



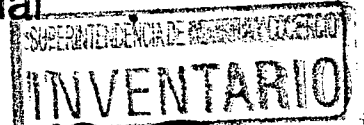
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



10-159492

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION



21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ MATRIZ DE COMPIMIDOS DE COMPRESION DIRECTA Y

RAPIDA DESINTEGRACION

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ MERCK PATENT GMBH

DOMICILIO _____ DARMSTADT, ALEMANIA

74. APODERADO _____ LUZ CLEMENCIA D EPAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____

20-01-2011

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-159492- -00000-0000

Fecha: 2010-12-20 11:53:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE

(71)

Nombre: MERCK PATENT GMBH
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Alemania.

Dirección: Frankfurter Strasse 250,
64293 Darmstadt,
Alemania

Domicilio: Darmstadt,
Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual
Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual
Número 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)

(72)

1. Daniela KLEINWAECHTER
Heinrich-Fulda-Weg 17,
64289 Darmstadt,
Alemania

2. Guenter MODELMOG
Hebbelstrasse 10,
64354 Reinheim,
Alemania

3. Roberto OGNIBENE
Troyesstrasse 6,
64297 Darmstadt,
Alemania

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/003677 Fecha: 25 de mayo de 2009
Publicación Internacional No. WO 2009/152922 A1 Fecha: 23 de diciembre de 2009

6

Título (54)

MATRIZ DE COMPRIMIDOS DE COMPRESIÓN DIRECTA Y RÁPIDA
DESINTEGRACIÓN

7

Clasificación Internacional (51) A61K 009/020

8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
		<u>EP</u> <u>EP</u>	<u>20 de junio de 2008</u> <u>11 de agosto de 2008</u>	<u>08011238.6</u> <u>08014287.0</u>

9

Comprobante de pago No.: 10-104,290 Fecha: 7 de diciembre de 2010
Comprobante de pago No.: 10-104,316 Fecha: 7 de diciembre de 2010
Comprobante de pago No.: 10-106,130 Fecha: 13 de diciembre de 2010
Comprobante de pago No.: 10-106,152 Fecha: 13 de diciembre de 2010

10

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.oo.

☒

Comprobante de pago por 4 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$104.000.oo.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐

Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12x12

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA :

Luz Clemencia de Páez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/152922 A1

Descripción:

Páginas 16 en el idioma original

Páginas 24 en español

Reivindicaciones: Número (s) 14

Figuras: Número (s) 1

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

005

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

MERCK PATENT GMBH

domiciliado (s) en/of Frankfurter Strasse 250, 64293

Darmstadt, República Federal de Alemania

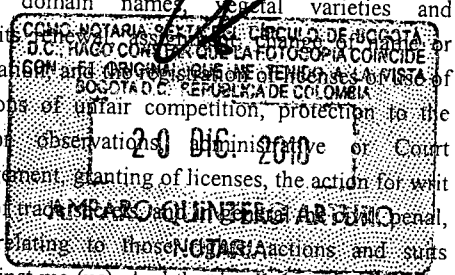
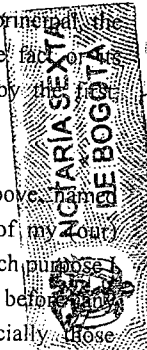
Hereby ratify the patent applications numbers 05.099.907 and 05.105.366 filed by Emilio Ferrero on October 3 and 14, 2005, respectively, and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before those authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, special varieties and denominations of origin; its cancellation, voluntary or involuntary, or domicile, voluntary cancellation, or the registration of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trademarks, and administrative suits relating to those actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters

9266
0105

estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case; desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in _____
por/by _____

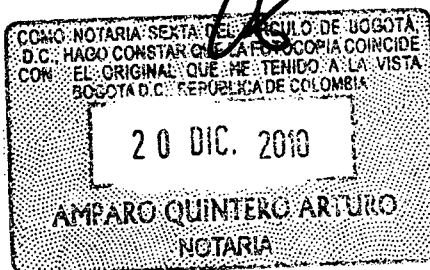
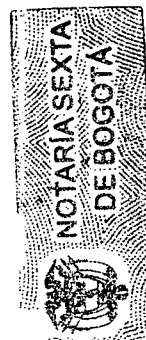
Firma

Signature

Merck Patent GmbH
i.V. i.V.


Dr. Eiermann


Dr. Lang



69

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de Dr. Volker Eiermann y Dr. Ulrich Lang es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de Representantes de la compañía MERCK PATENT GMBH

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de la República Federal de Alemania

que la dirección de dicha compañía es Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, República Federal de Alemania

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Darmstadt

El 14 noviembre 2005

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of Dr. Volker Eiermann and Dr. Ulrich Lang is authentic, that the signatory currently acts in the position of Representatives of the company MERCK PATENT GMBH

a company currently existing and organized under the laws of Germany

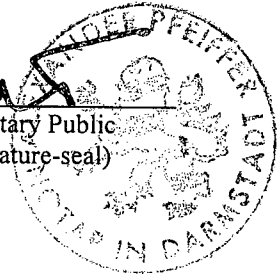
that the address is Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Germany

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in Darmstadt

On 14 NOV. 2005


El Notario Público (Firma-sello) - The Notary Public (Signature-seal)


APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:	
This public document	
2. has been signed by	
3. acting in the capacity of	
4. bears the seal/stamp of	
Certified	
5. at	6. the
7. by	
8. No.	
9. Seal/stamp	10. Signature
.....	

COMO NOTARIA SE HA VERIFICADO QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

20 DIC 2005

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

I hereby certify, that the above are the true signatures, subscribed today at
Frankfurter Straße 250 in Darmstadt in my presence, of

1) Mr. Dr. Volker Eiermann

2) Mr. Dr. Ulrich Lang

business address: D-64293 Darmstadt, Frankfurter Straße 250,
both identified by German identity card.

The notary public asked the appeared whether he or any member of his
firm hat acted in the matter which is the subject of this instrument, except in
a notarial matter. The appeared denied.

Darmstadt, the 14th day of November 2005



Alexander Pfeiffer
Pfeiffer -
notary Public

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von *Alexander Pfeiffer*

3. in seiner Eigenschaft als Notar

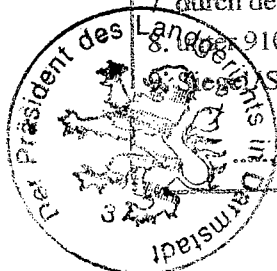
4. sie ist versehen mit dem ~~Siegel~~ Stempel des Notars
Alexander Pfeiffer in Darmstadt

Bestätigt *19 6. Nov. 2005*

5. in Darmstadt

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

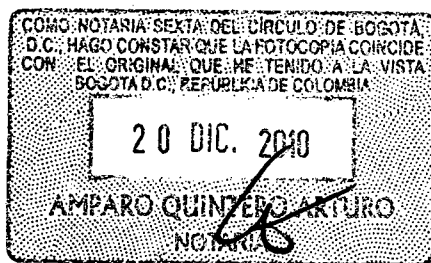
8. Lager 910 E 2/1 - *19.30.105*



Arturo Quintero
Vortretung
COMO NOTARIA SE FUE EL CÍRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LAS COPIAS ACCESIBLES
CON EL ORIGINAL QUE ME TENGO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
Schichtor
20 de Septiembre
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

mandantes, meados custodios, concecion de notorias, la tutela, la
protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles,
penales, administrativos o contencioso...administrativos relacionados con

mandantes, the protection of trade secrets, and in general the civil, pena
and administrative suits relating to those rights, actions and sui
instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matte



g

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 03.12/05 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante resolución 2879 de 1999 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de Representación y Poder escrito en inglés y español, por el cual **MERCK PATENT GMBH**, domiciliada en Frankfurter Strasse 250,64293, Darmstadt, República Federal de Alemania, ratifica las solicitudes de patente números 05.099.907 y 05.105.366 presentadas por Emilio FERRERO los días 3 y 14 de octubre, respectivamente, de 2005, y otorga poder a **EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ y GERMÁN CAVELIER**.

Merck Patent GmbH

i.V.
(Firma ilegible)
Dr. Eiermann

i.V.
(Firma ilegible)
Dr. Lang

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) otorgada en inglés y español con respecto a autenticidad de las firmas del Dr. Volker Eiermann y del Dr. Ulrich Lang y la existencia legal de MERCK PATENT GMBH.

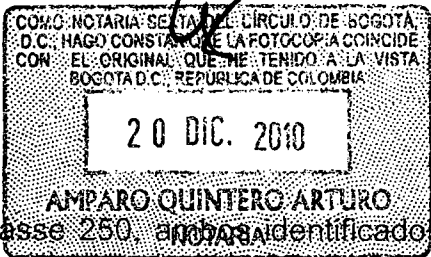
Dado en Darmstadt el 14 de noviembre de 2005

Expediente No. 580/2005

Por el presente certifico que las anteriores son las firmas genuinas, otorgadas hoy en Frankfurter Strasse 250, Darmstadt, en presencia por

- 1. Sr. **Dr. Volker Eiermann**
- 2. Sr. **Dr. Ulrich Lang**

Dirección comercial: D-64293 Darmstadt, Frankfurter Strasse 250, ambos identificados con tarjeta de identidad de Alemania.



10

El notario público preguntó a cada uno de los comparecientes si él o algún miembro de su firma había actuado en el asunto objeto de este instrumento de alguna forma diferente a un asunto notarial. Los comparecientes respondieron que no.

Darmstadt, 14 de noviembre de 2005

(Firma ilegible)

(Sello del Sr. ALEXANDER PFEIFFER, Pfeiffer

NOTARIO DE DARMSTADT

Notario público

Apostilla otorgada en la República Federal de Alemania el 16 de noviembre de 2005 bajo el No. 910 E 2/1 – 1930/05.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

COLO 09266-841-011-8

WPCL 9266 - ID 405

DIC 07/05

Maria E. Martelo
TRADUCCION No.: 03
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

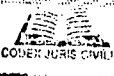
RECEIVED
NOV 15 5 15 PM '05
RECEIVED
NOV 16 10 55 AM '05

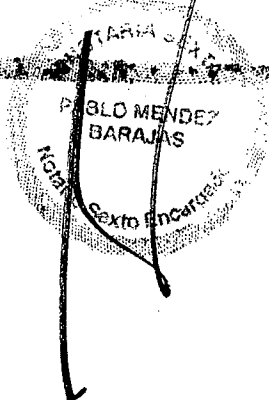
RECEIVED
NOV 16 10 55 AM '05
RECEIVED
NOV 16 10 55 AM '05

COMO NOTARIA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
20 DIC. 2005
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE Maria Elvira Martelo

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA, 12 DIC 2005

 CODEN JURIS CIVILE


PABLO MENDEZ BARAJAS
Notario Sexto Encargado

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 DIC 12 P 12:45


JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

396378
Maria Elvira Martelo
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

20 DIC. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA 

10

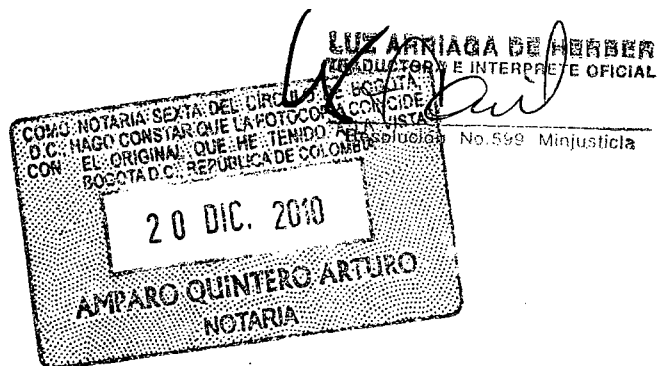
TRADUCCION OFICIAL No. 11059

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de la legalización y apostilla en alemán que se encuentran a continuación de un documento de ratificación, representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual MERCK PATENT GMBH, domiciliada en Frankfurter Strasse 250, 64293, Darmstad, República Federal de Alemania, ratifica las solicitudes de patentes No. 05.099.907 y 05.105.366 presentadas por Emilio Ferrero el 3 y 14 de octubre 2005, respectivamente, y nombra como sus representantes a EMILIO FERRERO tpa 31929, GONZALO PERDOMO tpa 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa 832, domiciliados en la Carrera 4. No. 72-35, Bogotá. Dado y firmado por los señores Dr. Eiermann y Dr. Lang, representantes legales de dicha firma. Hay dos firmas ilegible de los mencionados señores.

