



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-41546

54. TÍTULO

FORMULACIONES DE MEDICAMENTO QUE CONTIENEN SABORIZANTES

CON MEJORES PROPIEDADES FARMACEUTICAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61U31/495, 9/20

71. SOLICITANTE

BAYER HEALTHCARE AG

DOMICILIO

LEVERKUSEN, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

1



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-041548- -00000-0000 Fax: 2008-05-09 17:13:07 ión
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tel: 11 PATENTEYB Ene 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 73

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

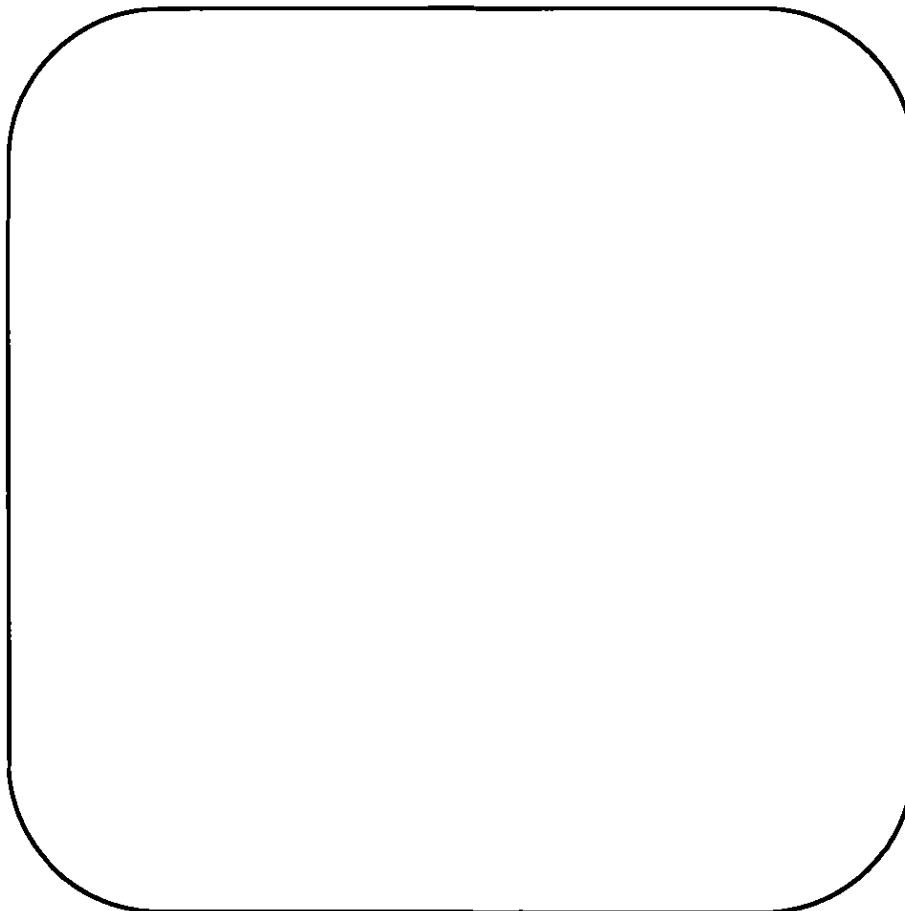
1 ☒ Patente de Invención. ☒ Capítulo I. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☐ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BAYER HEALTHCARE AG sociedad constituida y existente bajo las leyes de la República Federal de Alemania. Dirección: Leverkusen- 51368 República Federal de Alemania Domicilio: Leverkusen República Federal de Alemania	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 88 50 E-mail: <u>clientes@camyp.com.</u> Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>438.019</u> T.P <u>31.929</u>	
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Patrick BOSCHE Rebgasse 19, Grenzach-Whylen- 79639 República Federal de Alemania 2. Sabine BONGAERTS Gerhard-Hauptmann-Str. 12, Leverkusen -51379 República Federal de Alemania 3. Venkata-Rangarao KANIKANTI Quettlinger Str. 24ª, Leverkusen- 51381 República Federal de Alemania		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2004/012327</u> Fecha: <u>30 de octubre de 2004</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2005/044271</u> Fecha: <u>19 de mayo de 2005</u>			
6 Título (54) <u>FORMULACIONES DE MEDICAMENTO QUE CONTIENEN SABORIZANTES CON MEJORES PROPIEDADES FARMACEUTICAS</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/495</u> , <u>A61K 9/20</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>DE</u>	(32) Fecha <u>4 de noviembre de 2003</u>	(31) Número de Solicitud <u>103 51 448.1</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>06-30.903</u> Fecha: <u>24 de abril 2008</u>			

