

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

1

OPOSICIÓN A:

- ☒ Patente de Invención.
☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Diseño Industrial.
☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados.
☐ Marcas de Productos o Servicios.
☐ Marca Colectiva.
☐ Marca de Certificación.
☐ Lema Comercial.

2

Número del expediente: 04-119232

Solicitante: VITA CIENTIFICA S.L

SOLICITUD
PUBLICADA

Apoderado: HUMBERTO RUBIO CAMACHO

Título de la nueva creación o denominación del signo: COMPRIMIDOS

BUCODISPERSABLES Y PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCIÓN.

Gaceta: 562

3 OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: PROCAPS S.A Dirección: CALLE 80 No. 78b-201 Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA Lugar de Constitución: BARRANQUILLA	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número 802.006.279-4
	Teléfono: 371 99 00 Fax: 373 08 18 E-mail:	
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: REINALDO PINILLA MORENO Dirección: TRANSVERSAL 13 A #119-95 Teléfono: OFICINA 104 Fax: E-mail: 2131213 6121979 negocios@optimum-co.com	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número 80425609 Tp 91563

4 FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor:

Justificación:

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

79
25
⑤ Comprobante de pago No. _____

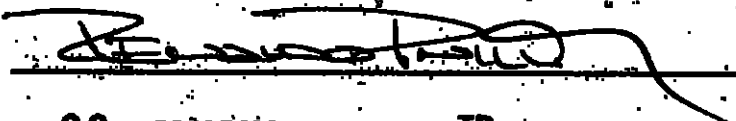
Fecha _____

⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

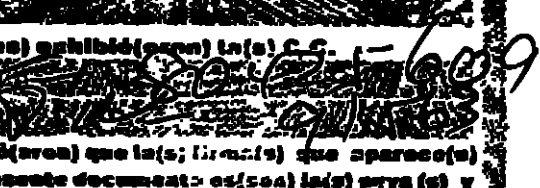
⑦

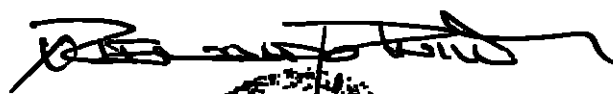
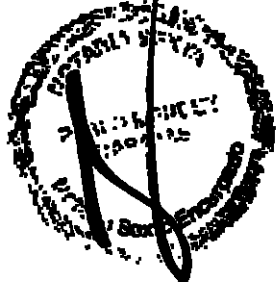
NOMBRE: REINALDO PINILLA MORENO

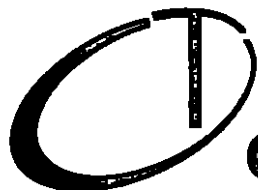
FIRMA: 

C.C. 80425609

TP. 91563 CSI

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **28 JUN 2006**
Ante mí PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ
Comparecieron: 
y 
quien (as) exhibió (ron) la(s) C.C. **80425609**
y declaró (aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es (son) la(s) verdadera(s) y
que el contenido del mismo es cierto. En constan-
cia se firmó esta diligencia.



Optimum

00 n 3
Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

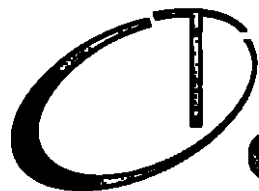
E. S. D.

Referencia : Expediente N° 04 119.232
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES Y
PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCIÓN".
Solicitante : VITA CIENTIFICA, S.L.
Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 562 del 31 de Marzo de 2006

Yo, **REINALDO PINILLA MORENO**, abogado con tarjeta profesional N° 91563 del consejo superior de la judicatura, en mi condición de apoderado de la sociedad **PROCAPS S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la patente de Invención titulada "**COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES Y PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCIÓN**", solicitada por **VITA CIENTIFICA, S.L.**, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

Transversal 13ª N° 119-95, Of. 104 Tel. (571) 2 13 12 13 - 6 20 50 21 - Fax. (571) 6 12 19 79
E-mail: negocios@optimum-co.com - www.optimum-co.com
Bogotá Colombia



Optimum

81
A.
Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

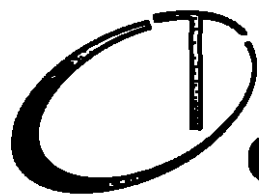
1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida atentaría directamente a la comercialización que pretende mi representada, en materia de presentaciones farmacéuticas tales como comprimidos en particular. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 26 de noviembre de 2004, reivindicando prioridad bajo la solicitud ES P-200201440 del 10/06/2002 y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 562 del 31 de marzo de 2006, página 377, N° publicación 1265, cuya publicación internacional corresponde a la WO03/103629 del 2003-12-18.

2.2. La solicitud colombiana 04 119.232 objeto de la presente oposición, se refiere a un comprimido de administración oral que se disgrega rápidamente en la cavidad bucal en menos de 30 segundos, que comprende: i) manitol atomizado en una proporción de por lo menos 59,5%; ii) principio activo en una proporción inferior o igual al 10%, en forma de polvo fino en el que por lo menos el 90% en peso de principio activo presenta un tamaño de partícula inferior a 100 µm; iii) celulosa microcristalina en una proporción comprendida entre el 10 y el 18%, con tamaño



Optimum

82
5
Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

de partícula medio de aproximadamente 50 μm y donde por lo menos el 99% en peso de celulosa microcristalina presenta un tamaño de partícula inferior a 250 μm ; iv) croscarmelosa sódica en una proporción comprendida entre el 1 y el 4%; y v) un agente lubricante en una proporción comprendida entre 0,5 y 2% en peso; donde, si no se especifica lo contrario, los porcentajes están expresados en peso respecto al peso total del comprimido. Según dicho documento, el problema a resolver es el desarrollo de formulaciones sólidas que se disgregan rápidamente en la boca sin necesidad de agua para su ingestión, con las ventajas que supone para pacientes con dificultad para tragar como, por ejemplo, ancianos, niños, pacientes con trastornos mentales y pacientes no cooperadores, así como para la población en general, puesto que permite prescindir del agua para la administración del medicamento.



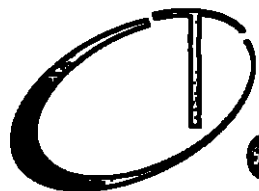
2.3. Por su parte, el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente:

"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial". Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afectan la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud:

- D1: WO0112161, 2001-02-22.

2.4. Ahora bien, el documento D1, particularmente en el resumen y en la páginas 11

Cuarto párrafo a página 12 segundo párrafo, el ejemplo 1 y reivindicación 14, que se refiere a una solución a dicho problema planteado respecto dificultad para tragar una dosis oral con un desarrollo de una formulación sólida que se disgrega rápidamente en la boca sin necesidad de agua para su ingestión. Según este



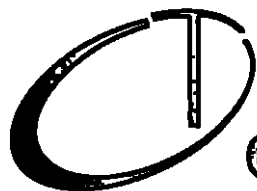
documento D1, se hace particular relevancia al manitol dado que se ha descubierto que es particularmente útil en presentaciones orales, pues coadyuva a una desintegración rápida dentro de la boca. Igualmente, este documento anterior D1, revela otros ingredientes formadores de una tableta de rápida disolución que comprende celulosa microcristalina (ver párrafo 4 de la página 11), croscarmelosa sódica como agente desintegrador (ver párrafo 5 de la página 11) y un agente lubricante (según la página 12 párrafo 2). Así las cosas, es claro que a partir del documento D1, es posible llegar a la misma propuesta como solución sobre el cual se ha advertido con anterioridad que dichos ingredientes combinados ofrecen la misma solución al problema planteado. De hecho en el ejemplo 1 se referencia que el principio activo no sobrepasa el 10 % del peso total y en la reivindicación 14 se referencian los mismo ingredientes para formar una dosis sólida de rápida disolución. Por lo tanto, a partir de este documento D1, cualquier persona versada en el arte puede deducir de manera obvia lo plasmado en el documento objeto de oposición. Por lo tanto a los dos de este documento D1, la presente solicitud carece de nivel inventivo.



2.5. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 04 119.232 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con uno de los tres requisitos necesarios para su protección, la altura inventiva.

2.6. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.6.1. CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA. Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18. *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia*



técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica". A la fecha de prioridad, 10 de junio de 2002, a partir del documento D1, es posible deducir la conformación de una tableta de rápida disolución según lo definido en las reivindicaciones de la presente solicitud.

2.7. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14. *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*. La solicitud pretendida no cumple con uno de los tres requisitos necesarios para su protección, la altura inventiva.

2.8. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y negar el registro Patente de invención denominada ***"COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES Y PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCIÓN"***, solicitada por ***VITA CIENTIFICA, S.L.***, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 562.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: WO0112161, 2001-02-22.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

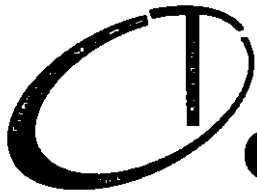
Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

- D1: WO0112161, 2001-02-22.