Sigue certificación notarial en español e inglés de las firmas de los señores Dr. Eiermann y Dr. Lang, como representantes legales de MERCK PATENT GMBH, domiciliada en Frankfurter Strasse 250, 64293, Darmstad, y de la existencia de la sociedad, por el notario de Darmstadt, Alexander Pfeiffer, el 14 de noviembre de 2005.- Fdo.: firma ilegible.- (sello redondo en tinta) Alexander Pfeiffer – notario de Darmstadt.

Sigue certificación solamente en inglés de las firmas de los señores Dr. Eiermann y Dr. Lang, como representantes legales de MERCK PATENT GMBH, por el notario de Darmstadt, Alexander Pfeiffer, el 14 de noviembre de 2005.- Fdo.: firma ilegible.- (sello redondo en tinta) Alexander Pfeiffer – notario de Darmstadt, bajo el No. 580/2005, del 14 de noviembre de 2005.



11
x21

APOSTILLE
(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)

- 1. País: República Federal de Alemania
- Este documento público
- 2. Ha sido firmado por Alexander Pfeiffer
- 3. Actuando en calidad de notario
- 4. Lleva el sello oficial del notario de Darmstadt, Alexander Pfeiffer

Certificado

- 5. en Darmstadt
- 6. el 16 de noviembre de 2005
- 7. por el Presidente del Tribunal Regional
- 8. bajo el No 910 E 2/1 1930/05
- 9. Sello
- 10. Firma
- (sello redondo No.3, en tinta – Fdo.: ilegible
- El Presidente del Tribunal Regional Schichor
- de Darmstadt) Vicepresidente

COPIA DE LA APOSTILLA
16 NOV 2005
100 DEC 15 10 300
NOTA DE LA APOSTILLA
16 NOV 2005

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

Bogotá, 9 de diciembre de 2005
C. 2013

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

20 DIC. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

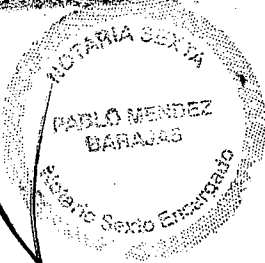
Luz Prieta de Herber

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL(LOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 13 DIC 2005

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 DEC 13 P 2:00

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

32063-

Luz Prieta de Herber

SI LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
20 DIC. 2010
AMPARO QUINTERO ARTES
NOTARIA

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **MERCK PATENT GMBH**

Poder conferido el : 14/11/2005

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

Emilio Ferrero
EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

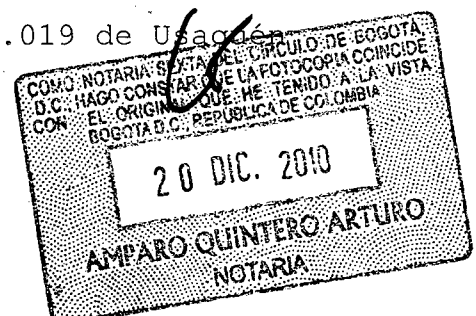
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:

Luz Clemencia de Paez
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C.

Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.

Compareció(eron)

22 OCT 2009

Guillermo Perro
Williamson
Luz Clemencia Suarez
de paz

Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.

C.C. 438.019 T P 31.924

C.C. 35.456.344 T P 23.555

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Suarez
Luz Clemencia Suarez



COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

20 DIC. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
23. Dezember 2009 (23.12.2009)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/152922 A1

PCT

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 9/20 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2009/003677

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. Mai 2009 (25.05.2009)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
08011238.6 20. Juni 2008 (20.06.2008) EP
08014287.0 11. August 2008 (11.08.2008) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KLEINWAECHTER, Daniela** [DE/DE]; Heinrich-Fulda-Weg 17, 64289 Darmstadt (DE). **MODDELMOG, Guenter** [DE/DE]; Hebbelstrasse 10, 64354 Reinheim (DE). **OGNIBENE, Roberto** [IT/DE]; Troyesstrasse 6, 64297 Darmstadt (DE).

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

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

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

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)



WO 2009/152922 A1

(54) Title: DIRECTLY INJECTION MOLDABLE AND RAPIDLY DISINTEGRATING TABLET MATRIX

(54) Bezeichnung: DIREKT VERPRESSBARE UND SCHNELL ZERFALLENDE TABLETTENMATIRX

(57) Abstract: The object of the present invention is a new matrix, which can be injection-molded directly, for the production of tablets, which disintegrate quickly in the presence of moisture, especially in the mouth.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine neue direkt verpressbare Matrix zur Herstellung von in Gegenwart von Feuchtigkeit, insbesondere im Mund, schnell zerfallenden Tabletten.

M

Direkt verpressbare und schnell zerfallende Tablettenmatrix

5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine neue direkt verpressbare Matrix zur Herstellung von in Gegenwart von Feuchtigkeit schnell zerfallenden Tabletten.

Stand der Technik

10 Zur schnellen Wirkstofffreisetzung aus festen oralen Arzneiformulierungen, insbesondere aus Tabletten, bedarf es einer sehr schnell zerfallenden, angenehm schmeckenden und einfach zu verarbeitender Tablettenmatrix. Gleichzeitig muss diese Matrix durch Kompression genügend harte Tabletten mit geringem Abrieb liefern, um sie nach ihrer Herstellung für die
15 Weiterverarbeitung, wie z.B. zur Abpackung und für den Patienten gut handhabbar zu machen.

20 Mannit bietet sich als Grundlage für solch eine Matrix an, da es nach geeigneter Vorbehandlung gut komprimierbar, eine gute Lagerstabilität aufweist, mit fast allen Wirkstoffen kompatibel ist und gleichzeitig angenehm süß schmeckt.

25 Die zur Zeit auf dem Markt befindlichen Mannitzubereitungen für diesen Einsatzzweck sind jedoch entweder sehr komplex aufgebaut und/oder in ihren galenischen Eigenschaften unzureichend.

Aufgabenstellung

30 Zwei gegenläufige Anforderungen an solch eine Tablettenmatrix, und zwar hohe Tablettenhärten bei gleichzeitig sehr schnellem Zerfall und Freisetzung der Wirkstoffe, sind in einer solchen geeigneten Zubereitung zu vereinigen. Weiterhin sollte sich die Matrix in der industriellen Tablettenherstellung sehr einfach verarbeiten lassen, so dass sie sich mit den übrigen
35 Tablettenkomponenten ohne Granulierungsschritte direkt verpressen lässt.

Lösung der Aufgabe

Durch Versuche wurde nun gefunden, dass sich durch die Bereitstellung einer Co-Mischung eines speziellen Mannitpulvers mit quervernetzter Natriumcarboxymethylcellulose eine Tablettenmatrix mit einer speziellen Kornstruktur und großer BET-Oberfläche zur Herstellung schnell zerfallender Tabletten in einem Direkttablettierungsprozess erhalten werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit eine Co-Mischung zur Herstellung schnell zerfallender Tabletten in einem Direkttablettierungsprozess, bestehend aus 90 bis 98 Gewichtsteilen, besonders bevorzugt 95 Gewichtsteilen, eines gesprühten Mannits und 10 bis 2 Gewichtsteilen, besonders bevorzugt 5 Gewichtsteilen, einer quervernetzten Natriumcarboxymethylcellulose, welche dadurch charakterisiert ist, dass sie eine BET-Oberfläche größer als $1,5 \text{ m}^2/\text{g}$ aufweist. Als besonders vorteilhaft hat es sich erwiesen, wenn Mischungen verwendet werden, deren BET-Oberfläche im Bereich von $1,9$ bis $4,0 \text{ m}^2/\text{g}$ liegt, insbesondere im Bereich von $1,9$ bis $2,6 \text{ m}^2/\text{g}$. Als ganz besonders vorteilhaft hat es sich erwiesen, wenn entsprechende Mischungen zur Herstellung von Tabletten eingesetzt werden, die gleichzeitig eine Schüttdichte im Bereich von $0,45$ bis $0,60 \text{ g/ml}$, einer Stampfdichte im Bereich von $0,60$ bis $0,75 \text{ g/ml}$, sowie einen Fließneigungswinkel im Bereich von 30 bis 38° aufweisen.

In solchen erfindungsgemäßen Co-Mischungen können die Partikel mittlere Partikeldurchmesser (Laserbestimmung) im Bereich zwischen 60 und $200 \mu\text{m}$, bevorzugt im Bereich von $64 - 114 \mu\text{m}$ aufweisen. Vorzugsweise besitzt die einzusetzende Mischung einen Wassergehalt $<1 \text{ Gew.}\%$.

Co-Mischungen, welche diese Eigenschaften aufweisen, sind in einfacher Weise zu Tabletten verpressbar. Nach Kompression bei einer Preßkraft von 20 kN können Tabletten mit Härten von $>250 \text{ N}$ erhalten werden, welche eine Friabilität $\leq 0,14\%$ und eine Zerfallszeit ≤ 70 Sekunden besitzen.

16

- 3 -

Insbesondere sind die erfindungsgemäßen Co-Mischungen geeignet zur Verwendung als Trägermaterial für Wirkstoff- und/oder aromastoffhaltige Tablettenformulierungen, welche die genannten vorteilhaften Eigenschaften aufweisen, sowie aus diesem Trägermaterial hergestellte Tabletten oder andere pharmazeutische Formulierungen mit oder ohne Wirkstoff.

Aufgrund ihrer vorteilhaften Eigenschaften sind die erfindungsgemäßen Trägermaterialien besonders zur Verwendung für die Herstellung von Tablettenformulierungen geeignet, welche Wirkstoffe und Aromastoffe enthalten. Diese können insbesondere sein:

- Substanzen aus dem Bereich Nahrungsergänzung wie z.B. Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente, funktionelle Lebensmittelbestandteile z.B. Pflanzenbestandteile und Pflanzenextrakte
- Substanzen aus dem Bereich synthetische und natürliche Farbstoffe, natürliche und naturidentische Aromastoffe und andere geschmacksgebende Substanzen wie z.B. Süßstoffe (Aspartam, Sachcharin, Acesulfam K, Neohesperidin DC, Sucralose; Thaumatin, Steviosid), Fruchtaromen, Pfefferminzaromen oder Menthol, Fuchtsäuren, wie Citronensäure und Weinsäure, geschmacksgebende Pflanzenauszüge, etc.
- Substanzen mit pharmakologischer Wirkung wie z.B. Antacida, Antiinfektiva, welche auch zur lokalen Wirkung im Mund- und Rachenraum eingesetzt werden,
- Analgetika einschl. Opioide, Antiallergika, Antiemetika, Antidiarrhoika, etc.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Durch Kombination (Mischung) eines gesprühten Mannits (Parteck M, Merck KGaA) mit einem sogenannten Supersprengmittel z.B. Na-CMC quervernetzt (Ac-Di-Sol, FMC BioPolymer) läßt sich eine direkt verpressbare Tablettenmatrix erhalten, die über einen sehr weiten Härtebereichreich

17

konstant niedrige Zerfallseigenschaften zeigt. Diese sehr niedrigen
Zerfallszeiten sind über einen deutlich weiteren Härtebereich aufrecht zu
erhalten als dies mit co-gesprühten Mannit-Sprengmittel-Kombinationen (z.B.
Ludiflash; BASF) oder durch Abmischungen mit anderen im Handel
erhältlichen direkt verpressbaren Mannittypen (DC-Mannit) mit
quervernetztem Na-CMC der Fall ist. Überraschend ist zudem, dass durch
den Mischungsvorgang trotz der erheblichen mechanischen Belastung die
Direktverpressungseigenschaften (DC-Eigenschaften) des Mannits nicht
leiden.

Mit dem erhaltenen Material kann der Weiterverarbeiter daher durch
einfaches Abmischen mit seinen Rezepturbestandteilen und nachfolgende
Direktverpressung auf einfachem Wege sehr schnell zerfallende Tabletten,
z.B. ODT (orally dispersible tablet), erhalten. Dieser sehr schnelle Zerfall ist
eine wesentliche Voraussetzung für eine schnelle Wirkstofffreisetzung,
verbunden mit einer schnellen Resorption des APIs, beispielsweise bereits
im Mund und Rachenraum.