10

Anex s:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

FCC

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2005/044271 A1**

Descripción:

Páginas 18 en el idioma original

Páginas 25 en español

Reivindicaciones: Número (s) 4

Figuras: Número (s) 10

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

NO SE PRESENTARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

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

14035
11348

Bayer HealthCare AG

domiciliado (s) en/of

51368 Leverkusen, Germany , hereby ratify the patent

application No. 05,029,757 filed by EMILIO FERRERO on April 5, 2005 and

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

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en

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

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all

CAVELIER ABOGADOS
WTPODE01-179 (MINUTA 12.1.1.2.5)

0. 25-2-0

concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de jo, variedades vegetales y denominaciones de origen; su acción, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación, y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las ones de competencia desleal, protección del consumidor, siciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, idad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

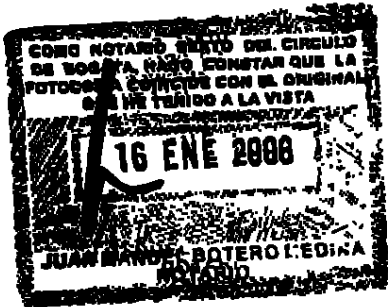
Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in _____

por/by _____

Firma/Signature

[Handwritten signature]



NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies:

That the preceding signature of

(name of legal representative)

Dr. Ferdinand Köhler business address: D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

Dr. Wolfgang Ehrenstein business address: D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

is authentic, that the signatory currently acts in the position of

(position)

of the company

Bayer HealthCare AG

a company currently existing and organized under the laws of

Germany

that the address is

**51368 Leverkusen,
Germany**

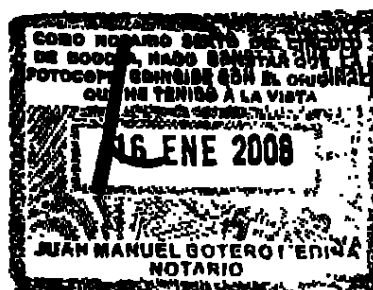
and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the Commercial Register of the legal court in Cologne, Section B 49894.

The Notary Public verifies that the company **Bayer HealthCare AG**, involved in this Certificate is active and exists as legal entity.

Given and signed in (City) , (Country)
Leverkusen, Germany

On (Date) 6. July 2005

7

URNr. 1005/2005

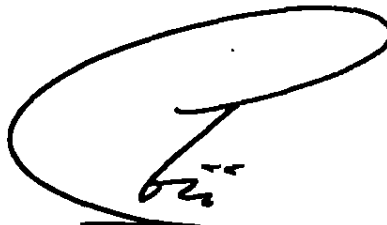
Ich beglaubige die vor mir vollzogenen Unterschriften der Herren :

1. Dr. Wolfgang Ehrenstein, geschäftsansässig
in D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,
2. Dr. Ferdinand Köhler, geschäftsansässig in
D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

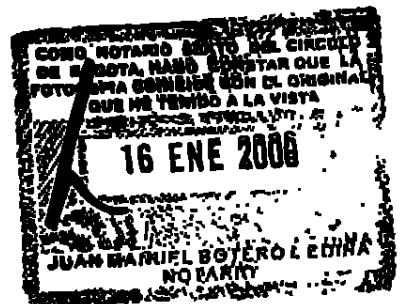
- bekannt -.