Optimum

Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

6. NOTIFICACIONES

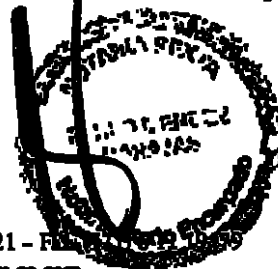
Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Transversal 13ª N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,


REINALDO PINILLA MORENO
C.C. 80'425.609 de Bogotá
T.P.A. 91563 del C.S. de la J.

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
28 JUN 2006
Bogotá, D.C.
Ante mi PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO SEXTO (S) DEL CIRCULO DE
BOGOTA
Comprenderon

quien (as) exhibió (ron) la(s) C.C.
80'425.609
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 constan-
cia se firma esta diligencia.



87

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA, Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 49,304
FECHA : JUNIO 28 DE 2006

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LAB. PROCAPS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37898012	05/05/2006	521,000.00
GYNOFARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52569398	02/06/2006	246,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	246,000.00
		TOTAL :	\$ 246,000.00

SOM: DOSCIENTOS CUARENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



38 . 10.

PODER ESPECIAL

Yo, **WALTER TANAKA TATEKAWA**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a **REINALDO PINILLA MORENO**, abogado titulado, identificado como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 91563 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 04 119.232, de título: **"COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES Y PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCION"**, publicada en la gaceta No. 562 del 31 de Marzo de 2006.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa y judicialmente todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, Incoar acciones, Interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 31 días del mes de Mayo de 2006.

PROCAPS S.A.
WALTER TANAKA TATEKAWA
C.C. N° 16.251.923 de Palmira
Representante Legal

ct

Acepto,

REINALDO PINILLA MORENO
C.C. 80'425.609 de Bogotá
T.P.A. 91563 del C.S. de la J.

SEÑAL: 10251922. Nota: La segunda Notaria GPO.

ADY ISABEL NAMEN SEGURA

NOTARIA SEGUNDA DEL CIRCULO DE BARRANQUILLA

DECLARACION DE PRESENTACION PERSONAL Y RECONOCIMIENTO

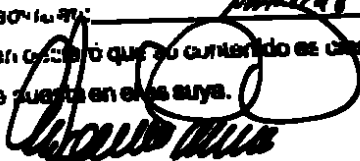
La suscrita Notaria Certifica que este escrito fue
presentado Personalmente por UN HER
TOOKA TOTOKAWA

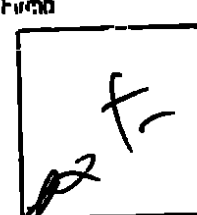
Identificado con: 16251922

Exposición: América

Quien declara que su contenido es cierto y que la
firma puesta en ella es suya.

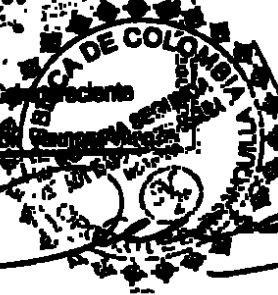
Firma





05 JUN 2000

Huella del Cap. Precedente







***** Pag. 1
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
03*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRÁ JUNTA DIRECTIVA DE LA CÁMARA DE COMERCIO. LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. PARA INFORMACIÓN DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 3303911.

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA,

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1.190 del 22 de Julio de 1976, t rgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 28 de Julio de 1976 bajo el No. 6.070 del libro respectivo, fue constituida la sociedad----- limitada denominada "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINAS LIMITADA "PROCAPS LIMITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1.307 del 28 de Junio de 1979, t rgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Julio de 1979 bajo el No. 10.039 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A." PROCAPS S.A.".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3.810 del 31 de Dic/bre de 1980, t rgada en la Notaria Primera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 30 de Enero de 1981 bajo el No. 12.705 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad de responsabilidad limitada bajo al raz n s cial de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA LIMITADA "PROCAPS LI - MITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3.755 del 10 de Nov/bre de 1983, ot rgada en la Notaria Unica de Soledad, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 22 de Nov/bre de 1983 bajo el No. 17.922 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A. "PROCAPS S.A.".-----

C E R T I F I C A

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

Que por Escritura Pública No. 3.615 del 06 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 1996 bajo el No. 67.218 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambi de razon social, por la denominacion LABORATORIOS PROCAPS S.A

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3.775 del 18 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Enero de 1997 bajo el No. 67.704 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambi de razon social, por la denominacion PROCAPS S.A. -----

C E R T I F I C A

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/ documentos privados:

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
39	1979/01/18	Notaria 3a. de Barranquilla.	9.452	1979/01/24
992	1981/04/30	Notaria 1a. de Barranquilla.	13.112	1981/05/06
1.464	1982/08/27	Notaria Unica de Soledad	15.533	1982/09/08
2.744	1983/08/18	Notaria Unica de Soledad	17.416	1983/08/26
3.826	1984/07/16	Notaria Unica de Soledad	19.554	1984/07/27
3.835	1985/08/26	Notaria Unica de Soledad	22.230	1985/09/04
2.260	1986/09/10	Notaria Unica de Soledad.	24.995	1986/09/15
1.849	1989/07/11	Notaria 2a. de Barranquilla.	33.909	1989/07/13
444	1990/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla.	36.101	1990/03/16
3.090	1991/12/17	Notaria 2a. de Barranquilla	43.993	1992/01/28
269	1993/02/01	Notaria 2a. de Barranquilla	48.428	1993/02/16
2.342	1993/07/28	Notaria 2a. de Barranquilla	50.582	1993/08/10
3.652	1993/11/09	Notaria 2a. de Barranquilla	51.798	1993/11/22
3.615	1996/12/06	Notaria 2a. de Barranquilla	67.218	1996/12/20
89	1997/01/16	Notaria 2a. de Barranquilla	67.704	1997/01/23
2.070	1997/07/17	Notaria 2a. de Barranquilla	70.627	1997/07/31
2.281	1997/08/04	Notaria 2a. de Barranquilla	70.813	1997/08/14
765	1999/04/22	Notaria 3a. de Barranquilla	80.628	1999/04/23
459	2001/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla	91.502	2001/02/23
2.608	2001/10/05	Notaria 2a. de Barranquilla	95.771	2001/11/08
1.730	2004/07/29	Notaria 2. de Barranquilla	112.999	2004/08/26
416	2005/03/03	Notaria 2. de Barranquilla	116.364	2005/03/10
1.613	2005/07/28	Notaria 2. de Barranquilla	119.322	2005/08/18

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) arriba citada(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

PROCAPS S.A.-----

SIGLA: PROCAPS.

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 2
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
03*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

NIT No: 890.106.527-5.

MATRICULA MERCANTIL: 24.802.

C E R T I F I C A

Direccion para notificaciones judiciales:

CL 80 No 78 B - 201.

De la ciudad de Barranquilla.

C E R T I F I C A

DURACION: El término de duración de la sociedad se fijó hasta el 18 de Agosto de 2073.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: El objeto principal de la sociedad sera: a)-La fabricacion de capsulas y otros productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario; b)-La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal; c)-La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados, d) La compra, venta, importación, exportación y distribución de toda clase de elementos instrumentales y equipos medicos, quirurgicos, odontologicos, y hospitalarios para la salud humana y animal. e) La compra, venta, exportación y distribución de dulces, confites, galletas y todo tipo de golosinas o alimentos para el consumo humano. f) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas, nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c). d) y e) antes descritos; g) Prestar los servicios de asesoria y consultoria en las areas administrativas, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion, exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de PROCAPS S.A., asi como los de publicidad y promoción de productos quimicos, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal industrial; h)-Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

titul , empresa o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su bjet principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista, s cio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto, comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuest s requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto; celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaci - nes; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de titulos val - res e instrumentos negociables; comprar, vender y constituir gravamenes sobre bienes muebles e inmuebles; designar representantes apoderados en el pais y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarroll de su objeto social y para la mejor proteccion de sus intereses c rporativos o la de sus socios. La sociedad podra garantizar el cumplimiento de obligaciones adquiridas por terceros o por sus s ci s, para lo cual podra inclusive constituir gravamenes reales sobre sus bienes de cualquier naturaleza.-----

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acción
Aut rizado		
\$*****2.000.000.000	*****2.000.000	*****1.000
Suscrito		
\$*****1.220.000.000	*****1.220.000	*****1.000
Pagado		
\$*****1.220.000.000	*****1.220.000	*****1.000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: La direccion y administracion de la sociedad c rrespondera a la Asamblea General de Accionistas, a la Junta Directiva, al Presidente, al Vicepresidente y a un Gerente General. Corresponde a la Junta Directiva las siguientes funciones y atribuciones entre tras: Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superi r al equivalente en pesos Colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion. Cuando se trate de operaciones en virtud de las cuales la sociedad garantice obligaciones de terceros o de l s s cios, se requerira que la operacion sea aprobada con el voto de por lo menos 2/3 partes de los integrantes de la Junta Directiva. La sociedad tendra un Presidente , quien ejercera la representa - ci n legal de la sociedad y tendra las siguientes atribu - ci nes entre otras: Ejecutar las decisiones de la Asamblea General de Accionistas y de la Junta Directiva. Ejercer la Representaci n Legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarroll del bjet o s cial, de conf rmidad c n l previst en las leyes y en l s presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaci nes,