Eine Abmischung (z.B. im Schnecken-Kegel-Mischer) einer Kombination,
bestehend aus 90-98 Gew.-Teilen Parteck M (bevorzugt Parteck M200) mit
10-2 Gew.-Teilen eines Supersprengmittels, bevorzugt mit quervernetztem
Na-CMC z.B. Ac-Di-Sol erfüllt in hervorragender Weise diese
Anforderungen. Die besten Ergebnisse hinsichtlich des Härte/Zerfallszeit-
Verhältnisses werden mit einer Kombination, bestehend aus 95% Parteck
M200 und 5% Ac-Di-Sol Typ SD-711; FMC BioPolymer, erhalten

Die Herstellung des erfindungsgemäß einsetzbaren pulverförmigen Mannits
kann nach einem aus der Patentschrift EP 0 896 528 B1 bekannten
Verfahren erfolgen. Bevorzugt erfolgt die Herstellung durch ein
entsprechendes Sprühtrocknungsverfahren. Sie kann aber auch durch
Wirbelschichtgranulation erfolgen. Die Durchführung des Verfahrens erfolgt
an sich, indem

a) eine wässrige Mannitlösung hergestellt wird, die evtl. ein weiteres Polyol
in einer geringen Menge enthalten kann, gegebenenfalls in einer Menge
von bis zu 2 Gew.-% bezogen auf die Gesamtmenge an Mannit und
weiterem Polyol, und

- 18
- b1) Versprühen der erhaltenen Lösung in einem Luftstrom mit einer Temperatur zwischen 120 und 300 °C, wobei das Wasser der Lösung verdampft wird, oder
- 5 b2) Verwirbeln der erhaltenen Lösung in einem Luftstrom mit einer Temperatur zwischen 40 und 150 °C, wobei das Wasser der Lösung verdampft wird.

Die Versprühung wird durch Zerstäuben mittels Düsen, vorzugsweise mittels eines Zentrifugalzerstäubers, in einen auf eine Temperatur von 120 bis 300° C, vorzugsweise 140 bis 190 ° C erwärmten, trockenen, zentrifugal eingebiasenen Luftstrom durchgeführt. Die Menge der zugeführten Polyollösung und der eingebiasenen Heißluft wird so aufeinander abgestimmt, dass das Polyol bis auf einen Wassergehalt von etwa 0,3 bis etwa 1 Gew.-% getrocknet wird. Auf jeden Fall sollte der Wassergehalt unterhalb 1 Gew.-% liegen.

10

15

Die Polyolagglomerate, die durch Entwässerung der Polyollösungströpfchen erhalten werden, werden bei der Sprühtrocknung auf eine Temperatur von etwa 50 bis etwa 70 ° C erwärmt, während sich die eingebiasene Luft auf ungefähr die gleiche Temperatur abkühlt. Die so hergestellte Mannitqualität wird in Behältern gesammelt und ist nach dem Abkühlen direkt zur Herstellung von Tabletten bzw. Komprimaten geeignet.

20

Es ist aber auch möglich, die Herstellung des erfindungsgemäß einsetzbaren Mannits in einer Anlage mit Wirbelbett zur Nachtrocknung des sprühgetrockneten Materials gegebenenfalls mit Pulverrückführung in einer kontinuierlicher Fahrweise durchzuführen. Entsprechende Anlagen sind dem Fachmann bekannt, wie z. B. aus den Patentschriften EP 1 453 781 B1 und EP 1 319 644 B1 bzw. aus WO 00/76650 A1. Solche Anlagen erlauben es dem Fachmann durch gezielte Einstellung des Pulverbettes, des Gasstroms, der Temperaturführung und gegebenenfalls zusätzliches Aufsprühen von zusätzlicher Ausgangslösung, sowie einer gesteuerten Produktrückführung von feinem Material, die gewünschte Korngröße des Granulats einzustellen. Einfachere Anlagen finden sich in den Patentschriften EP 0738 252 B1 oder EP 0904059 B1.

25

30

35

- Das so erhaltene Mannit weist neben einer filamentösen Mikrostruktur eine sehr große Oberfläche auf. Das gewünschte Korngrößenspektrum der in dem hergestellten Pulver enthaltenen Partikel lässt sich gezielt durch die Wahl der Betriebsparameter der Sprühtrocknungsanlage bzw.
- 5 Wirbelschichtgranulationsanlage einstellen. Es ist aber auch möglich, durch Sieben Über- und Unterkorn abzutrennen und so die mittleren Partikeldurchmesser des Mannitpulvers im Bereich von 60 bis 200 μm , bevorzugt im Bereich von 64 bis 114 μm einzustellen. Entsprechende Methoden zum Sieben unter milden Bedingungen sind dem Fachmann
- 10 bekannt. Im Handel sind entsprechende Produkte unter dem Markennamen Parteck M, z. B. Parteck M 200 erhältlich.
- Wie oben bereits gesagt, wurde durch Versuche gefunden, dass eine Co-Mischung, bestehend aus einem Mannit der beschriebenen Qualität und
- 15 einem sogenannten Supersprengmittel in einem bestimmten Mischungsverhältnis bezogen auf das Gewicht, ein Trägermaterial für die Herstellung von Tabletten zubereitet werden kann, dass bereits beim Verpressen mit relativ geringer Preßkraft Tabletten mit vergleichsweise hohen Tablettenhärten liefert, welche jedoch in Gegenwart von Feuchtigkeit
- 20 in relativ kurzer Zeit zerfallen.
- Als geeignetes Supersprengmittel hat sich in diesem Zusammenhang im Handel erhältliche quervernetzte Na-CMC erwiesen, welche im Handel unter verschiedenen Handelsnamen erhältlich ist und ebenfalls geringe mittlere
- 25 Partikeldurchmesser bei gleichzeitig ausreichend großer Oberfläche aufweist. Bevorzugt wird quervernetzte Na-CMC mit mittlerem Partikeldurchmesser im Bereich von 10 bis 100 μm , bevorzugt im Bereich von 20 bis 50 μm , eingesetzt.
- 30 Durch Vergleichsversuche wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Produkte, bestehend aus einer Mischung von 90-98 Teilen Parteck M mit 10 bis 2 Teilen eines Supersprengmittels, bevorzugt mit quervernetztem Na-CMC, z.B. Ac-Di-Sol, im Vergleich zu den bekannten gesprühten Mannitypen ohne Zusatz von quervernetzter Na-CMC als Trägermaterial,
- 35 insbesondere im Bereich höherer Preßkräfte, verbesserte Tablettenhärten zeigen, d.h. dass sie vor allem keine Neigung zum „Deckeln“ zeigen. Zudem sind die Zerfallszeiten der erfindungsgemäßen Produkte deutlich geringer als

die unter Verwendung von gesprühten Mannittypen ohne Zusatz von quervernetzter Na-CMC als Trägermaterial erhaltenen Tabletten.

- 5 Ein co-gesprühtes Produkt, enthaltend 95 Teile Mannit und 5 Teile quervernetzter Na-CMC weist zwar, verglichen mit den erfindungsgemäßen Produkten, ähnliche Tablettenhärten (und zeigt auch keine „Deckelneigung“) auf, besitzt dabei jedoch deutlich höhere Zerfallszeiten. Dieses Vergleichsmaterial wird nach dem beschriebenen Verfahren hergestellt, indem abweichend die quervernetzte Na-CMC in der zu sprühenden
- 10 Mannitlösung entsprechend dem Verhältnis Mannit zu quervernetztes Na-CMC 95 : 5 (als Trockensubstanzen) verteilt und unter laufender Agitation zusammen unter den beschriebenen Bedingungen durch Sprühtrocknung oder Wirbelschichtgranulation co-gesprüht wird.“
- 15 Es wurde auch gefunden, dass die Zerfallszeiten von Tabletten aus erfindungsgemäßen Co-Mischungen im Vergleich zu Tabletten, welche erhalten werden aus handelsüblichen Produkten, über einen weiteren Härtebereich hinaus niedrig sind. Daher ist das erfindungsgemäße Material besonders gut zur Formulierung von pharmazeutischen
- 20 Zusammensetzungen in Direkttablettierungsprozessen geeignet, und zwar insbesondere auch für die Herstellung von in der Mundhöhle schnell Wirkstoff-freisetzende Tabletten.
- 25 Weiterhin lassen sich durch Verwendung der erfindungsgemäßen Co-Mischung über einen größeren Tablettenhärtebereich verhältnismäßig schnell zerfallende Tabletten erhalten im Vergleich zu Tabletten, hergestellt mit dem für ODT Formulierungen im Handel beworbenen, co-gesprühten Mannit/Crospovidone/Polyvinylacetat/Povidone (Ludiflash). Außerdem lassen sich, wie bereits erwähnt, bei Anwendung vergleichbarer Preßkräfte
- 30 mit den erfindungsgemäßen Mischungen höhere Tablettenhärten erzielen. Dieses ist für den Galeniker für die Formulierung schlecht komprimierbarer Wirkstoffe von besonderem Vorteil und ermöglicht ihm eine leichtere Durchführung der Tablettierung.
- 35 Aber auch Pearlitol 200 SD, welches ebenfalls ein gesprühtes Mannit ist, zeigt nach Abmischung mit AcDiSol im Vergleich zu der erfindungsgemäßen

Co-Mischung ein schlechteres Tablettierverhalten, ebenso wie andere direkt verpressbare Mannit-Typen auf kristalliner bzw. granulierter Basis, die sich durch noch schlechtere Bindungseigenschaften, insbesondere hohe Friabilitäten, auszeichnen.

5

Die Ergebnisse der durchgeführten, erfindungsgemäßen Tablettierversuche und der Vergleichsbeispiele sind in Fig. 1 graphisch dargestellt, wobei die Zerfallszeit der hergestellten Tabletten gegen die erhaltenen Tablettenhärten aufgetragen sind.

10

In vorteilhafter Weise können bei Verwendung der erfindungsgemäßen Co-Mischungen als Matrix zur Tablettenherstellung bei vergleichbaren Preßkräften härtere Tabletten erhalten werden im Vergleich zur Verwendung von Trägermaterialien, welche dem Fachmann aus der Literatur und dem

15

Handel bekannt sind.

Weiterhin wurde gefunden, dass durch Verwendung des erfindungsgemäßen Materials bereits sehr gute Bindungseigenschaften erhalten werden, wenn zur möglichststen Schonung der Tablettierwerkzeuge und Tablettiermaschinen in einem bevorzugten niedrigen Preßkraftbereich von bis 20 kN tablettiert wird. Außerdem zeigen die erhaltenen Tabletten eine sehr gute mechanische Stabilität, gemessen als Friabilität mit deutlich <1%, auf, wodurch eine sichere Handhabung der Preßlinge gewährleistet ist.

20

Die vorliegende Beschreibung ermöglicht es dem Fachmann, die Erfindung umfassend anzuwenden. Auch ohne weitere Ausführungen wird daher davon ausgegangen, dass ein Fachmann die obige Beschreibung im weitesten Umfang nutzen kann.

25

Bei etwaigen Unklarheiten versteht es sich von selbst, die zitierten Veröffentlichungen und Patentliteratur heranzuziehen. Dementsprechend gelten diese Dokumente als Teil der Offenbarung der vorliegenden Beschreibung.

30

Zum besseren Verständnis und zur Verdeutlichung der Erfindung werden im folgenden zwei Beispiele gegeben, die im Rahmen des Schutzbereichs der vorliegenden Erfindung liegen. Diese Beispiele dienen auch zur

35

Veranschaulichung möglicher Varianten. Aufgrund der allgemeinen Gültigkeit des beschriebenen Erfindungsprinzips sind die Beispiele jedoch nicht geeignet, den Schutzbereich der vorliegenden Anmeldung nur auf diese zu reduzieren.

5

Weiterhin versteht es sich für den Fachmann von selbst, dass sich sowohl in den gegebenen Beispielen als auch in der übrigen Beschreibung die in den Zusammensetzungen enthaltenen Komponentenmengen in der Summe immer nur zu 100 Gew. bzw. mol-% bezogen auf die Gesamtzusammensetzung aufaddieren und nicht darüber hinausgehen können, auch wenn sich aus den angegebenen Prozentbereichen höhere Werte ergeben könnten. Sofern nichts anderes angegeben ist, gelten daher %-Angaben als Gew.- oder mol-%, mit Ausnahme von Verhältnissen, die in Volumenangaben wiedergegeben sind.

15

Die in den Beispielen und der Beschreibung sowie in den Ansprüchen gegebenen Temperaturen gelten immer in °C.