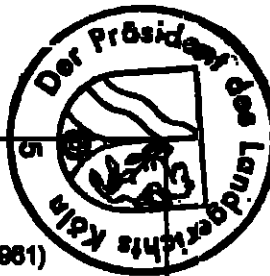
Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, dass die zu 1. und 2. genannten Herren berechtigt sind, die Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokuristen einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 6. Juli 2005.



Notar





APOSTILLE

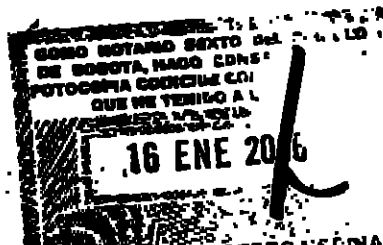
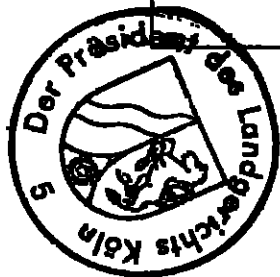
(Convention de La Haye du 5 octobre 1981)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
2. Diese öffentliche Urkunde
3. ist unterschrieben von Klaus Striewald
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. Sie ist versehen mit dem Siegel^{v. Notar} des Notars Klaus Striewald in Leverkusen

Bestätigt

5. in Köln
6. am 12.07.2005
7. durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Köln
8. unter Nr. 2507/05
9. Stempel
10. Unterschrift

Calabe
Calabe



Kostenberechnung
MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Wert: EUR 2.500,-	
Geb. §§ 32, 45 (1)	EUR 10,-
Geb. §§ 59	EUR 10,-
Umsatzsteuer	EUR 3,78
§ 151a, 16	% EUR 5,78
	Zus. EUR 38,78

gez.: Striewald, Notar

8

TRADUCCIÓN OFICIAL 171/2005 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL BAYER HEALTHCARE AG EMPRESA DOMICILIADA EN 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA, POR LA PRESENTE RATIFICA LA SOLICITUD DE PATENTE NÚMERO 05,029,757 PRESENTADA POR EMILIO FERRERO EL 5 DE ABRIL DE 2005 y OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. EXPEDIDO Y FIRMADO (DATO EN BLANCO). FIRMA ILEGIBLE. CERTIFICACIÓN NOTARIAL (EMPRESA)

El notario abajo firmante certifica que la firma precedente de FERDINAND KÖHLER, DIRECCIÓN COMERCIAL : D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA Y DE WOLFGANG EHRENSTEIN, DIRECCIÓN COMERCIAL: D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA, son auténticas, y que el signatario actúa en el cargo de (dato en blanco) de la compañía BAYER HEALTHCARE AG, una empresa actualmente existente y constituida de acuerdo con las leyes de ALEMANIA y que su dirección es 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA. Además que el signatario tiene la facultad para otorgar el presente documento.

El notario público está enterado y certifica lo anterior. Después de examinar el registro comercial del Juzgado de Colonia, Sección B 49894.

El notario público certifica que la compañía BAYER HEALTHCARE AG, a que se refiere este certificado es empresa activa y es una persona jurídica actualmente existente.

Expedido y firmado en Leverkusen, Alemania, el 6 de julio de 2005. Nota de apostilla número 2507/05 del 12 de julio de 2005.

Firmado (ilegible)

COLO-14033-841-014-9

WPCL002G ID 6941

Bogotá, 22 de julio de 2005.

Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
COLO - BOGOTÁ 1976
Dec. 541. Febrero de 1976

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 25 P 12:13

1003
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

137176 lado
C. Eduardo S. C.
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SA
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S)
Eduardo S. C.
CONCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA. 25 JUL 2005

NOTARIA SEXTA
EDUARDO S. C.
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) CONCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
16 JUL 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

TRADUCCION OFICIAL No. 10859

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

A continuación de un documento de Traspaso, Representación y Poder, escrito en español e inglés, por medio del cual Bayer HealthCare AG, domiciliada en 51368 Leverkusen, Alemania, ratifica la solicitud de patente No. 05.029.757 presentada por EMILIO FERRERO el 5 de abril 2005, y nombra a EMILIO FERRERO tpa 31929, GONZALO PERDOMO tpa 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa 832, domiciliados en la Carrera 4. No. 72-35, Bogotá. Hay dos firmas ilegibles.