******* C O N T I N U A *******



***** Pag. 3
 CAMARA DE COMERCIO
 DE BARRANQUILLA
 03*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantía sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a doscientos cincuenta mil dólares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el día en que se surta la transacción o celebración del acto. Las demás funciones que le correspondan como Representante Legal por disposición de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Presidente tendrá un suplente, designado por la Junta Directiva, quien reemplazará al Presidente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con entidades facultadas y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendrá un Vicepresidente designado por la Junta Directiva, quien también ejercerá la representación legal de la sociedad, pudiendo ejercerla conjunta separadamente con el Presidente. El vicepresidente tendrá las siguientes facultades entre otras. Ejecutar dentro de su competencia las decisiones de la Asamblea General de Accionistas, de la Junta Directiva y del Presidente. Ejercer la representación legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantía sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a ciento cincuenta mil dólares de los Estados Unidos de America (US\$150.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el día en que se surta la aprobación o celebración del acto, siempre que no se trate de enajenar bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza muebles, acciones, cuotas o partes de interés inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad, o de constituir gravámenes sobre cualquiera de los anteriores, facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente. Las demás funciones que le corresponda como Representante legal por disposición de la ley, de estos estatutos de la Junta Directiva. El Vicepresidente tendrá (1) suplente, designado por la Junta Directiva, quien lo reemplazará conjunta separadamente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con idénticas facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendrá un (1) Gerente General, con su respectivo Suplente, designados por la Junta Directiva. El Suplente reemplazará al Gerente General, en sus faltas

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

temporales, absolutas o meramente accidentales, quien junto con el gerente general, llevaran la representacion legal de la sociedad, con idénticas facultades, pudiéndolas ejercer conjunta o separadamente con el Presidente y Vicepresidente, con idénticas facultades que el Gerente General y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del titular. El Gerente General tendrá las siguientes facultades entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad, en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantía sea igual o inferior al equivalente en pesos Colombianos a Cincuenta Mil dólares de los Estados Unidos de America (US\$50.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el día en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar a cualquier título bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza mueble, acciones, cuotas partes de interes, inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad de constituir gravámenes sobre cualquiera de las anteriores facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente.

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.-----

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70.838 del libro respectivo, y según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.-----

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87.250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE:

JUNTA DIRECTIVA

Principales

1. Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7.463.982
2. Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7.461.324
3. Minski Gontovnik Jose	CC.*****8.671.834

Suplentes

1. Minski Zilberblum Elliot	CC.*****72.219.541
2. Minski Deitel Daniel	*****
3. Minski Sharon	PA.*990.212.082.805

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: **PROCAPS S.A.** cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio,

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 4
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
03*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70.838 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Presidente. Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7.463.982
Suplente del Presidente Minski Minski Abraham	CC.*****802.575
Vicepresidente Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7.461.324
Suplente del vicepresidente Minski Gontovnik Jose	CC.*****8.671.834

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 11 del 01 de Febrero de 2001 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 12 de Febrero de 2001 bajo el No. 91.273 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Gerente General. Uribe Ochoa Guillermo Luis	CC.*****70.073.754

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 406 del 02 de Sep/bre de 2004 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 09 de Sep/bre de 2004 bajo el No. 113.263 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Gerente Tanaka Walter	CC.*****16.251.923

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 124 del 29 de Marzo de 1999 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 04 de Agosto de 1999 bajo el No. 82.226 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Revisor Fiscal Ppal. Vargas Pertuz Ana Isabel	CC.*****32.696.645

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87.250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Revisor Fiscal. Lozada Villareal Milena	CC.*****32.748.111

C E R T I F I C A

Que por escritura publica No. 2.608 del 5 de Octubre del 2.001, registrada en la Notaría 2a. de Barranquilla, inscrita en esta Cámara de Comercio el 8 de Noviembre del 2.001, bajo los Nos. 95.771, 2.056, 2.057, 2.058, 2.059, 2.060, 2.061, 2.062 y 2.064 del libro respectivo, se reforma totalmente el artículo 65, contenido en la escritura publica No. 3.705 de Noviembre 6 de 1.998, de la Notaría Segunda del Circuito de Barranquilla, y se constituyen los siguientes Apoderados Generales, quienes tendrán las funciones que a continuación se indican en razón de su cargo en la sociedad: 1.-Se confiere Poder Especial, Amplio y Suficiente a los señores: WALTER TANAKA TATEKAWA, C.C. No. 16.251.923; WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA, C.C. No. 8.715.941, para que cada uno en forma independiente en nombre y representación de PROCAPS S.A., suscriba todas las declaraciones tributarias, aduaneras y cambiarias a que este obligada la sociedad, así como para que responda todo tipo de requerimiento solicitudes de información de las autoridades tributarias, aduaneras cambiarias, en los órdenes Distrital, Departamental y Nacional. 2.-Se confiere Poder Especial, amplio y suficiente, a los siguientes señores que conforman el Grupo A y el Grupo B para que conjuntamente suscriban contratos de suministros de mercancías y servicios con entidades oficiales, hasta por la suma de US\$800.000.00 (OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA), liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el día que se realice la respectiva transacción. GRUPO A: GUILLERMO LUIS URIBE OCHO C.C. No. 70.073.754, LINO LAZALA SILVA VARGAS C.C. No. 19.260.410, JAIRO MOLINA MEJIA C.C. No. 8.706.380, CLAUDIA TANGARIFE CASTILLO C.C. No. 41.660.293. GRUPO B: WALTER TANAKA TATEKAWA C.C. No. 16.251.923, HENRY CARO DIAZ C.C. No. 19.395.298, CARMEN ALICIA FLOREZ C.C. No. 22.434.044, CARMEN ALICIA HERRERA DIAZ GRANADOS C.C. No. 22.377.540. Para el ejercicio de estas facultades se requiera por lo menos la firma de uno (1) de los apoderados especiales del Grupo A y uno de los apoderados especiales del Grupo B; 3.-Se otorga Poder General, Amplio y Suficiente a la Doctora JOSEFINA MIELES BUELVAS C.C. No. 33.138.497, a la Doctora MARCELA CARVAJALINO PAGANO C.C. No. 22.579.748, y al Doctor DANIEL MORENO VILLALBA, C.C. No. 19.113.210; para que cada uno representen a PROCAPS S.A., ante todo tipo de autoridades administrativas y judiciales, en asuntos de naturaleza cambiaria y fiscal, tales como: Contestar e interponer demandas y requerimientos, comparecer en juicios, pedir la práctica de pruebas, recibir notificaciones, interponer recursos y ejercer acciones contenciosas administrativas.

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 5
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
03*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

vas y de tutela, transigir, conciliar, recibir en nombre de la sociedad desistir, sustituir y reasumir este mandato. Para la celebraci n de cualquier acuerdo conciliatorio o transaccional, judicial extrajudicial, cualquiera que sea su cuantia, los Apoderados deberan aportar la autorizaci n escrita del Representante Legal de la sociedad. Los Apoderados podran presentar solicitudes de devoluci n y/compensaci n de impuestos y recibir los pagos por devoluci nes de impuestos, firmar, notificarse y realizar todo acto necesari para cumplir con el mandato encomendado.-----

C E R T I F I C A

Que segun documento privado de fecha 7 de junio de 2000, inscrito en esta Camara de Comercio el 8 de junio de 2000, bajo el No.1.786 del libro respectivo, consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982 de Barranquilla, actuando como Presidente y Representante Legal de la sociedad PROCAPS S.A, confiere poder especial, amplio y suficiente a KAREN FIGUEROA GARCIA, C.C.No.32.732.070 de Barranquilla, para que en su nombre y representaci n de la sociedad suscriba todas declaraciones cambiarias a que este obligada PROCAPS S.A, en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales.--

C E R T I F I C A

Que segun Documento Privado del 13 de diciembre del 2.002, inscrito en esta Camara de Comercio el 15 de enero del 2.003 bajo el No.2.290 del libro respectivo, el se n o r RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C.No.7.463.982, en calidad de REPRESENTANTE LEGAL, y en condici n de PRESIDENTE de PROCAPS S.A., mediante el presente documento otorgo PODER ESPECIAL al Sr. MARLON TATIS PAREDES, C.C.No.72.176.874, para que en representaci n de PROCAPS S.A., suscriba declaraciones, reportes y cualquier tipo de documentos relacionados con tramites o registros de Comercio Exterior ante el Ministerio de Comercio Exterior y/o cualquier entidad del Estado que haga sus veces. En consecuencia, el Sr. MARLON TATIS PAREDES, podra suscribir en representaci n de PROCAPS S.A. declaraciones, reportes y cualquier tipo de documentos relacionados con tramites o registros de Comercio Exterior ante el Ministerio de Comercio Exterior y/o cualquier entidad del Estado que haga sus veces.-----

C E R T I F I C A

Que segun document privado del 10 de noviembre del 2004, inscrito en esta Camara de Comercio el 1 de diciembre del 2.004, bajo el No. 2.753 del libro respectivo consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C.