Beispiele

20

Zur Charakterisierung des Materials werden folgende analytischen Verfahren angewandt:

- Schüttdichte: gemäß DIN EN ISO 60
- 25 - Stampfdichte: gemäß DIN EN ISO 787-11: 1995
- Schüttwinkel: gemäß DIN ISO 4324
- Bestimmung der Partikelgrößenverteilung: Laserstreuung mit Trockendispergierung mit Mastersizer 2000 Version 5.10 G, Serial Number: 34403-97 von Malvern Instruments Ltd; Dispergiereinheit Scirocco 2000 (A), Gegendruck 1 bar; Auswertemodell: Universal; 30 Fraunhofer; Ausführung gemäß technischem Handbuch und Spezifikationen des Herstellers
- Tablettierungsprüfung:
495 g des auf seine Tablettierungseigenschaften zu prüfenden Materials
35 werden mit 5g Pardeck LUB MST (Magnesiumstearat pflanzlich) EMPROVE exp PhEur, BP, JP, NF, FCC Art.Nr. 1.00663 (MERCK KGaA, Deutschland) versetzt, das Magnesiumstearat wird zuvor über ein 250µm

- Sieb abgelegt, und 5 Minuten in einem verschlossenen Edelstahlbehälter [Fassungsvolumen: ca. 2 l, Höhe: ca.19,5 cm, Durchmesser: ca.12 cm, Außenmaße] auf einem Labor-Taumelmischer [Turbula, Fa. Willy A. Bachofen (Schweiz)] gemischt.
- 5 Die Verpressung zu 500mg Tabletten (11mm Stempel, rund, flach, mit Facette) erfolgt auf einer instrumentierten Excenter-Tablettiermaschine Korsch EK 0-DMS (Fa. KORSCH, Deutschland) mit dem Auswertesystem Catman 5.0 der Fa. Hottinger Baldwin Messtechnik – HBM (Deutschland).
- 10 Je angewendeter Preßkraft (5, 10, 20 und 30 kN; jeweils +/- 10%) werden mindestens 100 Tabletten zur Auswertung der galenischen Kennzahlen hergestellt.
- 15 - Bestimmung der Tablettenhärten, Durchmesser und Höhen: Erweka TBH 30 MD; Fa. Erweka (Deutschland); Durchschnittsdaten aus jeweils 20 Tablettenmessungen pro Preßkraft
- 20 - Tablettenabrieb: Friabiliätsprüfgerät Fa.Erweka (Deutschland); Geräteparameter und Ausführung der Messungen gemäß Ph Eur 5. Ausgabe „Friabilität von nicht überzogenen Tabletten“
- Tablettenmasse: Durchschnittswert aus der Wägung von 20 Tabletten; Waage: Mettler AT 201 Fa.Mettler (Deutschland)
- 25 - Tablettenzerfall: automatisiertes Tablettenprüfgerät disi 4 der Fa.Biomation (Deutschland); Medium: entsalztes Wasser bei 37°C; Geräteparameter und Ausführung gemäß Ph Eur 5.Ausgabe „Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln“
- 30 - BET Oberfläche: Auswertung und Durchführung gemäß Literatur „BET Surface Area by Nitrogen Absorption“, S. Brunauer et al. (Journal of American Chemical Society, 60, 9, 1938) sowie DIN ISO 9277; Geräte: ASAP 2420 Fa.Micromeritics Instrument Corporation (USA); volumetrisches Verfahren; Stickstoff; Einwaage ca. 3g +/- 5% mit
- 35 Probenvorbereitung (Ausheizung 3,0°C/Min. bis Zieltemperatur 50°C): 10 Stunden/50°C

Die Handhabung, Lagerung, Weiterverarbeitung und Prüfung der Granulate und der Preßlinge erfolgt bei Temperaturen von 19 bis 25 °C und relativen Feuchten im Bereich von 20 bis 35%.

5 Charakterisierung: Co-Mischung granuliertes 95 Gew.-Teile Mannit mit 5 Gew.-Teilen quervernetzter Na-CMC (95:5) (AcDiSol Typ SD-711; FMC BioPolymer) (2 Beispiele)

10		Erfindungsgemäßes Produkt (1.Beispiel)	Erfindungsgemäßes Produkt (2.Beispiel)
	Schüttdichte	0,59 g/ml	0,53 g/ml
	Fließneigungswinkel	37,8°	33,1°
15	Stampfdichte	0,75 g/ml	0,66 g/ml
	Wassergehalt	0,11 Gew.-%	0,13 Gew.-%
	BET-Oberfläche	1,9 m²/g	2,6 m²/g
20	Partikelverteilung (Laserbeugung, Vol%)	D(0,10): 16µm D(0,30): 40µm D(0,50): 64µm D(0,75): 112µm D(0,90): 315µm	D(0,10): 23µm D(0,30): 72µm D(0,50): 114µm D(0,75): 184µm D(0,90): 269µm
25			
30			
35			

Tablettierungsdaten: Co-Mischung granuliertes Mannit mit quervernetzter Na-CMC 95:5 (2 Beispiele) im Vergleich zu granuliertem Mannit ohne Zusatz von quervernetzter Na-CMC und im Vergleich zu co-gesprühtem Mannit/quervernetzte Na-CMC 95:5 (Verhältnis jeweils in Gewichtsteilen)

5

10

15

20

25

30

Produkt	Preßkraft [kN]	Tablettenhärte [N]	Friabilität [Gew.-%]	Zerfall [sec]
Erfindungsgemäßes Produkt 1.Beispiel	5	50	0,70	113
	10	113	0,21	98
	20	251	0,13	68
	30	289	0,12	113
Erfindungsgemäßes Produkt 2.Beispiel	5	63	0,22	68
	10	142	0,16	56
	20	287	0,12	53
	30	310	0,13	124
1.Beispiel ohne quervernetzte Na-CMC	5	69	0,51	102
	10	149	0,22	315
	20	212	0,16	257
	30	160	100 (Deckeln)	203
2.Beispiel ohne quervernetzte Na-CMC	5	91	0,19	90
	10	169	0,17	324
	20	200	0,20	210
	30	179	74,81 (Deckeln)	266
Co-gesprühtes Mannit mit quervernetzter Na-CMC (AcDiSol Typ SD 711) 95:5	5	53	0,67	48
	10	107	0,12	199
	20	234	0,05	434
	30	343	0,08	479

35

Die erfindungsgemäßen Produkte zeigen im Vergleich mit den gesprühten Mannittypen ohne Zusatz von quervernetzter Na-CMC eine insbesondere im Bereich höherer Preßkräfte verbesserte Tablettenhärte d.h. vor allem keine

26

„Deckelneigung“. Zudem sind die Zerfallszeiten der erfindungsgemäßen Produkte deutlich schneller.

Ein co-gesprühtes Produkt, enthaltend 95 Gew.-Teile Mannit und 5 Gew.-
5 Teile quervernetzter Na-CMC liefert, verglichen mit den erfindungsgemäßen Produkten, zwar ähnliche Tablettenhärten (und zeigt auch keine „Deckelneigung“) jedoch sind die Zerfallszeiten deutlich erhöht.

Tablettierungsdaten: Erfindungsgemäße Produkte (2 Beispiele) im Vergleich
10 mit Co-Mischungen aus direkt verpressbaren Mannit-Typen des Marktes (Pearlitol 200 SD, Pearlitol 300, Mannogem 2080, Mannogem 3215) mit quervernetzter Na-CMC (AcDiSol Typ SD-711) 95:5 (Gew.-Teile) und im Vergleich mit einer direkttablettierbaren, für ODT Formulierungen
15 ausgelobten, Co-Sprühung bestehend aus Mannit/Crospovidone/ Polyvinylacetate/Povidone (Ludiflash)

Produkt	Preßkraft [kN]	Tabletten- härte [N]	Friabilität [Gew.%]	Zerfall [sec]
Erfindungsgemäßes Produkt	5	50	0,70	113
1.Beispiel	10	113	0,21	98
	20	251	0,13	68
	30	289	0,12	113
Erfindungsgemäßes Produkt	5	63	0,22	68
2.Beispiel	10	142	0,16	56
	20	287	0,12	53
	30	310	0,13	124
Co-Sprühung Mannit/Crospovidone /Poly-Vinylacetat/ Povidone (Ludiflash, BASF)	5	39	1,26	53
	10	105	0,25	44
	20	200	0,15	91
	30	225	0,14	186
Co-Mischung DC- Mannit (Pearlitol 200 SD) mit	5	17	4,48	62
	10	51	0,32	62
	20	137	0,15	56
quervernetzter Na-	30	207	0,10	83

28

	Produkt	Preßkraft [kN]	Tabletten- härte [N]	Friabilität [Gew.%]	Zerfall- [sec]
5	CMC 95:5				
	Co-Mischung DC-Mannit (Pearlitol 300 DC; Roquette) mit quervernetzter Na-CMC 95:5	5 10 20 30	24 56 121 103	3,93 0,38 0,21 75,30 (Deckeln)	149 138 115 143
10	Co-Mischung DC-Mannit (Mannogem 2080; SPI) mit quervernetzter Na-CMC 95:5	5 10 20 30	13 35 70 69	42,00 2,14 45,88 (Deckeln) 80,54 (Deckeln)	104 96 75 84
15					
20	Co-Mischung DC-Mannit (Mannogem 3215; SPI) mit quervernetzter Na-CMC 95:5	5 10 20 30	12 38 79 75	95,44 1,67 0,42 85,34 (Deckeln)	69 66 61 71

Im Vergleich mit dem für ODT Formulierungen beworbenen co-gesprühten Mannit/Crospovidone/Polyvinylacetat/Povidone (Ludiflash) lassen sich mit dem erfindungsgemäßen Produkt über einen höheren Tablettenhärtebereich verhältnismäßig schnell zerfallende Tabletten erhalten. Außerdem lassen sich bei vergleichbaren Preßkräften mit dem erfindungsgemäßen Produkt höhere Tablettenhärten erzielen, was für den Galeniker bei der Formulierung schlecht komprimierbarer Wirkstoffe eine Erleichterung bedeutet.

Pearlitol 200 SD, ebenfalls ein gesprühtes Mannit, zeigt im Vergleich zu dem erfindungsgemäßen Produkt ebenfalls ein schlechteres Tablettierverhalten wie auch die anderen direkt verpressbaren Mannit-Typen auf kristalliner bzw. granulierter Basis, die sich durch noch schlechtere Bindungseigenschaften (insbesondere hohe Friabilitäten) auszeichnen.

Die Ergebnisse der vorhergehenden Beispiele und der Vergleichsbeispiele sind in Fig. 1 graphisch dargestellt, wobei die Zerfallszeit der hergestellten

- Tabletten gegen die erhaltenen Tablettenhärten aufgetragen sind, d.h. Fig 1 zeigt die Abhängigkeit der Tablettenzerfallszeiten von den erzielbaren Tablettenhärten bei den 4 Preßkräften (5, 10, 20 und 30 kN) der erfindungsgemäßen Produkte (2 Beispiele) im Vergleich mit Ludiflash, BASF und einer Mischung Pearlitol 200 SD; Roquette mit quervernetzter Na-CMC (Ac-Di-Sol Typ SD-711, FMC BioPolymers) 95:5. Die erfindungsgemäßen Produkte zeigen im Gegensatz zu den beiden Vergleichen auch bei deutlich höheren Tablettenhärten immer noch schnelle Zerfallszeiten.
- 5
- 10 Zusammenfassend können mit dem erfindungsgemäßen Produkt ein gegenüber der Stand der Technik bei vergleichbaren Preßkräften härtere Tabletten erhalten werden.
- 15 Das Material zeigt somit in einem für die möglichste Schonung der Tablettierwerkzeuge und Tablettiermaschinen bevorzugten Preßkraftbereich bereits sehr gute Bindungseigenschaften. Die sehr gute mechanische Stabilität – gemessen als Friabilität mit deutlich <1% – gewährleistet eine sichere Handhabung der Preßlinge.
- 20 Gleichzeitig sind die Zerfallszeiten im Vergleich zu Tabletten, erhalten aus handelsüblichen Produkten des Marktes, über einen weiten Härtebereich hinaus niedrig. Das erfindungsgemäße Material ist daher besonders gut zur Formulierung von pharmazeutischen Zusammensetzungen in Direkttablettierungsprozessen geeignet, und zwar insbesondere auch für die
- 25 Herstellung von in der Mundhöhle schnell Wirkstoff freisetzender Tabletten.