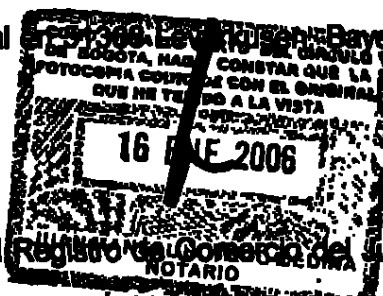
Sigue certificación en español e inglés de la existencia de la compañía y de las firmas de los señores Köhler y Ehrenstein, representantes legales de Bayer HealthCare AG, domiciliada en Leverkusen, Alemania. Dada y firmada en Leverkusen, Alemania, el 06 julio 2005 por el notario de Leverkusen, Klaus Striewski.. Hilo y oblea notarial.

Protocolo notarial No. 1085/2005

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores

1. Wolfgang Ehrensten, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania
2. Dr. Ferdinand Köhler, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania

-a quienes conozco en persona-



Certifico por haber tenido a la vista el día de hoy el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 49894-, que los señores mencionados en los puntos 1 y 2 están facultados, en calidad de apoderados, para representar a la firma Bayer HealthCare Aktiengesellschaft domiciliada en Leverkusen.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
 TRADUCCION DE INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
 Resolución No.599 Minjusticia

Fdo.: firma ilegible
Notario

Leverkusen, 6 de julio 2005
(hilo y oblea notarial)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Certificado

- 5. en Colonia
- 6. el 12.07.2005
- 7 por el Presidente del Tribunal Regional de Colonia
- 8. bajo el No 2507/05
- 9. Sello
- 10. Firma
- El Presidente del Tribunal Regional de Colonia
- Fdo.: firma ilegible
- Caliebe

Costas
(ilegible)
Total 38,28
Fdo.: Striewski

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

Bogotá, 22 de julio 2005
C.1983



LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No.549 Miljusticia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

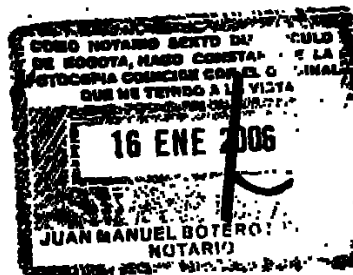
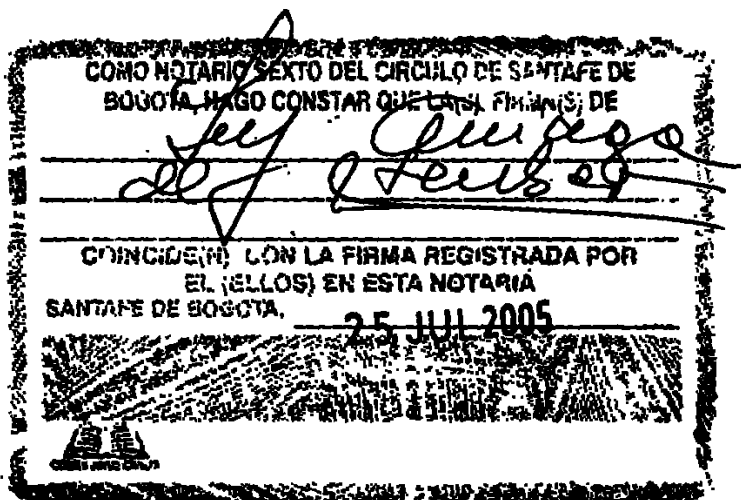
2005 JUL 25 P 12:13