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

7.463.982 de Barranquilla, actuando como Presidente y Representante Legal de la sociedad PROCAPS S.A, confiere poder especial, amplio y suficiente a ANTONIO VARELA DIAZ, C.C.No.72.004.669 de Barranquilla, para que en nombre y representacion de la sociedad firme las declaraciones cambiarias a que este obligada PROCAPS S.A., a suscribir en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales. Por lo anterior, el señor ANTONIO VARELA DIAZ, queda facultado para firmar las declaraciones comabliarias y demas documentos relacionados con las declaraciones, notificaciones, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias, desistir en general a realizar todo acto necesario de tal forma que pueda cumplir con el mandato dado.-

C E R T I F I C A

Que segun documento privado del 22 de Febrero de 2005, inscrito en esta Camara de Comercio el 28 de Marzo de 2.005, bajo el No. 2.820 del libro respectivo, consta que WALTER TANAKA TATEKAWA C.C. 16.251-923 de Palmira, quien actua como representante legal de la sociedad PROCAPS S.A, otorga Poder Especial, Amplio y Suficiente al señor MARLON TATIS PAREDES C.C. No. 72.176.874, para que en representaci n de PROCAPS S.A., suscriba declaraciones aduaneras, reportes y cualquier tipo de documentos relacionados con los tramites o registros de comercio exterior ante la direccion de impuestos y aduanas nacionales y/o cualquier entidad que haga sus veces, y para que responda todo tipo de requerimientos y/o solicitudes de informacion de las autoridades aduaneras en los ordenes distrital, departamental y nacional.-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Publica No.1.613 del 28 de Junio del 2.005, tramitada en la Notaria Segunda de Barranquilla, inscrita en esta Camara de Comercio el 18 de agosto del 2.005 bajo el No.2.913 del libro respectivo, consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C.No.7.463.928, en su c ndicion de Presidente y Representante Legal de la sociedad PROCAPS S.A., confiere poder especial amplio y suficiente a l s siguientes senores que conforman el Grupo A y el Grupo B, para que conjuntamente suscriban contratos de suministro de mercancías y servicios con entidades oficiales, hasta por la suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS DE AMERICA (US\$800.000), liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el día que se realice la respectiva transaccion. GRUPO A: MIRIAM RODRIGUEZ DIAZ, C.C.No. 41.473.569. GRUPO B: NELSON SUAREZ CHAVEZ, C.C.No.79.417.971.-----.

C E R T I F I C A

Que en esta Cámara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores de documentos referentes a reforma, disolución, liquidación nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 29 de Marz de 2006.

******* C O N T I N U A *******

03-08017703 024802 PROCAPS S.A.

Barranquilla, 01 de Juni de 2006

Hr:10:37:36

94
No. 10310438



***** Pag. 6
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
03*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

La información sobre embargos de establecimiento se suministra en
Certificados de Matrícula, la de contratos sujetos a registro, en
Certificados Especiales.

m. fajon

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 February 2001 (22.02.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/12161 A1

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 9/20 (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (21) International Application Number: PCT/EP00/07934
- (22) International Filing Date: 14 August 2000 (14.08.2000)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
99810738.7 17 August 1999 (17.08.1999) EP
- (71) Applicant (*for all designated States except US*): NO-VARTIS CONSUMER HEALTH S.A. [CH/CH]; Rue de l'Eraz, CH-1260 Nyon (CH).
- (72) Inventor; and
- (73) Inventor/Applicant (*for US only*): MARTANI, Rosa [FR/FR]; 84, rue du Mont Blanc, F-01220 Divonne-les-Bains (FR).
- (74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— With international search report.
— Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments.
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: RAPIDLY DISSOLVING DOSAGE FORM AND PROCESS FOR MAKING SAME

(57) Abstract: The invention relates to a solid dosage form which is rapidly disintegrating in aqueous medium. Especially, the invention relates to pharmaceutical, orally ingested solid dosage forms, which are designed to disintegrate rapidly within the mouth, and to analogous veterinary dosage forms. Moreover, the invention relates to a unique process for the manufacture of said solid dosage forms.

WO 01/12161 A1

RAPIDLY DISSOLVING DOSAGE FORM AND PROCESS FOR MAKING SAME

The present invention relates to the field of solid, rapidly dissolving dosage forms. Wherever a solid dosage form comprising any kind of active ingredient and bound to dissolve rapidly in an aqueous medium is needed, the unique dosage forms provided by the present invention may be applied.

In the first instance, the invention relates to pharmaceutical, orally ingested solid dosage forms, which are designed to dissolve rapidly within the mouth. Another preferred field of applying the invention is solid, rapidly dissolving dosage forms which are administered orally to animals, especially mammals like e.g. dogs, cats, horses or cattle, e.g. veterinary dosage forms.

In the pharmaceutical field, there is a great need for said dosage forms because many people are unwilling and/or unable to swallow tablets, capsules and other traditional solid dosage forms. The present invention provides a solid pharmaceutical dosage form adapted for direct oral administration, i.e. for direct insertion into the mouth of a patient. This is particularly useful in administration of medicaments to e.g. children, debilitated patients, patients who have difficulty swallowing solids and the elderly.

Currently the main technologies to obtain such type of dosage forms are: (1) The active ingredient is mixed with water-soluble diluents and compressed on a tableting machine at low to medium compression force. (2) A suspension is prepared from the active ingredient and appropriate excipients, which suspension is then dispensed into blister packs and finally dried, for example freeze-dried (e.g. Zydys®).

All these technologies have their drawbacks: For example in the case of (1), the mechanical resistance of the dosage forms is often insufficient in normal blister packs and the dosage forms often do not disintegrate rapidly enough (time needed for dissolution may be up to 60 seconds and more). In the case of (2), again lacking mechanical resistance in normal blister packs can be a problem but in particular the time-consuming and costly freeze-drying process is a major disadvantage. Moreover, the effectiveness of a freeze-drying process always depends on the physico-chemical parameters of the active substances used. For certain active substances, especially such having a high solubility in water, it is therefore

difficult or impossible to apply a freeze-drying process and consequently this technology. Finally, the development of units with high doses (up to 500 mg or even 1000 mg) of active ingredients and/or combinations of active ingredients may be difficult or even impossible with this technology.

The present invention addresses the needs mentioned above and the problems encountered with currently available technologies. The expensive freeze-drying process is avoided. The manufacture of the dosage form of the invention is simple and suitable for a broad range of active ingredients with different physico-chemical parameters, for high dose unit forms (up to e.g. 1000 mg, in particular 500 mg, of active substance) and also for combinations of active ingredients, including combinations of a water-soluble with a water-insoluble active substance. Moreover, it overcomes the main problems of drying suspensions which are filled in blister packs, by (a) assuring that the dosage forms always have a uniform content of the active ingredient(s); (b) assuring that the dosage forms always have a uniform tablet weight (e.g. dose weights accurate within 2-3%); (c) avoiding a time-consuming process for removing high quantities of solvent; (d) allowing easy upscaling of the process developed in the laboratory; and (e) avoiding moisture uptake during storage.

The basis for the new beneficial solid dosage forms is a newly developed advantageous process of manufacturing them.

The invention therefore relates - in a first embodiment - to a process for the manufacture of a solid dosage form which is rapidly dissolving in aqueous medium, which process comprises

(a) preparing a powder or granulate consisting of

(1) either the active substance - or part thereof - and all other ingredients of the solid dosage form; or

(2) all other ingredients of the solid dosage form except the active substance;

(b) dispensing

(1) either an auxiliary solvent or

(2) a solution or dispersion (preferably a solution) of the active substance in an auxiliary solvent,

in moulds or in the cavities of the pre-formed container intended for storage of the solid dosage form;

(c) compacting a suitable amount of the powder or granulate prepared according to (a)(1) or (a)(2) above;

(d) putting the compacted powder or granulate so obtained on the top of the liquid which according to (b)(1) or (b)(2) is in moulds or in the cavities of the pre-formed container intended for storage of the solid dosage form;

(e) removing the auxiliary solvent by applying a drying system to the units in the moulds or in the cavities of the pre-formed container intended for storage of the solid dosage form; and

(f) removing the dried units from the moulds into a suitable storage container or sealing the cavities of the pre-formed container intended for storage of the solid dosage form, respectively.

It will be understood that the order in which certain steps of this process are carried out is not fixed but interchangeable. For example, (b) may be carried out before (a), or (c) before (b). All these variations are intended to be covered by the present invention.