30

35

BET-Oberflächen: im folgenden sind die nach der BET-Methode ermittelten Oberflächen der verglichenen Zusammensetzungen zusammengestellt. Wie oben bereits gesagt wurden diese Werte wie in „BET Surface Area by Nitrogen Absorption“, S. Brunauer et al. (Journal of American Chemical Society, 60, 9, 1938) bzw. DIN ISO 9277 beschrieben ermittelt. Zur Durchführung der Messungen Geräte der Firma Micromeritics Instrument Corporation (USA) [ASAP 2420] verwendet. Die Messungen wurden nach dem entsprechenden volumetrischen Verfahren mit Stickstoff durch geführt. (Einwaage ca. 3g +/- 5% mit Probenvorbereitung (Ausheizung 3,0°C/Min. bis Zieltemperatur 50°C): 10 Stunden/50°C)

	Erfindungsgemäßes Produkt 1. Beispiel	1,9 m ² /g
	Erfindungsgemäßes Produkt 2. Beispiel	2,6 m ² /g
15	Co-gesprühtes mannit mit quervernetztem N-CMC /AcDuSol Typ SD-711) 95:5	0,5 m ² /g
	Co-Sprühung Mannit/Crospovidone/Polyvinylacetat/ Povidone (Ludiflash, BASF)	0,3 m ² /g
20	Co-Mischung DC-Mannit (Perlitol 200SD; Roquette) mit quervernetzter Na-CMC 95 : 5	0,3 m ² /g
	Co-Mischung DC-Mannit (Perlitol 300DC; Roquette) mit quervernetzter Na-CMC 95 : 5	0,6 m ² /g
	Co-Mischung DC-Mannit (Mannogem 2080, SPI) mit quervernetzter Na-CMC 95 : 5	0,5 m ² /g
25	Co-Mischung DC-Mannit (Mannogem 3215, SPI) mit quervernetzter Na-CMC 95 : 5	0,4 m ² /g

Die BET-Daten zeigen, dass sich die erfindungsgemäßen Produkte durch eine deutlich höhere BET-Oberfläche auszeichnen gegenüber anderen Kombinationen aus direkt verpressbaren Mannit-Typen mit Sprengmittel. Diese Vergrößerte Oberfläche ist verbunden mit einer sehr guten Kompressibilität dieser erfindungsgemäßen Materialien, sowie mit schnellen Zerfallseigenschaften der daraus resultierenden, Sprengmittel enthaltenden Tabletten.

PATENTANSPRÜCHE

1. Co-Mischung zur Herstellung schnell zerfallender Tabletten in einem Direkttablettierungsprozess, bestehend aus 90 - 98 Gew.-Teilen eines gesprühten Mannits und 10 - 2 Gew.-Teilen einer quervernetzten Natriumcarboxymethylcellulose, dadurch gekennzeichnet, dass die Co-Mischung eine BET-Oberfläche größer als $1,5 \text{ m}^2/\text{g}$ aufweist.
2. Co-Mischung zur Herstellung schnell zerfallender Tabletten in einem Direkttablettierungsprozess gemäß Anspruch 1, bestehend aus 95 Gew.-Teilen eines gesprühten Mannits und 5 Gew.-Teilen einer quervernetzten Natriumcarboxymethylcellulose, dadurch gekennzeichnet, dass die Co-Mischung eine BET-Oberfläche größer als $1,5 \text{ m}^2/\text{g}$ aufweist.
3. Co-Mischung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Co-Mischung eine BET-Oberfläche im Bereich von $1,9$ bis $4,0 \text{ m}^2/\text{g}$ aufweist.
4. Co-Mischung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Co-Mischung eine BET-Oberfläche im Bereich von $1,9$ bis $2,6 \text{ m}^2/\text{g}$ aufweist.
5. Co-Mischung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 – 4, charakterisiert durch eine Schüttdichte von $0,45$ bis $0,60 \text{ g/ml}$, einer Stampfdichte von $0,60$ bis $0,75 \text{ g/ml}$, einem Fließneigungswinkel von 30 bis 38° .
6. Co-Mischung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 – 5, charakterisiert durch einen mittleren Partikeldurchmesser (Laser) im Bereich zwischen 60 und $200 \text{ }\mu\text{m}$.

7. Co-Mischung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 – 5, charakterisiert durch einen mittleren Partikeldurchmesser (Laser) im Bereich zwischen 64 und 114 μm .
- 5 8. Co-Mischung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 – 7 mit einem Wassergehalt <1 Gew.-%.
9. Co-Mischung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass sie zu Tabletten verpressbar ist und nach
10 Kompression bei einer Preßkraft von 20 kN Tabletten mit Härten $>250\text{N}$, einer Friabilität $\leq 0,14\%$ und einer Zerfallszeit ≤ 70 Sekunden erhalten werden.
10. Wirkstoff- und/oder Aromastoff-haltige Tablettenformulierungen,
15 hergestellt unter Verwendung einer Co-Mischung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 – 9 als Trägermaterial.
11. Verwendung eines Trägermaterials gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 – 9 zur Herstellung von Tablettenformulierungen, welche
20 Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente, funktionelle Lebensmittelbestandteile enthalten.
12. Verwendung eines Trägermaterials gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 – 9 zur Herstellung von Tablettenformulierungen, welche
25 Pflanzenbestandteile und Pflanzenextrakte enthalten.
13. Verwendung eines Trägermaterials gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 – 9 zur Herstellung von Tablettenformulierungen, welche
30 synthetische und natürliche Farbstoffe, natürliche und naturidentische Aromastoffe und andere geschmacksgebende Substanzen wie z.B. Süßstoffe aus der Gruppe Aspartam, Sachcharin, Acesulfam K, Neohesperidin DC, Sucralose; Thaumatin und Steviosid, oder Fruchtaromen, Pfefferminzaromen, Menthol, Fuchtsäuren aus der Gruppe Citronensäure und Weinsäure oder geschmacksgebende
35 Pflanzenauszüge enthalten.

32

14. Verwendung eines Trägermaterials gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 – 9 zur Herstellung von Tablettenformulierungen, welche -
Substanzen mit pharmakologischer Wirkung wie z.B. Antacida,
Antiinfektiva, auch zur lokalen Wirkung im Mund- und Rachenraum,
5 Analgetika einschl. Opioide, Antiallergika, Antiemetika, Antidiarrhoika
enthalten.

10

15

20

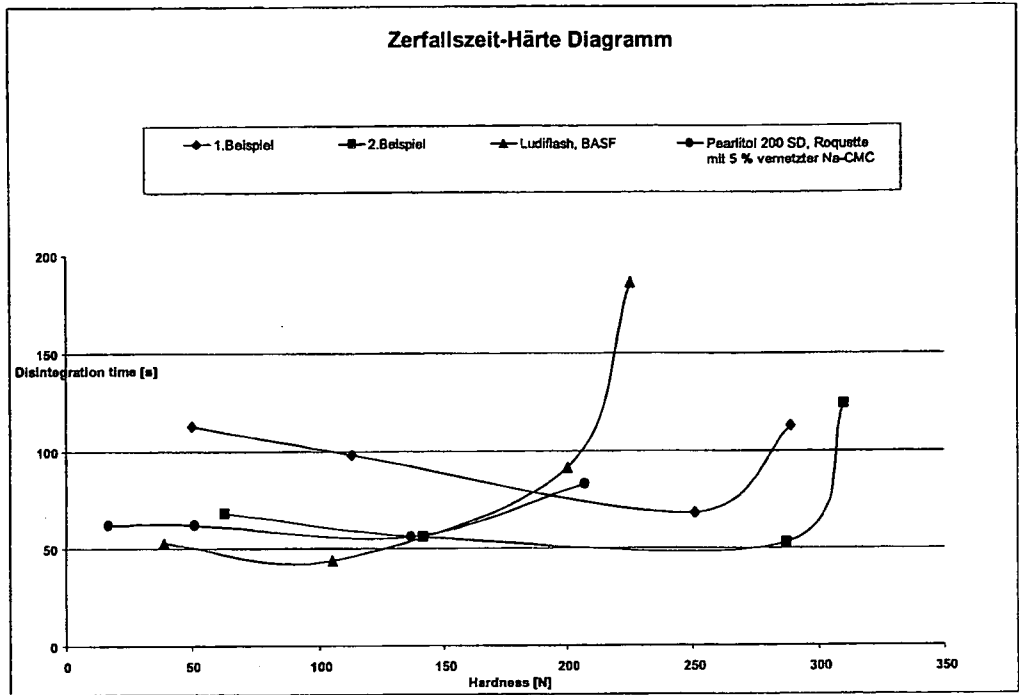
25

30

35

33

Fig. 1



MATRIZ DE COMPRIMIDOS DE COMPRESIÓN DIRECTA Y RÁPIDA DESIN-
TEGRACIÓN

Es objeto de la presente invención una nueva matriz de compresión directa para la preparación de comprimidos que se
5 desintegran rápidamente en presencia de humedad.

Estados de la técnica

Para una rápida liberación del principio activo de las formulaciones medicamentosas orales sólidas, en especial de comprimidos, se requiere una matriz de comprimidos de rápida
10 desintegración, de sabor agradable y de simple elaboración. Al mismo tiempo, esta matriz debe proporcionar por compresión comprimidos suficientemente duros con poco desgaste para, después de su preparación, hacerlos fácilmente manipulables para el posterior procesamiento como, por ejemplo, para
15 el envasado y para el paciente.

El manitol se ofrece como base para una matriz de este tipo, ya que, después de un tratamiento previo apropiado, es fácilmente comprimible, presenta una buena estabilidad, es compatible con casi todos los principios activos y, al mismo
20 tiempo, tiene un sabor dulce agradable.

Las preparaciones de manitol que se hallan actualmente en el mercado para esta finalidad de aplicación son, sin embargo, de estructura muy compleja y/o insuficientes en sus propiedades galénicas.

25 Objeto

Dos requisitos opuestos para una matriz de comprimido de este tipo, ya sea grandes durezas de comprimidos simultáneamente con una desintegración y liberación de los principios activos muy rápida, se deben reunir en una preparación apropiada de este tipo. Además, la matriz se debería poder procesar con mucha facilidad en la fabricación industrial de comprimidos, de modo que se pueda comprimir directamente con los demás componentes de los comprimidos sin etapas de granulación.

10 Solución del objeto

Por medio de ensayos se halló que, con la puesta a disposición de una mezcla de un polvo de manitol especial con carboximetilcelulosa sódica reticulada, se pueden obtener una matriz de comprimidos con una estructura granular especial y gran superficie de BET para preparar comprimidos de rápida desintegración en un proceso de formación de comprimidos directo.

Así, es objeto de la presente invención una mezcla para preparar comprimidos de rápida desintegración en un proceso de formación de comprimidos directo, compuesta por 90 a 98 partes en peso, con preferencia especial 95 partes en peso, de un manitol pulverizado y 10 a 2 partes en peso, con preferencia especial 5 partes en peso de una carboximetilcelulosa sódica reticulada, caracterizada porque presenta una superficie BET mayor que $1,5 \text{ m}^2/\text{g}$. Se mostró muy particular-

mente ventajoso cuando se usan mezclas cuya superficie BET está en el rango de 1,9 a 4,0 m²/g, en especial en el rango de 1,9 a 2,6 m²/g. Como muy especialmente ventajoso se mostró cuando las correspondientes mezclas se usan para preparar comprimidos que, al mismo tiempo, presentan una densidad aparente en el rango de 0,45 a 0,60 g/ml, una densidad de masa apisonada en el rango de 0,60 a 0,75 g/ml, y un ángulo de inclinación de flujo en el rango de 30 a 38°.

En estas mezclas según la invención, las partículas pueden presentar diámetros de partícula medios (determinación láser) en el rango de entre 60 y 200 µm, con preferencia en el rango de 64 - 114 µm. Con preferencia, la mezcla por emplear posee un contenido de agua <1% en peso.

Las mezclas que presentan estas propiedades se pueden comprimir en comprimidos de manera sencilla. Después de la compresión con una fuerza de compresión de 20 kN, se pueden obtener comprimidos con durezas de >250N, que poseen una friabilidad de ≤0,14% y un tiempo de desintegración de ≤70 segundos.

En especial, las mezclas según la invención son apropiadas para usar como material de soporte para formulaciones en comprimidos con contenido de principios activos y/o sustancias aromáticas, que presentan las propiedades ventajosas mencionadas, así como comprimidos preparados a partir de este material de soporte u otras formulaciones farmacéuticas

con principio activo o sin él.

Debido a sus ventajosas propiedades, los materiales de soporte según la invención son particularmente apropiados para usar para la preparación de formulaciones en comprimidos que contienen principios activos y sustancias aromáticas. Pueden ser, en especial:

- sustancias del área de la alimentación suplementaria como, por ejemplo, vitaminas, minerales, oligoelementos, componentes funcionales alimentarios, por ejemplo, componentes vegetales y extractos vegetales,
- sustancias del área de los colorantes sintéticos y naturales, sustancias aromáticas naturales y símil naturales y otras sustancias saborizantes tales como, por ejemplo, endulzantes (aspartamo, sacarina, acesulfam K, neohesperidina DC, sucralosa; taumatina, esteviosida), sustancias aromáticas frutadas, aromatizantes de menta o mentol, ácidos de frutas como ácido cítrico y ácido tartárico, extractos vegetales saborizantes, etc.
- sustancias con acción farmacológica tales como, por ejemplo, antiácidos, sustancias antiinfectivas que también se pueden emplear para la acción local en el área de la boca y la garganta,
- analgésicos, incluyendo opioides, antialérgicos, antieméticos, antidiarreicos, etc.