11006
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

1371175

1006
LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. Mai 2005 (19.05.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/044271 A1

not. JS

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 31/495

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/012327

(22) Internationales Anmeldedatum:
30. Oktober 2004 (30.10.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 51 448.1 4. November 2003 (04.11.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Le-
verkusen (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BOSCHÉ, Patrick
[DE/DE]; Rebgasse 19, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE);
BECKER, Sabine [DE/DE]; Albert-Schweitzer-Str. 5,
50259 Pulheim (DE); KANIKANTI, Venkata-Rangarao
[IN/DE]; Quettinger Str. 24a, 51381 Leverkusen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

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

Veröffentlicht:
— mit internationalen Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

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

WO 2005/044271 A1

BHC 03 1062

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATIONS CONTAINING FLAVOURING SUBSTANCES WITH IMPROVED PHAR-
MACUTICAL PROPERTIES

(54) Bezeichnung: GESCHMACKSSTOFFHALTIGE ARZNEIMITTELFORMULIERUNGEN MIT VERBESSERTEN PHAR-
MAZEUTISCHEN EIGENSCHAFTEN

(57) Abstract: The invention relates to pharmaceutical formulations containing flavouring substances with improved pharmaceu-
tical properties, and to a method for the production thereof.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft geschmacksstoffhaltige Arzneimittelformulierungen mit verbesserten pharmazeu-
tischen Eigenschaften sowie Verfahren zu deren Herstellung.

Geschmackstoffhaltige Arzneimittelformulierungen mit verbesserten pharmazeutischen Eigenschaften

Die Erfindung betrifft geschmackstoffhaltige Arzneimittelformulierungen mit verbesserten pharmazeutischen Eigenschaften sowie Verfahren zu deren Herstellung.

- 5 Die Verwendung von Aromastoffen in Arzneimittelformulierungen gewinnt auf dem veterinärmedizinischen Sektor immer mehr an Bedeutung. Die Aromastoffe sollen die Applikation fester Arzneiformen an Tieren, beispielsweise Hunde oder Katzen erleichtern. Im Markt befindliche Aromastoffe, wie z.B. Trigarol Bayopal P® (Haarmann und Reimer GmbH, Holzminden, D) oder Artificial Beef Flavor (Pharma Chemie, Syracuse, Nebraska, USA) haben einen negativen Einfluss
- 10 auf die pharmazeutischen Eigenschaften von Tabletten. So wird z.B. die Tablettenhärte (Bestimmung der Tablettenhärte z.B. beschrieben in Bauer, Kurt H.; Frömmering, Karl-Heinz; Führer, Claus: Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 6., durchges. u. korr. Aufl. 1999) herabgesetzt oder die Stabilität der Tabletten wird durch verschlechterte Freisetzung oder Tablettenhärte negativ beeinflusst. Durch diese Änderungen ergeben sich Nachteile für die Qualität der pharmazeutischen Produkte.
- 15

- Botzolakis, Harris und Nesbitt beschreiben in Pharm. Res. (5, No. 10, Suppl. S253, 1988) und in EP-A-0345787 bzw. US 04910023 Formulierungen mit schlecht schmeckenden Wirkstoffen und Verfahren zu ihrer Herstellung. Dabei werden schlecht schmeckende, hygrokopische Wirkstoffe in Wasser aufgeschlämmt und in Kombination mit hochdisperssem Siliciumdioxid getrocknet. Da-
- 20 bei werden gut schmeckende, weniger hygrokopische Tabletten erhalten.

Die Anforderungen an eine feste Arzneimittelformulierung, geeignet für die Applikation bei Tieren, sind vielfältig:

- gute Akzeptanz durch die Tiere, im besten Fall freiwillige Aufnahme
- gute Lagerstabilität, insbesondere geringe Tendenz zur Wasseraufnahme
- 25 - gute mechanische Eigenschaften, insbesondere Tablettenhärte
- gute Zerfalls- und Freisetzeigenschaften

Die erhöhte Akzeptanz lässt sich durch Zusatz von Aroma- bzw. Geschmackstoffen erreichen. Dabei bestand bislang das Problem, dass diese Aromastoffe die pharmazeutischen Eigenschaften der entsprechenden festen Formulierungen verschlechtern.