A preferred embodiment of the invention is characterized by the process for the manufacture of a solid, rapidly dissolving pharmaceutical or veterinary dosage form for oral administration, which process comprises

(a) preparing a powder or granulate consisting of

(1) either the intended dose of the active substance - or part thereof - and all other ingredients of the solid dosage form; or

(2) all other ingredients of the solid dosage form except the active substance;

- 99 ~~22~~
- (a') transferring said powder or granulate to a combined compacting/dosing system;
- (a'') placing moulds or a pre-formed container intended for storage of the solid pharmaceutical or veterinary dosage form within the operating range of the combined compacting/dosing system;
- (b) dispensing,
- (1) either an auxiliary solvent or
- (2) a solution or dispersion (preferably a solution) of the active substance in an auxiliary solvent,
- in moulds or in the cavities of the pre-formed container intended for storage of the solid pharmaceutical or veterinary dosage form;
- (c) compacting - within the combined compacting/dosing system - a suitable amount of the powder or granulate prepared according to (a)(1) or (a)(2) above;
- (d) putting the compacted powder or granulate on the top of the liquid which according to (b)(1) or (b)(2) is in moulds or in the cavities of the pre-formed container intended for storage of the solid pharmaceutical or veterinary dosage form;
- (e) removing the auxiliary solvent by applying a drying system comprising one or more techniques selected from forced warm gas, microwave radiation and reduced pressure, to the units in the moulds or in the cavities of the pre-formed container intended for storage of the solid dosage form; and
- (f) removing the dried units from the moulds into a suitable storage container or sealing the cavities of the pre-formed container intended for storage of the solid pharmaceutical or veterinary dosage form, respectively.
- In particular preferred is the process for the manufacture of a solid, rapidly dissolving pharmaceutical dosage form for oral administration, which process comprises
- (a) preparing a powder or granulate consisting of the active substance and all other ingredients of the solid dosage form;

- 100 23
- (a') transferring said powder or granulate to a combined compacting/dosing system;
 - (a'') placing a pre-formed container intended for storage of the solid pharmaceutical dosage form within the operating range of the combined compacting/dosing system;
 - (b) dispensing an auxiliary solvent in the cavities of the pre-formed container intended for storage of the solid pharmaceutical dosage form;
 - (c) compacting - within the combined compacting/dosing system - an amount of the powder or granulate prepared according to (a) above, which amount of powder or granulate contains the intended dose of the active substance;
 - (d) putting the compacted powder or granulate on the top of the liquid which according to (b) is in the cavities of the pre-formed container intended for storage of the solid pharmaceutical dosage form;
 - (e) removing the auxiliary solvent by applying a drying system comprising at least two different techniques selected from forced warm gas, microwave radiation and reduced pressure; and
 - (f) sealing the cavities of the pre-formed container intended for storage of the solid pharmaceutical dosage form.

The active substance is typically used as the pure substance - which may be present e.g. in a certain crystalline form or in amorphous form - but it may also be e.g. microencapsulated, e.g. for the purpose of taste-masking, as a sustained release microencapsulation or a gastro-resistant microencapsulation (enteric coating); or in the form of a complex, e.g. a cyclodextrine complex or an ion exchange resin complex. It may be water-soluble or water-insoluble. Moreover, the active substance can e.g. be dissolved in an auxiliary solvent - wholly or only part thereof [see process variant (b)(2)]. Still another possibility is, for example, that the active substance together with some of the excipients is dissolved in an auxiliary solvent.

101 2A

What the "other ingredients" of the solid dosage form is concerned [process step (a)], these are not critical and may vary within wide limits. The kind of ingredients used inter alia depends on the field where the solid dosage form is intended for, e.g. pharmaceuticals, veterinary products or other areas of application.

Preferably, the solid dosage form manufactured comprises (1) an active substance, (2) a filler and (3) a disintegration agent. Other usual excipients (4), like e.g. sweeteners, lubricants, flavours, taste-masking agents, binders, buffering agents, colouring agents, stabilisators or preservatives, may optionally be present.

The auxiliary solvent applied in step (b) is e.g. water, preferably purified water, or a non-aqueous solvent, e.g. ethanol, acetone or isopropanol, or any mixture of water with one or more of the non-aqueous solvents. Preferred are water, water/ethanol mixtures and ethanol; especially water and water/ethanol mixtures; and in particular water alone.

In step (b), the auxiliary solvent is dispensed in moulds or in the cavities of the pre-formed container by any means known in the art to be suitable for that purpose, e.g. a metered dose pump or a multi-pipette system.

In a preferred embodiment of the invention, the process steps (c) and (d) are accomplished with the aid of a combined compacting/dosing system.

In case that a combined compacting/dosing system is used, it must be able to serve the following functions: (a) dose a precise quantity of powder or granulate; (b) compact the dosed powder or dosed granulate; and (c) release the dosed compacted pellet.

In a preferred embodiment of the invention, the combined compacting/dosing system consists e.g. of a powder feed frame and an assembly of dosers capable of delivering a charge of the compacted drug powder in the desired dosage. The movements of the doser assembly and the feed frame can be driven e.g. pneumatically or electrically. The product powder or granules are prepared for dosing e.g. by a rotating paddle feed frame capable of regulating the depth of the powder bed. In a preferred embodiment of the invention, the doser assembly descends into the powder bed, takes and compacts the powder charges.

Then the doser assembly raises the dosed compacted drug powder from the powder bed and releases the dosed compacted powder charge intact into the moulds or the cavities of the pre-formed container, e.g. a blister pack.

After depositing the compacted powder into e.g. the blister cavities, the filled blister card is removed mechanically and replaced with an empty blister card so that the process may be repeated.

The system can also be adjusted so as to deliver a double-layer compacted powder into the cavities of the blister, where the first layer is intended for an immediate release (it disintegrates immediately in the mouth), and the second layer is for a sustained release (it softens in contact with saliva). In that case, the doser assembly may e.g. descend into a first powder bed, take up powder intended for the first layer, descend into a second powder bed, take up powder intended for the second layer, and finally compact the powder charges.

In a preferred embodiment, blisters (having several cavities) are filled by a doser/compaction assembly [process steps (c) and (d)]. In this case, the compaction system is e.g. composed of an assembly of dosers set up on a driven plate. Said doser/compaction assembly takes and compacts the powder in a powder feed vat. The thickness and density of the powder bed are ensured by a successive and automatic passage of a powder decompacting grid and leveling blade. Once the powder has been taken, the feed vat is replaced by the blister. Each cavity of the blister is placed under the doser/compaction assembly filled with compacted powder. A pellet of compacted powder is then deposited in each cavity of the blister, and the process starts again.

Removal of the auxiliary solvent [step (e)] is accomplished by applying a drying system which comprises one or more of the known drying techniques, e.g. warm forced gas, microwave or reduced pressure (vacuum). Preferably, at least two different techniques selected from forced warm gas, microwave radiation and reduced pressure are applied. Especially preferred are the combinations of forced warm gas together with microwave radiation and microwave radiation together with reduced pressure, in particular forced warm gas together with microwave radiation. Said combined techniques may be applied simultaneously or alternating (interchangeably), preferably simultaneously.

In a preferred embodiment of the invention, the auxiliary solvent is removed without applying any freeze-drying process in step (e).

The drying system may be static or dynamic. It may operate continuously or discontinuously during the drying process. Forced warm gas (e.g. air, nitrogen or carbon dioxide) has e.g. a temperature of from 30 up to 80°C. Forced warm gas is preferably forced warm nitrogen or forced warm air. Advantageously, it is heated before entering the drying system. It can be blown e.g. vertically or horizontally across the product. In case that the auxiliary solvent used comprises a solvent that may give rise to explosions when combined with oxygen and microwave radiation, e.g. ethanol, it is preferable to use non-oxygen-containing forced warm gas, e.g. nitrogen or carbon dioxide. But forced warm air may nevertheless be used, if the risk of explosion is avoided by other precautionary measures in the drying system. The risk of explosion can also be avoided in that case, if a drying system is used wherein microwave radiation is combined with reduced pressure (vacuum).

The microwave can be e.g. a mono-mode or multi-mode structure. When microwave radiation is applied, this is preferably done in a system that is able to work on-line (continuously) during the manufacturing process. Typically the wavelength of the microwave radiation is chosen so as to excite the solvent molecules, especially water, and expedite their evaporation. Advantageously, the microwave radiation is combined with forced warm gas which is capable of removing the humidity (gaseous water) generated.

"Reduced pressure" typically means pressures of from 0.1 mbar up to 500 mbar, and especially of from 20 to 200 mbar. The evaporation is typically performed at a temperature of from 20 up to 80°C, and preferably at 30-60°C. Said elevated temperatures are obtained e.g. by applying forced warm gas and/or microwave radiation.

In process step (f), it is preferred that the cavities of the pre-formed container intended for storage of the solid dosage form are sealed, e.g. with a lid. Pre-formed containers intended for storage of the solid dosage form are in particular blisters. Blisters are well-known in the art; they may be produced and formed from materials like e.g. polyvinyl chloride (PVC), PVC/polyvinylidene chloride (PVDC), PVC/Polyethylene (PE)/PVDC,

104 27

PVC/PE/PVDC/PE/PVC, oriented polyamide (oPA)/Aluminium (Alu)/oPA or PVC/oPA/Alu/PVC.

In one special embodiment of the invention blisters are sealed with a lidding foil to obtain a peel off blister. Peel off (lidding) foils are composed of e.g. Paper/PETP (Polyethylene terephthalate)/Alu or Paper/PETP/Alu) or PETP/Alu.