25 Descripción detallada de la invención

Por combinación (mezcla) de un manitol pulverizado (Par-teck M, Merck KGaA) con un llamado superdesintegrante, por ejemplo, Na-CMC reticulada (Ac-Di-Sol, FMC BioPolymer), se puede obtener una matriz de comprimido de compresión directa
5 que presenta propiedades de desintegración bajas constantes en un rango de durezas muy amplio. Estos tiempos de desintegración muy bajos se deben mantener bajos en un rango de durezas claramente más amplio, tal como es el caso con las combinaciones de manitol y disgregante copulverizadas (por
10 ejemplo, Ludiflash; BASF) o por mezclas con otros tipos de manitol de compresión directa asequibles en el mercado (manitol DC) con Na-CMC reticulada. Además es sorprendente que, por medio del proceso de mezcladura, a pesar de la considerable sollicitación mecánica, no sufren las propiedades de
15 compresión directa (propiedades de DC) del manitol.

Por ello, con el material obtenido, el posterior procesador puede obtener por simple mezcla con los componentes de su receta y posterior compresión directa de modo simple comprimidos de rápida desintegración, por ejemplo, ODT (*orally dispersible tablet*). Esta desintegración muy rápida es una
20 condición especial para una rápida liberación del principio activo, ligada a una rápida resorción de APIs, por ejemplo, ya en el área de la boca y la garganta.

Una mezcla (por ejemplo, en el mezclador cónico sinfín)
25 de una combinación compuesta por 90-98 partes en peso de

Parteck M (con preferencia, Parteck M200) con 10-2 partes en peso de un superdesintegrante, preferentemente con Na-CMC reticulada, por ejemplo, Ac-Di-Sol satisface excelentemente estos requerimientos. Los mejores resultados en cuanto a la
5 relación dureza/tiempo de desintegración se obtienen con una combinación compuesta por el 95% de Parteck M200 y el 5% de Ac-Di-Sol de tipo SD-711; FMC Biopolymer.

La preparación del manitol pulverulento que se emplea según la invención se puede realizar de acuerdo con un pro-
10 cedimiento conocido de la patente EP 0 896 528 B1. Con preferencia, la preparación se realiza por medio de un correspondiente procedimiento de secado por pulverización. Pero también se puede efectuar por medio de granulación en lecho fluido. La realización del procedimiento se realiza en sí

- 15 a) preparando una solución acuosa de manitol que eventualmente puede contener otro poliol en una menor cantidad, eventualmente en una cantidad de hasta el 2% en peso respecto de la cantidad total de manitol y otro poliol, y
- 20 b1) pulverizando la solución obtenida en una corriente de aire a una temperatura de entre 120 y 300 °C, evaporando el agua de la solución, o
- b2) fluidizando la solución obtenida en una corriente de
25 aire a una temperatura de entre 40 y 150 °C, evaporando el agua de la solución.

La pulverización se lleva a cabo por atomización a través de toberas, con preferencia por medio de un atomizador centrífugo, en una corriente de aire calentada hasta una temperatura de 120 a 300 °C, con preferencia 140 a 190 °C, 5 seca, soplada de forma centrífuga. La cantidad de la solución de poliol introducida y el aire caliente incorporado concuerdan entre sí, de modo que el poliol se seca hasta un contenido de agua de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1% en peso. En todo caso, el contenido de agua deberá ser 10 inferior al 1% en peso.

Los aglomerados de poliol que se obtienen por deshidratación de las gotitas de solución de poliol se calientan en el secado por pulverización hasta una temperatura de aproximadamente 50 a aproximadamente 70 °C, mientras que el aire 15 incorporado se enfría aproximadamente a la misma temperatura. La cantidad de manitol preparada se junta en recipientes y es apropiada después de enfriar para la preparación directa de comprimidos.

Pero también es posible realizar la preparación del manitol empleable según la invención en una instalación con 20 lecho fluido para el secado posterior del material secado por pulverización eventualmente con retorno del polvo en una modalidad continua. Correspondientes instalaciones son conocidas por el especialista, como, por ejemplo, de las patentes EP 1 453 781 B1 y EP 1 319 644 B1 o bien del documento 25

WO 00/76650 A1. Estas instalaciones permiten al especialista regular el tamaño deseado del grano del granulado por regulación dirigida del lecho del polvo, la corriente gaseosa, la temperatura y eventualmente pulverización adicional de la solución de partida, así como un retorno controlado del producto de material fino. Se hallan instalaciones más simples en las patentes EP 0738 252 B1 o EP 0904059 B1.

El manitol obtenido de esta manera presenta, además de una microestructura filamentosa, una superficie muy grande. El espectro deseado de granulometría de las partículas contenidas en el polvo preparado se puede regular de forma dirigida por medio de la elección de los parámetros operativos de la instalación de secado por pulverización o bien la instalación de granulación en lecho fluido. Pero también es posible la separación de los granos superiores e inferiores por tamización, regulando así los diámetros medios de las partículas del polvo de manitol en el rango de 60 a 200 μm , con preferencia en el rango de 64 a 114 μm . Los correspondientes métodos para la tamización en condiciones moderadas son conocidos por el especialista. En el mercado, se pueden obtener los respectivos productos bajo los nombres comerciales Parteck M, por ejemplo, Parteck M 200.

Tal como se indicó con anterioridad, por medio de ensayos se halló que se puede preparar una comezcla compuesta por un manitol de la calidad descrita y un llamado superdes-

integrante en una determinada relación de mezcla respecto del peso, un material de soporte para la preparación de comprimidos, que ya la compresión con una fuerza de compresión relativamente baja suministra comprimidos con durezas de
5 comprimidos comparativamente altas pero que, por el contrario, se desintegran en un tiempo relativamente corto en presencia de humedad.

Como superdesintegrante apropiado se mostró en este contexto la Na-CMC reticulada asequible en comercios que se
10 puede obtener en el mercado bajo distintos nombres comerciales y asimismo presenta diámetros medios de partícula pequeños con una superficie al mismo tiempo suficientemente grande. Se emplea preferentemente Na-CMC reticulada con un diámetro medio de partícula en el rango de 10 a 100 μm , con
15 preferencia en el rango de 20 a 50 μm .

Por medio de ensayos comparativos se halló que los productos según la invención, compuestos por una mezcla de 90-98 partes de Parateck M con 10 a 2 partes de un superdesintegrante, con preferencia con Na-CMC reticulada, por ejemplo,
20 Ac-Di-Sol, muestran mejores durezas de comprimidos en comparación con los tipos de manitol pulverizados conocidos sin adición de Na-CMC reticulada como material de soporte, en especial en el rango de mayores presiones de compresión, es decir, sobre todo no muestran ninguna tendencia a la "forma-
25 ción de tapas". Además, los tiempos de desintegración de los

productos según la invención son claramente menores que los comprimidos obtenidos usando tipos de manitol pulverizados sin adición de Na-CMC reticulada como material de soporte.

Un producto copulverizado, que contiene 95 partes de manitol y 5 partes de Na-CMC reticulada presenta, en comparación con los productos según la invención, durezas de comprimidos similares (y no muestra tampoco ninguna "tendencia a la formación de tapas"), pero posee tiempos de desintegración claramente mayores. Este material comparativo se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito distribuyendo, por el contrario, la Na-CMC reticulada en la solución de manitol por pulverizar según la relación manitol a Na-CMC reticulada 95 : 5 (como sustancias secas) y copulverizando bajo constante agitación en las condiciones descritas por secado por pulverización o granulación en lecho fluido".

También se halló que los tiempos de desintegración de comprimidos de mezclas según la invención, en comparación con comprimidos que se obtienen de productos usuales en el mercado, son menores en un rango amplio de durezas. Por ello, el material según la invención es particularmente apropiado para la formulación de composiciones farmacéuticas en procesos de formación de comprimidos directos, en especial también para la preparación de comprimidos que liberan rápidamente los principios activos en la cavidad bucal.

Además, usando la mezcla según la invención, se pueden

obtener comprimidos de desintegración relativamente rápida en un mayor rango de dureza de comprimidos en comparación con comprimidos preparados con manitol /crospovidona / acetato de polivinilo / povidona copulverizado adquirido en el
5 mercado para formulaciones ODT (Ludiflash). Además, tal como ya se mencionó, al usar fuerzas de compresión comparables con las mezclas según la invención se pueden lograr mayores durezas de comprimidos. Esto es particularmente ventajoso para el galeno para la formulación de principios activos difícilmente comprimibles y le permite formar comprimidos de
10 forma más sencilla.

Pero también el Pearlitol 200 SD, que asimismo es un manitol pulverizado, muestra, después de mezclar con AcDiSol en comparación con la mezcla según la invención, un peor
15 comportamiento en la formación de comprimidos, como también otros tipos de manitol de compresión directa sobre una base cristalina o granulada, que se caracterizan por propiedades aún peores, en especial altas friabilidades.

Los resultados de los ensayos de formación de comprimidos realizados según la invención y los ejemplos comparativos están gráficamente representados en la Fig. 1, donde el
20 tiempo de desintegración de los comprimidos preparados se aplica respecto de las durezas de los comprimidos obtenidas.

De manera ventajosa, al usar las mezclas según la invención como matriz para la preparación de comprimidos, se
25

pueden obtener con fuerzas de compresión comparables comprimidos más duros en comparación con el uso de materiales de soporte, que son conocidos por el especialista de la literatura y el comercio.

5 Además, se halló que, al usar el material según la invención, ya se obtienen muy buenas propiedades de unión, si se forman comprimidos con el mayor de los cuidados de las herramientas y las máquinas formadoras de comprimidos en un rango de fuerzas de compresión bajo preferido de hasta 20
10 kN. Además, los comprimidos obtenidos presentan una muy buena estabilidad mecánica, medida como friabilidad claramente con <1%, con lo cual se garantiza una manipulación segura de las piezas comprimidas.

La presente descripción le permite al especialista emplear abarcativamente la invención. También sin otras formas de realización, se parte de la base de que un especialista
15 puede usar la descripción anterior en el sentido más amplio.

En caso de eventuales dudas, se entiende de por sí que se puede recurrir a las publicaciones y a la literatura de patente citadas. Conforme a ello, estos documentos rigen como parte de la divulgación de la presente descripción.
20

Para una mayor comprensión y la aclarar la invención, se brindan a continuación dos ejemplos que están en el marco del área de protección de la presente invención. Estos ejemplos sirven también para visualizar posibles variantes. En
25

virtud de la validez general del principio descrito de la invención, los ejemplos no son apropiados para reducir el área de protección de la presente solicitud sólo a ellos.

Además, para el especialista queda sobreentendido que tanto en los ejemplos datos como también en el resto de la descripción las cantidades de componentes contenidas en las composiciones en total siempre suman sólo 100% en peso o % en moles respecto de la composición total y no pueden ser mayores, aun cuando de los rangos porcentuales puedan resultar mayores valores. Siempre y cuando no se indique otra cosa, rigen datos en % como % en peso o % en moles, a excepción de relaciones que se reproducen en volumen.

Las temperaturas indicadas en los ejemplos y la descripción, así como en las reivindicaciones, valen siempre en °C.

15 Ejemplos

Para la caracterización del material, se utilizan los siguientes procedimientos analíticos:

- densidad aparente: de acuerdo con la norma DIN EN ISO 60
- densidad de masa apisonada: de acuerdo con la norma DIN
- 20 EN ISO 787-11: 1995
- ángulo de talud: de acuerdo con la norma DIN ISO 4324
- determinación de la distribución del tamaño de partícula: dispersión del láser con dispersión seca con Mastersizer 2000 versión 5.10 G, número de serie: 34403-97 de Malvern
- 25 Instruments Ltd; unidad de dispersión Scirocco 2000 (A),

contrapresión 1 bar; modelo de evaluación: Universal; Fraunhofer; ejecución según el manual técnico y especificaciones del fabricante

- Ensayo de formación de comprimidos:

5 Se mezclan 495 g del material por ensayar en cuanto a sus propiedades de formación de comprimidos con 5 g de Par-teck LUB MST (estearato de magnesio vegetal) EMPROVE exp PhEur, BP, JP, NF, FCC Art. N.º 1.00663 (MERCK KGaA, Alemania), el estearato de magnesio se coloca previamente en un
10 tamiz de 250 µm, y se mezclan durante 5 minutos en un recipiente cerrado de acero fino [capacidad volumétrica: aproximadamente 2 l, altura: aproximadamente 19,5 cm, diámetro: aproximadamente 12 cm, dimensiones externas] en un mezclador de movimiento asimétrico de laboratorio [Turbula, empresa
15 sa Willy A. Bachofen (Suiza)].