- 30 Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass durch Zusatz von vergleichsweise hohen Mengen an hochdisperssem Siliciumdioxid die nachteiligen Einflüsse der Geschmacks- bzw. Aromastoffe verringert oder völlig ausgeglichen werden können und man feste Arzneimittelformulierungen

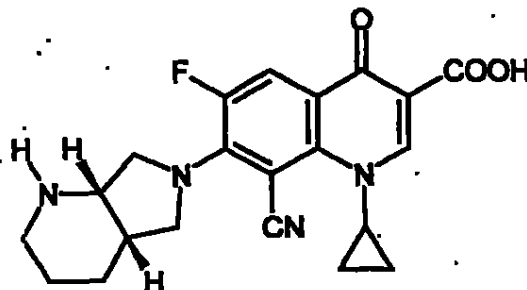
gen erhält, die in allen oben genannten Kriterien gute oder sehr gute Eigenschaften aufweisen. Dabei ist bemerkenswert, dass das hochdisperse Siliciumdioxid die Wirkung der Geschmacks- bzw. Aromastoffe kaum beeinflusst, obwohl es im Stand der Technik zur Geschmacksmaskierung vorgeschlagen wird.

- 5 Die Erfindung betrifft daher feste Arzneimittelformulierungen, enthaltend einen pharmazeutischen Wirkstoff, einen Geschmackstoff und mindestens 1,5 Gew.-% hochdisperses Siliciumdioxid bezogen auf das Gesamtgewicht der fertigen Formulierung.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen enthalten üblicherweise den pharmazeutischen Wirkstoff in einer Menge von 0,001 – 90 Gew.-%.

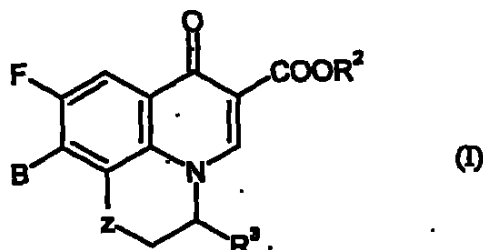
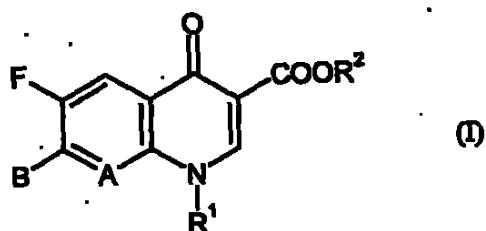
- 10 Es kommen generell alle in der Veterinärmedizin üblichen pharmazeutischen Wirkstoffe in Frage. Als Beispiele seien genannt: Chinolon-Antibiotika sowie Mittel zur Behandlung von Krebserkrankungen, insbesondere MMP-Inhibitoren.

Chinolon-Antibiotika sind unter anderem in folgenden Dokumenten beschrieben: US 4 670 444 (Bayer AG), US 4 472 405 (Riker Labs), US 4 730 000 (Abbott), US 4 861 779 (Pfizer), US 4 382
15 892 (Daiichi), US 4 704 459 (Toyama), als konkrete Beispiele für Chinolon-Antibiotika seien genannt: Ciprofloxacin, Enrofloxacin, Ibafoxacin, Sarafloxacin, Difloxacin, Bifloxacin, Danofloxacin, Marbofloxacin, Benofloxacin, Ofloxacin, Orbifloxacin, Tosufloxacin, Temafloxacin, Pipemidsäure, Norfloxacin, Pefloxacin, Ofloxacin, Fleroxacin. Weiterhin seien als geeignete Chinolonantibiotika die in WO 97/31001 beschriebenen Verbindungen genannt, insbesondere Pradofloxacin (8-Cyan-1-cyclopropyl-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure) der Formel
20



Bevorzugte Chinolon-Antibiotika werden allgemein durch die Formeln (I) und (II) dargestellt

