroxima), 243 mg de Kollidon VA64 y 6 mg de Texapon se disuelven en una solución de acetona y agua bajo un calentamiento ligero. La solución que se forma se rocía con la ayuda de un secador por rociado a una temperatura de aire adicional de 115° y, de esta manera, se pasa al granulado. Al granulado de compuesto activo se agregan 110 mg de Ac-di-Sol, 30 mg de Aerosil 200 y 5 mg de estearato de magnesio y se mezclan en el mezclador de circulación forzada. Esta mezcla se compacta con la ayuda de un compactador. El comprimido se rompe y se iguala a través de un tamiz de 0.63 mm, se agregan el Pearlitol SD 200, Avicel PH200,

20

25

S7
60

Polyplasdone, talco, estearato de magnesio, Texapon y los demás 40 mg de Ac-di-Sol y 6 mg de Aerosil 200, y después de mezclar, se comprime a tabletas en el mezclador de caída libre

5 **B) Recubrimiento**

Composición en %

	Manitol	21 4
	Almidón soluble	21 4
	Aerosil 200	2 0
10	Talco	31 8
	Dióxido de titanio	21 4
	Aspartame	2 0
	Agua	cantidad suficiente

El manitol y el almidón soluble se disuelven en agua

15 Los demás componentes se suspenden en la solución que se forma
La suspensión homogeneizada se rocía uniformemente sobre los núcleos de tableta hasta alcanzar la cantidad de aplicación necesaria

20 **Ejemplo 2**

A) Núcleos de tableta como en el ejemplo 1

B) Recubrimiento

Composición en %

	Manitol	60 6
25	Almidón	6 1

	Talco	18 2
	Dióxido de titanio	12 1
	Aspartame	2 6
	Texapon	0 4
5	Agua	cantidad suficiente

El manitol y el aspartame se disuelven en una parte de agua. En esta solución se incorpora por agitación el almidón hinchado en otra parte de agua. A continuación, la mezcla obtenida se mezcla con los demás componentes y se homogeneiza. La suspensión que se forma se rocía uniformemente sobre los núcleos de tableta hasta alcanzar la cantidad de aplicación necesaria.

Ejemplo 3

15 A) Núcleos de tableta preparados utilizando cefuroxímaxetil amorfo

Composición de los núcleos de tableta, mg/tableta

	Cefuroxímaxetil amorfo	608
	Celulosa microcristalina	110
20	Crospovidone	60
	Ac-di-Sol	80
	Aerosil 200	6
	Talco	20
	Estearato de magnesio	8
25	Texapon	9

El cefuroximaxetil amorfo (equivalente a 500 mg de cefuroxima), la celulosa microcristalina, el Ac-di-Sol y los 4 mg de estearato de magnesio se mezclan y se compactan con la ayuda de un compactador. A continuación, el comprimido se rompe y se iguala a través de un tamiz de 0.63 mm. El material obtenido de esta manera se mezcla con los demás componentes y después de mezclar en el mezclador de caída libre, se comprime a tabletas.

10 B) Recubrimiento

Composición en %

	Manitol	33.2
	Almidón	10.0
	Lactosa	19.9
15	Talco	21.2
	Dióxido de titanio	14.1
	Aspartame	1.4
	Texapon	0.2
	Agua	cantidad suficiente

20 El manitol, la lactosa y el aspartame se disuelven en una parte del agua. En esta solución se incorpora por agitación el almidón hinchado en otra parte del agua. A continuación, la mezcla obtenida se mezcla con los demás componentes y se homogeneiza. La suspensión que se forma se rocía uniformemente sobre los núcleos de tableta hasta alcanzar la cantidad de apli-

25

cación necesaria

Ejemplo 4

A) Núcleos de tableta como en el ejemplo 3

5 B) Recubrimiento.

Composición en %

	Manitol	21 8
	Almidón soluble	21 8
	Talco	32 5
10	Dióxido de titanio	21 8
	Aspartame	2 1
	Agua	cantidad suficiente

El manitol y el almidón soluble se disuelven en agua
 Los demás componentes se suspenden en la solución obtenida La
 15 suspensión homogeneizada se rocía uniformemente sobre los nú-
 cleos de tableta hasta alcanzar la cantidad de aplicación nece-
 saria

Ejemplo 5

20 A) Núcleos de tableta amoxicilina como tableta de dispersión
 (desintegración = 1 3 minutos en agua/20°)

Composición de los núcleos de tableta, mg/tableta

	Amoxicilina	1163
	Crospovidone	120
25	Celulosa microcristalina	57

	Talco	30
	Aerosil 200	3
	Estearato de magnesio	7
	Aspartame	2
5	Saborizantes	18

La amoxicilina, la celulosa microcristalina y 3 mg de estearato de magnesio se mezclan y se compactan con la ayuda de un compactador. A continuación, el comprimido se rompe y se iguala a través de un tamiz de 0.63 mm. El material obtenido de esta manera, después de tamizar la porción bajo 100 µm, se mezcla con los demás componentes y después de mezclar en el mezclador de caída libre, se comprime a tabletas.