La compresión en comprimidos de 500 mg (sello de 11 mm, redondo, plano, facetado) se realiza en una máquina formadora de comprimidos excéntrica instrumentada Korsch EK 0-DMS (empresa KORSCH, Alemania) con el sistema de evaluación Cat-
20 man 5.0 de la empresa Hottinger Baldwin Messtechnik - HBM (Alemania).

Según la fuerza de compresión aplicada (5, 10, 20 y 30 kN; +/- 10%), se preparan al menos 100 comprimidos para la evaluación de las cifras identificatorias galénicas.

25 - Determinación de las durezas de los comprimidos, diáme-

tros y alturas: Erweka TBH 30 MD; empresa Erweka (Alemania);
datos promedio de 20 mediciones de comprimidos por fuerza de
compresión

- Desgaste de los comprimidos: equipo de ensayo de friabi-
5 lidad empresa Erweka (Alemania); parámetros del equipo y
ejecución de las mediciones según la Ph Eur 5.ª edición
"Friabilidad de comprimidos no recubiertos".

- Masa de los comprimidos: valor promedio de la pondera-
ción de 20 comprimidos; balanza: Mettler AT 201 empresa Met-
10 tler (Alemania).

- Desintegración de los comprimidos: equipo de ensayo de
comprimidos automatizado disi 4 de la empresa Biomation
(Alemania); medio: agua desalinizada a 37 °C; parámetros del
equipo y ejecución de acuerdo con la Ph Eur 5.ª edición
15 "Tiempo de desintegración de comprimidos y cápsulas".

- Superficie BET: evaluación y realización según la lite-
ratura "BET Surface Area by Nitrogen Absorption", p. Bru-
nauer et al. (Journal of American Chemical Society, 60, 9,
1938), así como norma DIN ISO 9277; equipos: ASAP 2420 em-
20 presa Micromeritics Instrument Corporation (Estados Unidos);
procedimiento volumétrico; nitrógeno; pesaje aproximadamente
3 g +/- 5% con preparación de muestras (calentamiento 3,0
°C/min hasta temperatura meta 50 °C): 10 horas/50 °C.

La manipulación, almacenamiento, posterior procesamiento
25 y ensayo de los granulados y las piezas comprimidas se rea-

liza a temperaturas de 19 a 25 °C y humedades relativas en el rango del 20 al 35%.

Caracterización: Comezcla de 95 partes de peso de manitol granulado con 5 partes en peso de Na-CMC reticulada (95:5)

5 (AcDiSol tipo SD-711; FMC BioPolymer) (2 ejemplos)

	Producto según la invención (Ejemplo 1)	Producto según la invención (Ejemplo 2)
Densidad aparente	0,59 g/ml	0,53 g/ml
Ángulo de inclinación de flujo	37,8°	33,1°
Densidad de masa api-sonada	0,75 g/ml	0,66 g/ml
Contenido de agua	0,11% en peso	0,13% en peso
Superficie BET	1,9 m²/g	2,6 m²/g
Distribución de partículas (difracción del láser, % en vol.)	D(0,10): 16 µm D(0,30): 40 µm D(0,50): 64 µm D(0,75): 112 µm D(0,90): 315 µm	D(0,10): 23 µm D(0,30): 72 µm D(0,50): 114 µm D(0,75): 184 µm D(0,90): 269 µm

Datos de formación de comprimidos: Comezcla de manitol granulado con Na-CMC reticulado 95:5 (2 ejemplos) en comparación con manitol granulado sin adición de Na-CMC reticulada

10 y en comparación con manitol copulverizado/Na-CMC reticulada

95:5 (relación en partes en peso)

Producto	Fuerza de compresión	Dureza de comprimidos [N]	Friabilidad [% en peso]	Desintegración [seg]
Producto según la invención Ejemplo 1	5	50	0,70	113
	10	113	0,21	98
	20	251	0,13	68
	30	289	0,12	113
Producto según la invención Ejemplo 2	5	63	0,22	68
	10	142	0,16	56
	20	287	0,12	53
	30	310	0,13	124
Ejemplo 1 sin Na-CMC reticu- lada	5	69	0,51	102
	10	149	0,22	315
	20	212	0,16	257
	30	160	100 (tapas)	203
Ejemplo 2 sin Na-CMC reticu- lada	5	91	0,19	90
	10	169	0,17	324
	20	200	0,20	210
	30	179	74,81 (ta- pas)	266
Manitol copul- verizado con Na-CMC reticu- lada (AcDiSol	5	53	0,67	48
	10	107	0,12	199
	20	234	0,05	434
	30	343	0,08	479

Producto	Fuerza de compresión	Dureza de comprimidos [N]	Friabilidad [% en peso]	Desintegración [seg]
tipo SD 711) 95:5				

Los productos según la invención muestran, en comparación con los tipos de manitol pulverizados sin adición de Na-CMC reticulada, una dureza de comprimidos mejorada en especial en el rango de las mayores fuerzas de compresión, es decir, sobre todo ninguna "tendencia a la formación de tapas". Además, los tiempos de desintegración de los productos según la invención son claramente más rápidos.

Un producto copulverizado que contiene 95 partes en peso de manitol y 5 partes en peso de Na-CMC reticulada, en comparación con los productos según la invención provee similares durezas de comprimidos (y tampoco muestra una "tendencia a la formación de tapas"), pero los tiempos de desintegración son claramente mayores.

Datos de formación de comprimidos: Los productos según la invención (2 ejemplos) en comparación con mezclas de tipos de manitol de compresión directa del mercado (Pearlitol 200 SD, Pearlitol 300, Mannogem 2080, Mannogem 3215) con Na-CMC reticulada (AcDiSol tipo SD-711) 95:5 (partes en peso) y en comparación con una copulverización de formación directa, preferida para formulaciones ODT compuesta por manitol /

Producto	Fuerza de compresión [kN]	Dureza de los comprimidos [N]	Friabilidad [% en peso]	Desintegración [seg]
			pas)	
Comezcla de DC-manitol	5	13	42,00	104
(Mannogem 2080; SPI)	10	35	2,14	96
CON Na-CMC reticulada	20	70	45,88 (ta-	75
95:5	30	69	pas)	84
			80,54 (ta-	
			pas)	
Comezcla de DC-manitol	5	12	95,44	69
(Mannogem 3215; SPI)	10	38	1,67	66
con Na-CMC reticulada	20	79	0,42	61
95:5	30	75	85,34 (ta-	71
			pas)	

En comparación con manitol / crosprovidona / acetato de polivinilo / povidona (Ludiflash) copulverizado pretendido para formulaciones ODT, con el producto según la invención en un mayor rango de durezas de comprimidos, se pueden obtener comprimidos de desintegración comparativamente rápida. Además, con fuerzas de compresión comparables con el producto según la invención se pueden obtener mayores durezas de comprimidos, lo cual para el galeno implica una simplificación en la formulación de principios activos de difícil compresión.

Pearlitol 200 SD, asimismo un manitol pulverizado, muestra en comparación con el producto según la invención también un peor comportamiento de formación de comprimidos como también los demás tipos de manitol de compresión directa en base cristalina o granulada, que se caracterizan por propiedades de unión aún peores (en especial altas friabilidades).

Los resultados de los anteriores ejemplos y los ejemplos comparativos están representados gráficamente en la Fig. 1, en donde los tiempos de desintegración de los comprimidos preparados se registran respecto de las durezas de los comprimidos obtenidos, es decir,

la Fig. 1 muestra la dependencia de los tiempos de desintegración de los comprimidos de las durezas de los comprimidos pretendidas con las 4 fuerzas de compresión (5, 10, 20 y 30 kN) de los productos según la invención (2 ejemplos) en comparación con Ludiflash, BASF y una mezcla de Pearlitol 200 SD; Roquette con Na-CMC reticulada (Ac-Di-Sol tipo SD-711, FMC BioPolymers) 95:5. Los productos según la invención siguen mostrando, contrariamente a las dos comparaciones, con durezas de comprimidos claramente mayores, tiempos de desintegración rápidos.

En resumen, con el producto según la invención, se pueden obtener comprimidos más duros respecto del estado de la técnica con fuerzas de compresión comparables.

El material ya muestra así en un rango de fuerzas de

compresión preferido para la mejor protección posible de las herramientas y las máquinas de formación de comprimidos muy buenas propiedades de unión. La muy buena estabilidad mecánica -medida como friabilidad claramente con <1%- garantiza una segura manipulación de las piezas comprimidas.

Al mismo tiempo, los tiempos de desintegración en comparación con comprimidos obtenidos a partir de productos usuales en el mercado, son menores en un amplio rango de durezas. El material según la invención es por ello particularmente bueno para la formulación de composiciones farmacéuticas en procesos de formación directa de comprimidos, y en especial también para la preparación de comprimidos de liberación rápida del principio activo en la cavidad bucal.

Superficies BET: a continuación, se resumen las superficies de las composiciones comparadas, calculadas según el método BET. Tal como ya se mencionó con anterioridad, estos valores se calculan como se describió en "BET Surface Area by Nitrogen Absorption", S. Brunauer et al. (Journal of American Chemical Society, 60, 9, 1938) o bien la norma DIN ISO 9277. Para realizar las mediciones, se usan equipos de la empresa Micromeritics Instrument Corporation (Estados Unidos) [ASAP 2420]. Las mediciones se realizaron según el procedimiento volumétrico correspondiente con nitrógeno (pesaje aproximadamente 3 g +/- 5% con preparación de muestras (calentamiento 3,0°C/min hasta la temperatura meta 50 °C): 10 horas/50

°C).

Producto según la invención Ejemplo 1	1,9 m ² /g
Producto según la invención Ejemplo 2	2,6 m ² /g
Manitol copulverizado con N-CMC reticulada /AcDiSol tipo SD-711) 95:5	0,5 m ² /g
Copulverización de manitol / crospovidona / acetato de polivinilo / povidona (Ludi-flash, BASF)	0,3 m ² /g
Comezcla de DC-manitol (Perlitol 200SD; Roquette) con Na-CMC reticulada 95 : 5	0,3 m ² /g
Comezcla de DC-manitol (Perlitol 300DC; Roquette) con Na-CMC reticulada 95 : 5	0,6 m ² /g
Comezcla de DC-manitol (Mannogem 2080, SPI) con Na-CMC reticulada 95 : 5	0,5 m ² /g
Comezcla de DC-manitol (Mannogem 3215, SPI) con Na-CMC reticulada 95 : 5	0,4 m ² /g

Los datos de BET muestran que los productos según la invención se caracterizan por una superficie BET claramente mayor respecto de otras combinaciones de tipos de manitol de
5 compresión directa con desintegrantes. Esta superficie ampliada está ligada con una muy buena compresibilidad de estos materiales según la invención, así como con propiedades de desintegración más rápida de los comprimidos resultantes que contienen desintegrantes.

REIVINDICACIONES

1. Comezcla para preparar comprimidos de rápida desintegración en un proceso de formación directa de comprimidos, compuesta por 90 - 98 partes en peso de un manitol pulverizado y 10 - 2 partes en peso de una carboximetilcelulosa sódica reticulada, caracterizada porque la comezcla presenta una superficie BET mayor que $1,5 \text{ m}^2/\text{g}$.

2. Comezcla para preparar comprimidos de rápida desintegración en un proceso de formación directa de comprimidos de acuerdo con la reivindicación 1, compuesta por 95 partes en peso de un manitol pulverizado y 5 partes en peso de una carboximetilcelulosa sódica reticulada, caracterizada porque la comezcla presenta una superficie BET mayor que $1,5 \text{ m}^2/\text{g}$.

3. Comezcla de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque la comezcla presenta una superficie BET en el rango de $1,9$ a $4,0 \text{ m}^2/\text{g}$.

4. Comezcla de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque la comezcla presenta una superficie BET en el rango de $1,9$ a $2,6 \text{ m}^2/\text{g}$.

5. Comezcla de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizada por una densidad aparente de $0,45$ a $0,60 \text{ g/ml}$, una densidad de masa apisonada de $0,60$ a $0,75 \text{ g/ml}$, un ángulo de inclinación de flujo de 30 a 38° .

6. Comezcla de acuerdo con una o varias de las rei-

vindicaciones 1 - 5, caracterizada por un diámetro medio de partícula (láser) en el rango de entre 60 y 200 μm .

7. Comezcla de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizada por un diámetro medio de partícula (láser) en el rango de entre 64 y 114 μm .

8. Comezcla de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 - 7 con un contenido de agua de $<1\%$ en peso.

9. Comezcla de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque se puede comprimir en comprimidos y después de la compresión con una fuerza de compresión de 20 kN, se obtienen comprimidos con durezas de >250 N, una friabilidad de $\leq 0,14\%$ y un tiempo de desintegración de ≤ 70 segundos.