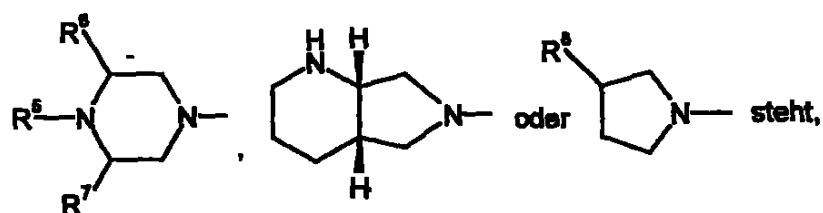
3



in denen

A für Stickstoff oder $=C-R^4$ steht,5 R⁴ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Nitro oder Methyl steht,

B für



und

10 R⁵ für Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sein kann, steht,

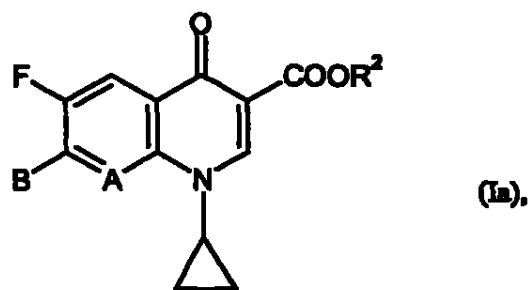
R⁶ für Wasserstoff, Methyl oder Phenyl steht,R⁷ für Wasserstoff oder Methyl steht,

15 R⁸ für Amino, Alkyl- oder Dialkylamino mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen in der Alkylgruppe, Aminomethyl, Alkyl- oder Dialkylaminomethyl mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen in der Alkylgruppe steht,

- R^1 für einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, 2-Fluorethyl, Vinyl, Methoxy, 4-Fluorphenyl oder Methylamino steht,
- R^2 für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen sowie Cyclohexyl, Benzyl, 2-Oxopropyl, Phenacyl sowie Ethoxycarbonylmethyl steht,
- 5 R^3 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,
- Z für Sauerstoff, durch Methyl oder Phenyl substituierten Stickstoff sowie $-CH_2-$ steht,

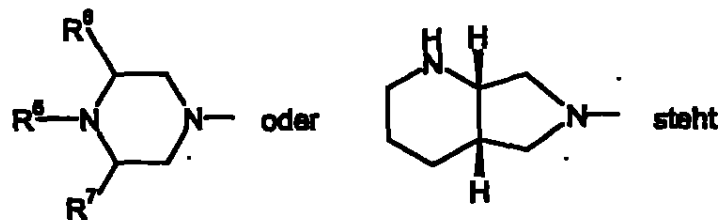
und ihre pharmazeutisch verwertbaren Salze.

Bevorzugt sind als Wirkstoffe Chinoloncarbonsäuren und ihre Derivate der Formel (Ia)



10 in welcher

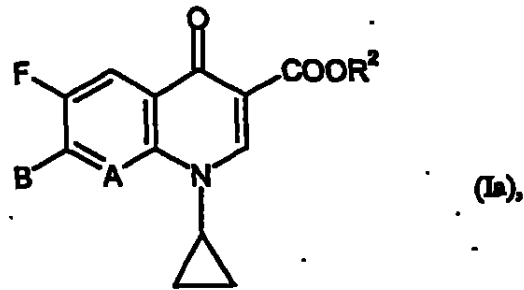
B für



und

15 A, R^2 , R^5 , R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben.

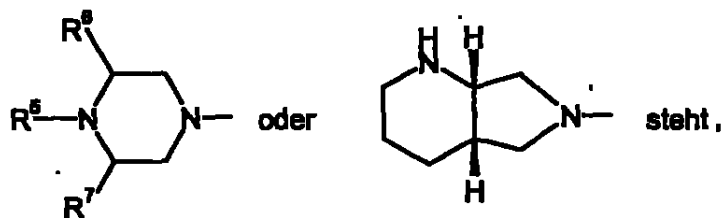
Besonders bevorzugt sind als Wirkstoffe Chinoloncarbonsäure und ihre Derivate der Formel (Ia)



in welcher

R² für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sowie Benzyl, 2-Oxopropyl, Phenacyl sowie Ethoxycarbonylmethyl steht,