B) Recubrimiento

15	Composición en %	
	Manitol	17.9
	Almidón soluble	17.9
	Maltodextrina	17.9
	Talco	26.7
20	Dióxido de titanio	17.9
	Aspartame	1.7
	Agua	cantidad suficiente

El manitol, la maltodextrina y el almidón se disuelven en agua. Los demás componentes se suspenden en la solución obtenida. La suspensión homogeneizada se rocía uniformemente.

sobre los núcleos de tableta hasta alcanzar la cantidad de aplicación necesaria

La desintegración de las tabletas recubiertas obtenidas es de 1 2 minutos (agua 20°)

5

REIVINDICACIONES

1 Un procedimiento para recubrir núcleos de table-
ta, caracterizado porque el recubrimiento se aplica sobre los
5 núcleos de tableta mediante el rociado de una solución o sus-
pensión de azúcares, derivados de azúcar, alcoholes de azúcar y
sus derivados, almidones, productos de almidón, derivados de
almidón o hidrolizados de almidón

2 Un procedimiento de conformidad con la reivindi-
10 cación 1, caracterizado porque el recubrimiento se aplica en
una cantidad suficiente para cubrir la superficie de los nú-
cleos de tableta

3 Un procedimiento de conformidad con la reivindi-
cación 1 y 2, caracterizado porque la cantidad aplicada del re-
15 cubrimiento no es mayor al 20% del peso del núcleo de tableta
por recubrir

4 Un procedimiento de conformidad con la reivindi-
cación 1 y 2, caracterizado porque la cantidad aplicada del re-
cubrimiento no es mayor al 10% del peso del núcleo de tableta
20 por recubrir

5 Un procedimiento de conformidad con las reivin-
dicaciones 1 a 4 para recubrir núcleos de tableta, los cuales
contienen un compuesto activo de sabor amargo

6 Un procedimiento de conformidad con las reivin-
25 dicaciones 1 a 5 para recubrir núcleos de tableta, los cuales

contienen como compuesto activo aquéllos de la serie de las penicilinas, tales como amoxicilina en forma de hidrato o en forma de sales, sola o en combinación con ácido clavulánico, o bien, sus sales, penicilina V, sus sales y derivados, tales como oxacilina, cloxacilina, flucloxacilina, dicloxacilina o ampicilina, incluyendo sus sales, de la serie de las cefalosporinas, tales como cefaclor, cefixima, cefalexina, cafradina, cefadroxil, cefroxadina, cefdinir, cefpodoximproxetil y de la serie de los macrólidos, tales como eritromicina, claritromicina, azitromicina o roxitromicina

7 Un procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque como compuesto activo está contenido cefuroximaxetil

8 Tabletas que contienen un compuesto activo de sabor amargo, caracterizadas porque están recubiertas con azúcar, derivados de azúcar, alcoholes de azúcar y sus derivados, tales como sacarosa, lactosa o manitol, todos los almidones, productos de almidón, derivados de almidón, tales como almidón de papa, almidón soluble, así como hidrolizados de almidón, tales como dextrinas, maltodextrina, ciclodextrina, pudiéndose emplear de manera aislada o en cualquier combinación entre sí

9 Tabletas de conformidad con la reivindicación 8, caracterizadas porque como compuesto activo contienen aquéllos de la serie de las penicilinas, tales como amoxicilina en forma de hidrato o en forma de sales, sola o en combinación con ácido

clavulánico, o bien, sus sales, penicilina V, sus sales y derivados, tales como oxacilina, cloxacilina, flucloxacilina, dicloxacilina o ampicilina, incluyendo sus sales, de la serie de las cefalosporinas, tales como cefaclor, cefixima, cefalexina, cafradina, cefadroxil, cefroxadina, cefdinir, cefpodoximproxetil y de la serie de los macrólidos, tales como eritromicina, claritromicina, azitromicina o roxitromicina

10 10 Tabletas de conformidad con la reivindicación 8, caracterizadas porque como compuesto activo contienen cefuroxímaxetil

11 11 Tabletas de conformidad con las reivindicaciones 8 a 10, caracterizadas porque se utilizan tabletas de dispersión para recubrir

RESUMEN

La invención se refiere a un procedimiento para recu-
5 brir núcleos de tabletas, caracterizado porque el recubrimient
se aplica mediante el rociado sobre los núcleos de tableta de
una solución o suspensión de azúcares, derivados de azúcar, al-
coholes de azúcar y sus derivados, almidones, productos de al-
midón, derivados de almidón o hidrolizados de almidón

10

* * * * *



El suscrito, WILLY I DE WINTER CALLEGOS, Av Horacio 528-404, 11570 Mérida, D. F., perito traductor a los idiomas alemán-alemán, declara que la anterior es una traducción fiel y correcta del documento adjunto.

Mérida, D. F. 27 de Mayo 2000

WILLY I DE WINTER CALLEGOS

2020
Bogotá, D C

Doctora
JIMENA ESCOBAR URIBE

REFERENCIA Radicación No 00-88901
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio No 0427
Folios 001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que

- Luego de revisar el protocolo No 18 377 se encontró que en el mismo no reposa la traducción oficial del poder exigida por el artículo 280 del Código de Procedimiento Civil, razón por la cual debe allegarse con el fin de reconocer personería al abogado que presenta la solicitud
- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art 28-k, Dec 486/2000)
- El interesado debe informar la dirección del solicitante, debido a que en la solicitud no aparece la misma (Art 27-b, D 486/00)

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No 210 del 15 de enero del 2001


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

22 FEB. 2001

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____

Se recuerda al interesado que debe presentar dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y en los casos en que haya lugar la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de éste plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

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

 22/02/2007