From the description of the unique process of manufacture above it has become clear that the solid dosage form of the present invention is manufactured without applying any compression force to the mixture of its components (1), (2), (3) and optionally (4) during the last step of manufacture concerning the solid dosage form, i.e. process step (e). As a result of the particular process of manufacture used, the dosage form of the invention normally has a density of 300-1000 mg/ml, preferably of 400-900 mg/ml, and more preferably of 500-800 mg/ml, and especially of 500-700 mg/ml. This is a density that is much lower than that of compressed dosage forms like normal tablets etc. (having densities of above 1100 mg/ml). As a result of its unusually low density, the dosage form of the invention disintegrates more rapidly than would be the case, if the mixture of its components (1), (2), (3) and optionally (4) were subjected to compression force during the last step of manufacture concerning the solid dosage form, i.e. process step (e). When taken into the mouth, it typically disintegrates within 30 seconds, preferably within 20 seconds, more preferably within 10 seconds and most preferably within 8 seconds.

The invention therefore further relates to a solid dosage form which is rapidly dissolving in aqueous medium, which dosage form comprises

(1) an active substance,

(2) a filler, and

(3) a disintegration agent,

which dosage form disintegrates when taken into the mouth within 30 seconds, and

which dosage form has a density of 300-1000 mg/ml.

Preferred are solid pharmaceutical or veterinary solid dosage forms for oral administration consisting essentially of a homogeneous mixture of

(1) at least one pharmaceutically or veterinary active substance,

(2) at least one filler,
 (3) at least one disintegration agent, and
 (4) optionally other usual excipients,
 which dosage form disintegrates when taken into the mouth within 30 seconds, and
 which dosage form has a density of 400-800 mg/ml.

In a preferred embodiment of the invention, the solid dosage forms mentioned herein before do contain at least one other usual excipient.

Further preferred are those solid pharmaceutical or veterinary dosage forms of the invention, wherein the composition contains as other usual excipients (4) a lubricant and optionally other usual excipients.

Especially preferred are those solid pharmaceutical or veterinary dosage forms of the invention, wherein the composition contains as other usual excipients (4) a lubricant, one or more sweeteners and optionally other usual excipients.

More precisely, the solid pharmaceutical or veterinary dosage form consists essentially of a mixture, especially a homogeneous mixture, of the components (1), (2), (3) and optionally (4) mentioned above.

The term "pharmaceutically active substance" is intended to be understood broadly so as to include not only pharmaceuticals but also e.g. vitamins, minerals, dietary supplements, nutritional supplements or infant formula products. Pharmaceuticals may include, without limitation, antacids, e.g. calcium or magnesium carbonate; analgesics, anti-inflammatories, antibiotics, laxatives, antidiarrheals, e.g. loperamide, anthelmintics; antifungals, e.g. terbinafine or a pharmaceutically acceptable salt thereof; emetics, antiemetics, anorexics, stimulants, antihaemorrhoids; antiasthmatics, antidiuretics, antifatulents, antimigraine agents, antispasmodics, sedatives, antihyperactives, tranquilizers; antihistamines, e.g. loratidine; decongestants, e.g. pseudoephedrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof; betablockers, hormones, weight-control substances and combinations thereof. Preferred active substances are analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs, such as diclofenac, ketoprofen, ibuprofen, aspirin or paracetamol and pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as hormones, e.g. melatonin. Minerals are e.g.

pharmaceutically acceptable salts of calcium, magnesium or zinc, e.g. calcium carbonate, magnesium carbonate, magnesium L-aspartate or zinc gluconate.

Especially preferred is diclofenac which may be present either as free acid or as a pharmaceutically acceptable salt thereof, e.g. the potassium or sodium salt, and also diclofenac tromethamine salt or the diclofenac hydroxyethylpyrrolidinium salt, and also e.g. diclofenac complexes, e.g. diclofenac cyclodextrin complexes. In particular preferred is diclofenac potassium.

Another field of application of the solid dosage form according to the invention is the veterinary field, which concerns e.g. the protection of domestic animals or productive livestock against parasites that live in or on the animals, and the treatment of sick animals that are in need of a certain active substance.

The filler used can be any of those known in the art, e.g. mannitol, lactose, calcium phosphates, dibasic calcium phosphates, cellulose microcrystalline, cyclodextrine, starch, laevulose, maltitol, polydextrose, sucrose, glucose, inulin, sorbitol or xylitol. Preferred fillers are mannitol, lactose, sucrose, glucose, sorbitol, laevulose, microcrystalline cellulose and starch, and especially preferred are mannitol, lactose, starch and microcrystalline cellulose. It has been found that a particularly advantageous filler is mannitol, because it is particularly useful in forming the low density matrix of the dosage form that disintegrates rapidly within the mouth. Furthermore, mannitol is favourable in the drying process of the formulation [see step (e) of process hereinabove] because of its non-hygroscopic character. The filler is typically present in an amount of at least 30, preferably at least 50, more preferably at least 60, and especially at least 70 weight-% of the total dosage form.

The disintegration agent can be any of those known in the art, e.g. croscarmellose Na; agents based on sodium carboxymethyl cellulose and starch, e.g. Primojel®; sodium glycolates of starches, e.g. Explotab®; poly-N-vinyl-2-pyrrolidones, e.g. Polyplasdone®XL or Kollidon®CL; starches; polymethylmethacrylates, e.g. Eudispert®HV; polysaccharides, e.g. Emcosoy®; or synthetic resins, e.g. Amberlite®IRP 88. Preferred disintegration agents are croscarmellose Na, agents based on sodium carboxymethyl cellulose and starch (e.g. Primojel®) and poly-N-vinyl-2-pyrrolidones (especially Polyplasdone®XL). The disintegration

agent is typically present in an amount of at least 1, preferably of at least 5, and especially of at least 10 weight-% of the total dosage form, e.g. of from 1 up to 20 weight-%, especially of from 1 up to 15 weight-%.

Lubricants which can optionally be present in the dosage form are e.g. talc, magnesium stearate, Compritol® [corresponds to a behenic acid derivative, especially glyceryl behenate (also called "tribehenin") which corresponds to a mixture of glycerides (mainly triglycerides) of fatty acids (mainly behenic acid)]; polyethylene glycol, especially polyethylene glycol 6000, stearic acid, sodium stearyl fumarate, hydrogenated vegetable oil, sodium benzoate, L-leucine or silicon dioxide. If used, the lubricant is typically present in an amount of up to 10 weight-%, preferably up to 5 weight-%, e.g. in an amount of from 0.3 to 10 weight %, and especially in an amount of from 0.3 up to 5 weight-% of the total dosage form. Preferred as lubricant is talc.

Sweeteners which can optionally be present in the dosage form are e.g. sodium saccharin, aspartame, acesulfame K, neohesperidine (dihydrochalcone), thaumatin, miraculine or ammonium glycyrrhizinate. If used, the sweetener is typically present in an amount of up to 15 weight-% and especially in an amount of from 0.5 up to 15 weight-% of the total dosage form.

A combination of sweeteners which is of particular value for taste-masking of pharmaceutically active substances, especially of bitter active substances, e.g. diclofenac, terbinafine or pseudoephedrine or any pharmaceutically acceptable salts thereof, is characterized by the combination of (1) at least one of neohesperidine, thaumatin and ammonium glycyrrhizinate, (2) mint flavour and (3) at least one of aspartame and acesulfame or a pharmaceutically acceptable salt thereof, especially acesulfame K. Said combination of sweeteners combined with a pharmaceutically active substance, especially one requiring effective taste-masking, forms another embodiment of the invention.

Flavours (aromas) or taste-masking agents which can optionally be present in the dosage form are known in the art. Examples are sodium chloride, vanillin, citric acid, mint flavour, lemon flavour, orange flavour, grapefruit flavour, cream flavour, raspberry flavour, strawberry flavour, anise flavour or cherry flavour.

108 31

Binders which can optionally be present in the dosage form are e.g. polyvinylpyrrolidones, methyl hydroxypropyl cellulose and other cellulose materials, e.g. sodium carboxymethyl cellulose or hydroxypropyl cellulose, or gums, e.g. xanthan gum, guar gum, arabic gum, carrageenan, and, in particular, gellan gum.

If used, the binder is typically present in an amount of up to 10 weight-% and especially in an amount of from 0.5 up to 10 weight-% of the total dosage form.

Further excipients optionally present may be, for example, colorants, buffering agents, acidifying agents or preservatives.

According to the unique process of the invention, it is possible to provide solid dosage forms for a broad range of active ingredients with different physico-chemical parameters, for high dose unit forms (e.g. up to 1000 mg, in particular 500 mg of active substance) and also for combinations of active ingredients.

In the pharmaceutical (and veterinary) field, the solid dosage form is presented as a single dose unit, e.g. a tablet, of a size and shape adapted for direct oral administration to a patient (or a warm-blooded animal, respectively). The tablet is pleasant to take and, once placed into the mouth, will disintegrate substantially and instantly without any voluntary action by the patient, such as e.g. chewing. Upon disintegration of the tablet, the active ingredient is released and can be swallowed or is absorbed from the buccal cavity. Buccal absorption can be particularly advantageous for substances submitted to a high first hepatic metabolism. Drugs coming into consideration are in particular those with a relatively low molecular weight and pKa values enabling the presence of non-ionized drug at buccal pH.