10. Formulaciones en comprimidos con contenido de principios activos y/o aromatizantes, preparadas usando una comezcla de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 - 9 como material de soporte.

11. Uso de un material de soporte de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 - 9 para preparar formulaciones en comprimidos, que contienen vitaminas, minerales, oligoelementos, componentes funcionales de comestibles.

12. Uso de un material de soporte de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 - 9 para preparar formulaciones en comprimidos, que contienen componentes vegetales y extractos vegetales.

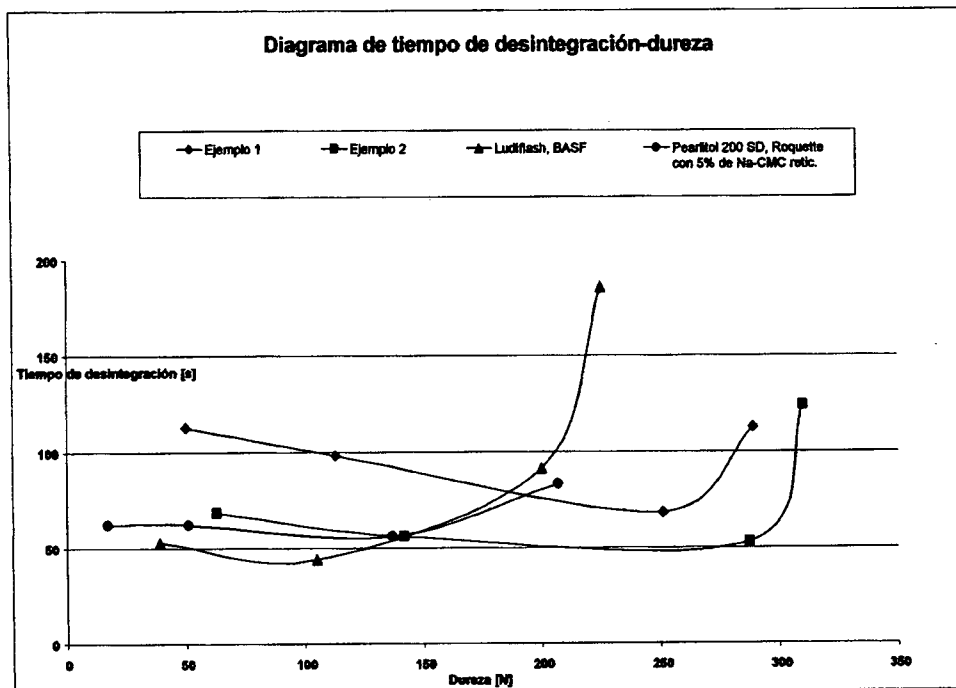
13. Uso de un material de soporte de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 - 9 para preparar formulaciones en comprimidos, que contienen colorantes sintéticos y naturales, aromatizantes naturales y símil naturales y
5 otras sustancias saborizantes tales como, por ejemplo, endulzantes del grupo de aspartamo, sacarina, acesulfam K, neohesperidina DC, sucralosa, taumatina y esteviosida, o aromatizantes frutados, aromatizantes de menta, mentol, ácidos de frutas del grupo de ácido cítrico y ácido tartárico o
10 extractos vegetales saborizantes.

14. Uso de un material de soporte de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 - 9 para preparar formulaciones en comprimidos, que contienen sustancias con acción farmacológica tales como, por ejemplo, antiácidos, antiinfectivos, también para la acción local en el área de la boca y la garganta, analgésicos incluyendo opioides, antialérgicos, antieméticos, antidiarreicos.

RESUMEN

Es objeto de la presente invención una nueva matriz que se puede comprimir directamente para preparar comprimidos de rápida desintegración en presencia de humedad, en especial
5 en la boca.

Fig. 1



62

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/003677

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/20

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 44 39 858 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]) 9 May 1996 (1996-05-09) the whole document	1-14
A	US 2004/162333 A1 (MEZAACHE NAIMA [US] ET AL) 19 August 2004 (2004-08-19) abstract the whole document	1-14
A	WO 2006/097946 A (ACTAVIS GROUP HF [IS]; JOHANNSON FJALAR [IS]) 21 September 2006 (2006-09-21) the whole document examples 1-10	1-14
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

13 Oktober 2009

Date of mailing of the international search report

20/10/2009

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Felder, Christian

63

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/003677

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/076874 A (LIFECYCLE PHARMA AS [DK]; HOLM PER [DK]; SLOT LILLIAN [DK]) 12 July 2007 (2007-07-12) the whole document claims 1-92 -----	1-14

64

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/003677

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4439858	A1	09-05-1996	AT 178879 T AU 704850 B2 AU 3805795 A CA 2180664 A1 CN 1138318 A DK 738252 T3 WO 9614282 A1 EP 0738252 A1 ES 2132725 T3 JP 9507863 T US 5958471 A	15-04-1999 06-05-1999 31-05-1996 17-05-1996 18-12-1996 25-10-1999 17-05-1996 23-10-1996 16-08-1999 12-08-1997 28-09-1999
US 2004162333	A1	19-08-2004	NONE	
WO 2006097946	A	21-09-2006	EP 1865927 A1 US 2009022794 A1	19-12-2007 22-01-2009
WO 2007076874	A	12-07-2007	AU 2007203715 A1 CA 2634160 A1 CN 101365428 A EA 200870149 A1 EP 1973529 A1 JP 2009522315 T KR 20080085903 A US 2009186081 A1	12-07-2007 12-07-2007 11-02-2009 28-04-2009 01-10-2008 11-06-2009 24-09-2008 23-07-2009

68

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen
PCT/EP2009/003677

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61K9/20

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K

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

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 44 39 858 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]) 9. Mai 1996 (1996-05-09) das ganze Dokument	1-14
A	US 2004/162333 A1 (MEZAACHE NAIMA [US] ET AL) 19. August 2004 (2004-08-19) Zusammenfassung das ganze Dokument	1-14
A	WO 2006/097946 A (ACTAVIS GROUP HF [IS]; JOHANNSON FJALAR [IS]) 21. September 2006 (2006-09-21) das ganze Dokument Beispiele 1-10	1-14
	----- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
 - *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 - *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
 - *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 - *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 - *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
 - *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
 - *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
 - *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
 - *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 13. Oktober 2009	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 20/10/2009
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Felder, Christian

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2009/003677

66

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2007/076874 A (LIFECYCLE PHARMA AS [DK]; HOLM PER [DK]; SLOT LILLIAN [DK]) 12. Juli 2007 (2007-07-12) das ganze Dokument Ansprüche 1-92	1-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/003677

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4439858 A1	09-05-1996	AT 178879 T AU 704850 B2 AU 3805795 A CA 2180664 A1 CN 1138318 A DK 738252 T3 WO 9614282 A1 EP 0738252 A1 ES 2132725 T3 JP 9507863 T US 5958471 A	15-04-1999 06-05-1999 31-05-1996 17-05-1996 18-12-1996 25-10-1999 17-05-1996 23-10-1996 16-08-1999 12-08-1997 28-09-1999
US 2004162333 A1	19-08-2004	KEINE	
WO 2006097946 A	21-09-2006	EP 1865927 A1 US 2009022794 A1	19-12-2007 22-01-2009
WO 2007076874 A	12-07-2007	AU 2007203715 A1 CA 2634160 A1 CN 101365428 A EA 200870149 A1 EP 1973529 A1 JP 2009522315 T KR 20080085903 A US 2009186081 A1	12-07-2007 12-07-2007 11-02-2009 28-04-2009 01-10-2008 11-06-2009 24-09-2008 23-07-2009

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 08011238.6 20/06/2008 EP 08014287.0 11/08/2008 EP		(51) Int Cl: A61K 009/020 (71) Solicitante(s) MERCK PATENT GMBH (72) Inventor(es) DANIELA KLEINWAECHTER Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 20/01/2011 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 25/05/2009 No. de solicitud PCT/EP2009/003677		(87) Publicación internacional Fecha: 23/12/2009 N° publicación: WO 2009/152922 A1	
(54) Título: MATRIZ DE COMPRIMIDOS DE COMPRESIÓN DIRECTA Y RÁPIDA DESINTEGRACIÓN			

Reivindicación(es):

1. Comezcla para preparar comprimidos de rápida desintegración en un proceso de formación directa de comprimidos, compuesta por 90 - 98 partes de un manitol pulveriza- y 10 - 2 partes de una carboximetilcelulosa sódica, y caracterizada porque la comezcla presenta una superficie BET mayor que 1,5 m²/g.
2. Comezcla para preparar comprimidos de rápida desintegración en un proceso de formación directa de comprimidos de acuerdo con la reivindicación 1, compuesta por 95 partes de un manitol pulverizado y 5 partes de una carboximetilcelulosa sódica, y caracterizada porque la comezcla presenta una superficie BET mayor que 1,5 m²/g.
3. Comezcla de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque presenta una superficie BET en el rango de 1,9 a 4,0 m²/g.
4. Comezcla de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque presenta una superficie BET en el rango de 1,9 a 2,6 m²/g.
5. Comezcla de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizada por una densidad aparente de 0,45 a 0,60 g/ml, una densidad de masa apisonada de 0,60 a 0,75 g/ml, un ángulo de inclinación de flujo de 30 a 38°.
6. Comezcla de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizada por un diámetro medio de partícula (láser) en el rango de entre 60 y 200 pm.
7. Comezcla de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizada por un diámetro medio de partícula (láser) en el rango de entre 64 y 114 pm.
8. Comezcla de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-7 con un contenido de agua de <1% en peso.
9. Comezcla de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque se puede comprimir en comprimidos y después de la compresión con

una fuerza de compresión de 20 kN, se obtienen comprimidos con durezas de >250 N, una friabilidad de ≤0,14% y un tiempo de desintegración de ≤ segundos.

10. Formulaciones en comprimidos con contenido de principios activos y/o aromatizantes, preparadas usando una comezcla de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 - 9 como material de soporte.
11. Uso de un material de soporte de acuerdo con 20 una o varias de las reivindicaciones 1 - 9 para preparar formulaciones en comprimidos, que contienen vitaminas, minerales, oligoelementos, componentes funcionales de comestibles.
12. Uso de un material de soporte de acuerdo con 25 una o varias de las reivindicaciones 1 - 9 para preparar formulaciones en comprimidos, que contienen componentes vegetales y extractos vegetales.
13. Uso de un material de soporte de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 - 9 para preparar formulaciones en comprimidos, que contienen colorantes sintéticos y naturales, aromatizantes naturales y símil naturales y otras sustancias saborizantes tales como, por ejemplo, endulzantes del grupo de aspartamo, sacarina acesulfam K, neohesperidina OC, sucralosa; taumatina y esteviosida, o aromatizantes frutados, aromatizantes de menta, mentol, ácidos de frutas del grupo de ácido cítrico y ácido tartárico o extractos vegetales saborizantes.
14. Uso de un material de soporte de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 - 9 para preparar 15 formulaciones en comprimidos, que contienen sustancias con acción farmacológica tales como, por ejemplo, antiácidos, antiinfectivos, también para la acción local en el área de la boca y la garganta, analgésicos incluyendo opioides, antialérgicos, antieméticos, antidiarreicos.

69

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900000000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-159492-00000-0000

Fecha: 2010-12-20 11:53:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 104,290
FECHA : DICIEMBRE 7 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320775	06/12/2010	63,501,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

0010109266-841-029-0

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT :

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-159492- -00000-0000

Fecha: 2010-12-20 11:53:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 104,316
FECHA : DICIEMBRE 7 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOSADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320775	06/12/2010	63,501,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
99		OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20,000.00
		TOTAL :	\$ 20,000.00

SON: VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

0010:09266-841-029-0

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

71

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 106,130
FECHA : DICIEMBRE 13 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-159492-00000-0000

Fecha: 2010-12-20 11:53:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

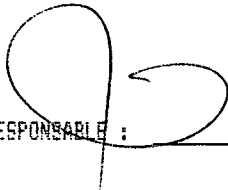
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146326854	13/12/2010	40,288,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	83,000.00
		*** N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS 0	83,000.00
		TOTAL :	\$ 83,000.00

SDN: OCHENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010:09266-841-029-0
Colo 03003-841-105-1

72

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 106,152
FECHA : DICIEMBRE 13 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-159492-00000-0000

Fecha: 2010-12-20 11:53:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754397	146326854	13/12/2010	40,289,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

~~Colo: 03003-841-705-1~~

Colo: 09266-841-029-0



No. 10-159492- -00000-0000

Fecha: 2010-12-20 11:53:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK PATENT GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	10 159492
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/0033677
	Fecha inicio fase nacional	20/01/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	0 3 8 8 8

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos 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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

04 MAR. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha adpa11