In the pharmaceutical (and veterinary) field, the solid dosage form according to the present invention is convenient to use for the consumer (or warm-blooded animal, respectively) without the need of water or additional devices. Moreover, the instant disintegration and/or dissolution gives a sensation of a rapid and powerful action of the pharmaceutical dosage form and makes it unique and motivating for the patient to take.

109

The following examples illustrate the invention.

Example 1: Fast melting oral dosage form containing 12.5 mg of Diclofenac potassium (overall weight: 400 mg)

<u>Composition</u>	<u>mg/unit</u>
Diclofenac K	12.5 mg
Aspartame	10 mg
Acesulfam K	20 mg
Talc	5 mg
Mint flavour	10 mg
Croscarmellose Na	25 mg
Mannitol	<u>317.5 mg</u>
Total	400 mg

(a) All the components of the formulation are mixed for 5 min, sifted through a 0.5 mm mesh screen and then mixed again for 15 min. The homogeneous, dry mixture is filled into the feed frame of the combined compacting/dosing system, and the thickness and density of the powder bed are metered by a successive and automatic passage of a powder decompacting grid and leveling blade. (b) Each cavity of a pre-formed blister card is filled with 200 microliters of solvent (a mixture of water/ethanol 1:1) with the aid of multi-pipette system. For steps (c) and (d), a combined compacting /dosing system is used which consists of a powder feed frame and an assembly of dosers capable of delivering charges of compacted drug powder in the desired dosage. The assembly of dosers is composed of several compaction dispensers set up on a driven plate. Said assembly of dosers descends, takes and compacts the powder charges in a powder feed vat (step c). The assembly raises the dosed compacted powder from the powder bed and releases them intact into the cavities of the pre-formed blister card (filled with solvent before) (step d). After depositing the dosed compacted powder, the assembly raises again. The filled blister card is removed and transferred to an oven, and the process may be repeated. (e) The unit forms in the blisters are dried in an oven wherein forced warm nitrogen ($T=50^{\circ}\text{C}$) and microwave radiation are applied simultaneously for 45 minutes. (f) The dry blisters are sealed with a lidding foil (Paper/PETP/Aluminium).

In an analogous manner as described in example 1, also the fast melting oral dosage forms of examples 2-6 are manufactured.

<u>Example 2:</u>	Calcium carbonate	600 mg
	Acesulfame K	8 mg
	Croscarmellose Na	10 mg
	Gellan gum	20 mg
	Lemon flavour	10 mg
	Cream flavour	6 mg
	Mannitol	<u>346 mg</u>
	Total	1000 mg

<u>Example 3:</u>	Terbinafine hydrochloride	60 mg
	Nechesperidine	1 mg
	Acesulfame K	30 mg
	Sodium chloride	5 mg
	Croscarmellose Na	30 mg
	Talc	5 mg
	Mint flavour	15 mg
	Cream flavour	5 mg
	Mannitol	<u>249 mg</u>
	Total	400 mg

<u>Example 4:</u>	Pseudoephedrine hydrochloride	10 mg
	ammonium glycyrrhizinate	5 mg
	Acesulfame K	40 mg
	Sodium chloride	5 mg
	Polypyrrolone XL	65 mg
	Talc	5 mg
	Citric acid	10 mg
	Cream flavour	5 mg
	Mint flavour	30 mg

	Mannitol	<u>625 mg</u>
	Total	800 mg
<u>Example 5:</u>	Magnesium L aspartate	535 mg
	Aspartame	5 mg
	Acesulfame K	5 mg
	Croscarmellose Na	30 mg
	Polypyrrolidone XL	50 mg
	Talc	5 mg
	Raspberry flavour	10 mg
	Citric acid	7 mg
	Mannitol	<u>353 mg</u>
	Total	1000 mg
<u>Example 6:</u>	Zinc gluconate	35 mg
	Acesulfame K	10 mg
	Gellan gum	10 mg
	Croscarmellose Na	20 mg
	Talc	5 mg
	Raspberry flavour	10 mg
	Mannitol	<u>310 mg</u>
	Total	400 mg .

Claims:

1. A process for the manufacture of a solid dosage form which is rapidly dissolving in aqueous medium, which process comprises

(a) preparing a powder or granulate consisting of

(1) either the active substance - or part thereof - and all other ingredients of the solid dosage form; or

(2) all other ingredients of the solid dosage form except the active substance;

(b) dispensing

(1) either an auxiliary solvent or

**(2) a solution or dispersion of the active substance in an auxiliary solvent,
in moulds or in the cavities of the pre-formed container intended for storage of the solid dosage form;**

(c) compacting a suitable amount of the powder or granulate prepared according to (a)(1) or (a)(2) above;

(d) putting the compacted powder or granulate so obtained on the top of the liquid which according to (b)(1) or (b)(2) is in moulds or in the cavities of the pre-formed container intended for storage of the solid dosage form;

**(e) removing the auxiliary solvent by applying a drying system to the units in the moulds or in the cavities of the pre-formed container intended for storage of the solid dosage form;
and**

**(f) removing the dried units from the moulds into a suitable storage container or sealing the cavities of the pre-formed container intended for storage of the solid dosage form,
respectively.**

2. A process according to claim 1 for the manufacture of a solid, rapidly dissolving pharmaceutical or veterinary dosage form for oral administration, which process comprises

- (a) preparing a powder or granulate consisting of
- (1) either the intended dose of the active substance - or part thereof - and all other ingredients of the solid dosage form; or
 - (2) all other ingredients of the solid dosage form except the active substance;
- (a') transferring said powder or granulate to a combined compacting/dosing system;
- (a'') placing moulds or a pre-formed container intended for storage of the solid pharmaceutical or veterinary dosage form within the operating range of the combined compacting/dosing system;
- (b) dispensing,
- (1) either an auxiliary solvent or
 - (2) a solution or dispersion of the active substance in an auxiliary solvent,
- in moulds or in the cavities of the pre-formed container intended for storage of the solid pharmaceutical or veterinary dosage form;
- (c) compacting - within the combined compacting/dosing system - a suitable amount of the powder or granulate prepared according to (a)(1) or (a)(2) above;
- (d) putting the compacted powder or granulate on the top of the liquid which according to (b)(1) or (b)(2) is in moulds or in the cavities of the pre-formed container intended for storage of the solid pharmaceutical or veterinary dosage form;
- (e) removing the auxiliary solvent by applying a drying system comprising one or more techniques selected from forced warm gas, microwave radiation and reduced pressure, to the units in the moulds or in the cavities of the pre-formed container intended for storage of the solid dosage form; and
- (f) removing the dried units from the moulds into a suitable storage container or sealing the cavities of the pre-formed container intended for storage of the solid pharmaceutical or veterinary dosage form, respectively.

3. A process according to claim 1 for the manufacture of a solid, rapidly dissolving pharmaceutical dosage form for oral administration, which process comprises
- (a) preparing a powder or granulate consisting of the active substance and all other ingredients of the solid dosage form;
 - (a') transferring said powder or granulate to a combined compacting/dosing system;
 - (a'') placing a pre-formed container intended for storage of the solid pharmaceutical dosage form within the operating range of the combined compacting/dosing system;
 - (b) dispensing an auxiliary solvent in the cavities of the pre-formed container intended for storage of the solid pharmaceutical dosage form;
 - (c) compacting - within the combined compacting/dosing system - an amount of the powder or granulate prepared according to (a) above, which amount of powder or granulate contains the intended dose of the active substance;
 - (d) putting the compacted powder or granulate on the top of the liquid which according to (b) is in the cavities of the pre-formed container intended for storage of the solid pharmaceutical dosage form;
 - (e) removing the auxiliary solvent by applying a drying system comprising at least two different techniques selected from forced warm gas, microwave radiation and reduced pressure; and
 - (f) sealing the cavities of the pre-formed container intended for storage of the solid pharmaceutical dosage form.
4. A process according to any one of claims 1-3, where in step (b) the auxiliary solvent is selected from water, ethanol, acetone, isopropanol and any mixtures thereof.

115

28.

5. A process according to any one of claims 1-4, where in step (c) the density of the compacted powder or granulate prepared is between 300 and 1000 mg/ml.

6. A process according to any one of claims 1-4, where in step (c) the density of the compacted powder or granulate is between 400 and 900 mg/ml.

7. A process according to any one of claims 1-6, where in step (c) the amount of powder or granulate which is subjected to compaction contains the intended dose of the active substance.

8. A process according to any one of claims 1-7, where in step (e) the auxiliary solvent is removed by applying simultaneously or interchangeably at least two different techniques selected from forced warm gas, microwave radiation and reduced pressure.

9. A process according to any one of claims 1-7, where in step (e) the auxiliary solvent is removed by applying simultaneously a combination of forced warm gas and microwave radiation.

10. A process according to any one of claims 1-9, wherein a solid pharmaceutical or veterinary dosage form for oral administration is manufactured.

11. A process according to claim 10, wherein a solid pharmaceutical dosage form for oral administration which is in the form of a tablet is manufactured.

12. A solid dosage form which is rapidly dissolving in aqueous medium, which dosage form comprises

(1) an active substance,

(2) a filler, and

(3) a disintegration agent,

which dosage form disintegrates when taken into the mouth within 30 seconds, and which dosage form has a density of 300-1000 mg/ml.

13. A solid pharmaceutical or veterinary solid dosage form for oral administration according to claim 12, comprising

- 116 39
- (1) a pharmaceutically or veterinary active substance,
 - (2) a filler selected from the group consisting of mannitol, lactose, calcium phosphates, dibasic calcium phosphates, microcrystalline cellulose, cyclodextrine, starch, laevulose, maltitol, polydextrose, sucrose, glucose, inulin, sorbitol or xylitol, and
 - (3) a disintegration agent selected from the group consisting of croscarmellose Na; agents based on sodium carboxymethyl cellulose and starch, sodium glycolates of starches, poly-N-vinyl-2-pyrrolidones, starches, polymethylmethacrylates, polysaccharides or synthetic resins.

14. A solid pharmaceutical or veterinary dosage form for oral administration according to claim 12, comprising

- (1) a pharmaceutically or veterinary active substance,
- (2) mannitol, lactose, starch and microcrystalline cellulose, and
- (3) a disintegration agent selected from the group consisting of croscarmellose Na, agents based on sodium carboxymethyl cellulose and starch, and poly-N-vinyl-2-pyrrolidones.

15. A solid pharmaceutical or veterinary solid dosage form for oral administration according to claim 12, consisting essentially of a homogeneous mixture of

- (1) at least one pharmaceutically or veterinary active substance,
 - (2) at least one filler,
 - (3) at least one disintegration agent, and
 - (4) optionally other usual pharmaceutically or veterinarily acceptable excipients,
- which dosage form disintegrates when taken into the mouth within 30 seconds, and which dosage form has a density of 400-800 mg/ml.

16. A solid pharmaceutical dosage form for oral administration according to claim 15, consisting essentially of a homogeneous mixture of

- (1) at least one pharmaceutically active substance,
- (2) at least one filler selected from the group consisting of mannitol, lactose, calcium phosphates, dibasic calcium phosphates, microcrystalline cellulose, cyclodextrine, starch, laevulose, maltitol, polydextrose, sucrose, glucose, inulin, sorbitol or xylitol,
- (3) a disintegration agent selected from the group consisting of croscarmellose Na; agents based on sodium carboxymethyl cellulose and starch, sodium glycolates of starches, poly-

N-vinyl-2-pyrrolidones, starches, polymethylmethacrylates, polysaccharides or synthetic resins, and

(4) optionally other usual pharmaceutically acceptable excipients.

17. A solid pharmaceutical dosage form for oral administration according to claim 15, consisting essentially of a homogeneous mixture of

(1) a pharmaceutically or veterinary active substance,

(2) mannitol,

(3) a disintegration agent selected from the group consisting of croscarmellose Na, agents based on sodium carboxymethyl cellulose and starch, and poly-N-vinyl-2-pyrrolidones; and

(4) optionally other usual pharmaceutically excipients.

18. A solid pharmaceutical dosage form for oral administration according to any one of claims 12-17, wherein the active substance is selected from the group consisting of (a) diclofenac, ketoprofen, ibuprofen, aspirin, paracetamol, melatonin and pharmaceutically acceptable salts thereof, and (b) pharmaceutically acceptable salts of calcium, magnesium and zinc.

19. A solid pharmaceutical or veterinary dosage form for oral administration according to any one of claims 12-18, wherein the composition contains as other usual excipients (4) a lubricant and optionally other usual excipients.

20. A solid pharmaceutical or veterinary dosage form for oral administration according to claim 19, wherein the lubricant is talc.

21. A solid pharmaceutical or veterinary dosage form for oral administration according to any one of claims 12-20, wherein the composition contains as other usual excipients (4) a lubricant, one or more sweeteners and optionally other usual excipients.

22. A solid pharmaceutical or veterinary dosage form for oral administration according to any one of claims 12-21, wherein the filler (2) is present in an amount of at least 30 weight-%, and the disintegrating agent (3) is present in an amount of from 0.5 up to 15 weight-% of the total dosage form.

23. A solid pharmaceutical or veterinary dosage form for oral administration according to any one of claims 12-22, which dosage form is manufactured without applying any compression force to the mixture of the components (1), (2), (3) and optionally (4) during the last step of manufacture concerning the solid dosage form, i.e. process step (e).

24. A solid pharmaceutical or veterinary dosage form for oral administration according to any one of claims 12-23, which dosage form is manufactured without applying any freeze-drying process.

25. A solid pharmaceutical or veterinary dosage form for oral administration according to any one of claims 12-24, which dosage form is manufactured by starting with the preparation of a homogeneous mixture of all the components (1), (2), (3) and optionally (4) of the dosage form.

26. A solid dosage form according to any one of claims 12-25, which is intended for the pharmaceutical field.

Intern Internal Application No
PCT/EP 00/07934

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No.

PCT/EP 00/07934

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 92 21328 A (AFFINITY BIOTECH INC) 10 December 1992 (1992-12-10) example 10	12,13, 15-26
X	EP 0 839 526 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 6 May 1998 (1998-05-06) example 2	12,13, 15-17, 22-26
A	EP 0 651 997 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD) 10 May 1995 (1995-05-10) page 3, line 25 - line 42	1-11
A	EP 0 084 705 A (WYETH JOHN & BROTHER LTD) 3 August 1983 (1983-08-03) claim 1; example 1	1-11
T	KIBBE AH ET AL. (ED.): "Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed." 2000, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, WASHINGTON DC/PHARMACEUTICAL PRESS, LONDON, ISBN: 0-917330-96-X XP002155900 page 433 -page 439 & KIBBE AH: "Povidone" paragraphs '0006!', '0007!'	12-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/07934

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9738679 A	23-10-1997	AU 2636797 A CA 2250115 A EP 0893992 A JP 2000508649 T US 6083531 A	07-11-1997 23-10-1997 03-02-1999 11-07-2000 04-07-2000
WO 9917748 A	15-04-1999	US 5904937 A AU 1063799 A BR 9812590 A CN 1273527 T EP 1027038 A NO 20001670 A	18-05-1999 27-04-1999 01-08-2000 15-11-2000 16-08-2000 22-05-2000
US 5686107 A	11-11-1997	NONE	
WO 9115194 A	17-10-1991	AT 121619 T AU 639988 B AU 7256091 A CA 2076983 A DE 69109282 D DE 69109282 T DK 524180 T EP 0524180 A ES 2071986 T FI 924589 A HU 64220 A HU 211247 B NO 300758 B RU 2101010 C US 5552152 A	15-05-1995 12-08-1993 30-10-1991 12-10-1991 01-06-1995 28-09-1995 04-09-1995 27-01-1993 01-07-1995 09-10-1992 28-12-1993 28-11-1995 21-07-1997 10-01-1998 03-09-1996
WO 9221328 A	10-12-1992	AU 653423 B AU 2146792 A CA 2103443 A,C EP 0587744 A JP 2948317 B JP 6511478 T US 5320848 A US 5380535 A	29-09-1994 08-01-1993 29-11-1992 23-03-1994 13-09-1999 22-12-1994 14-06-1994 10-01-1995
EP 0839526 A	06-05-1998	CA 2219705 A CN 1181237 A JP 10182436 A US 5958453 A	30-04-1998 13-05-1998 07-07-1998 28-09-1999
EP 0651997 A	10-05-1995	AU 3095992 A DE 69227467 D DE 69227467 T FI 943042 A JP 2807346 B NO 942403 A RU 2109509 C US 5466464 A AT 172637 T CA 2126669 A HU 75455 A WO 9312769 A NZ 246091 A	28-07-1993 03-12-1998 22-04-1999 23-06-1994 08-10-1998 24-08-1994 27-04-1998 14-11-1995 15-11-1998 08-07-1993 28-05-1997 08-07-1993 28-08-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/07934

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0084705 A	03-08-1983	AR 229377 A	29-07-1983
		AT 24964 T	15-01-1987
		AU 554431 B	21-08-1986
		AU 9086982 A	16-06-1983
		BR 8207187 A	11-10-1983
		CA 1195250 A	15-10-1985
		DE 3275121 D	19-02-1987
		DK 551082 A,B,	12-06-1983
		ES 518082 D	16-12-1983
		ES 8400870 A	16-02-1984
		GB 2114440 A,B	24-08-1983
		GR 77846 A	25-09-1984
		HU 188234 B	28-03-1986
		IE 53537 B	07-12-1988
		JP 1766486 C	11-06-1993
		JP 4057643 B	14-09-1992
		JP 58113124 A	05-07-1983
		KR 8801207 B	11-07-1988
		MX 168190 B	10-05-1993
		PH 18298 A	29-05-1985
		PT 75970 A,B	01-01-1983
		US 4754597 A	05-07-1988
		ZA 8208739 A	25-07-1984