5 B für



R⁵ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R⁶ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁷ für Wasserstoff oder Methyl steht und

10 A die oben angegebene Bedeutung hat.

Insbesondere seien als Wirkstoffe die folgenden Chinoloncarbonsäuren und ihre Derivate genannt:

1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-chinolin-3-carbonsäure (Ciprofloxacin), 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-Methyl-1-piperazinyl)-chinolin-3-carbonsäure, 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-Ethyl-1-piperazinyl)-chinolin-3-carbonsäure

15 (Enrofloxacin), 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-chinolin-3-carbonsäure, 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-chinolin-3-carbonsäure, 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure, 9-Fluor-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido-[1,2,3-de]1,4-benzoxazin-6-carbonsäure und deren pharmazeutisch verwendbaren Salze sowie die Methyl- und Ethylester dieser Verbindungen.

20

Ganz besonders bevorzugt werden Enrofloxacin und Pradofloxacin sowie deren pharmazeutisch verwendbaren Salze eingesetzt.

Als pharmazeutisch verwendbare Salze seien physiologisch verträgliche Säureadditionssalze sowie Salze mit Basen genannt. Die Salze sind bekannt oder lassen sich analog zu bekannten Verfahren
5 herstellen.

Als Säuren seien beispielsweise genannt: Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, organische Säuren wie Ameisensäure, Essigsäure, Milchsäure, Apfelsäure, Fumarsäure, Citronensäure, Ascorbinsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Malonsäure, Maleinsäure, Embonsäure.

Bevorzugt seien genannt Salzsäure, Essigsäure, Milchsäure, Embonsäure.

10 Salze und Basen sind beispielsweise die Alkali-, Erdalkali-, Silber- und Guanidiniumsalze der zugrundeliegenden Carbonsäuren. Als geeignete Basen seien beispielhaft genannt anorganische Basen wie NaOH, KOH, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, Ammoniak, organische Basen wie Amine wie Mono-, Di-, Trialkylamine, substituierte Amine wie Ethanolamin, cyclische Amine wie Morpholin, Piperazin, basische Aminosäuren wie Arginin, Lysin, Cholin, N-Methylglucamin.

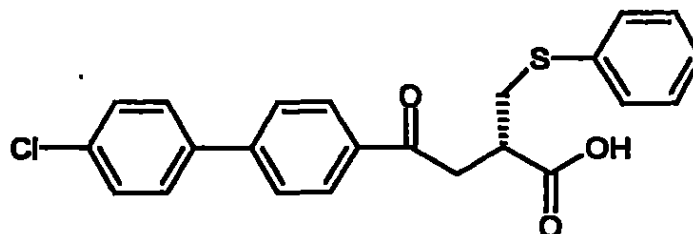
15 Bevorzugt sind die folgenden Basen: NaOH, KOH, Ethanolamin, Lysin, N-Methylglucamin.

Besonders bevorzugt sind die folgenden Basen: NaOH, KOH.

Pharmazeutisch annehmbare Solvate, insbesondere Hydrate der Wirkstoffe oder der Salze, etc. können ebenfalls eingesetzt werden.

Die Wirkstoffe sind bekannt oder lassen sich analog zu bekannten Verfahren herstellen.

20 Geeignete MMP-Inhibitoren sind in WO 96/15 096 ausführlich beschrieben, auf dieses Dokument wird ausdrücklich Bezug genommen. Unter den dort offenbarten Verbindungen sind solche mit Biphenyl-Grundstrukturen bevorzugt; als besonders bevorzugtes Beispiel sei die Verbindung Tanomastat genannt:



25 Pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate etc. können ebenfalls eingesetzt werden.

Bei den erfindungsgemäß eingesetzten Geschmacks- bzw. Aromastoffen handelt es sich um Mischungen aus Proteinen, Fetten und Kohlenhydraten, die speziell aufgearbeitet werden. Insbesondere seien genannt Trigarol Bayopal P[®], der Firma Haarmann & Reimer sowie Artificial Beef Flavor[®] der Firma Pharma Chemie (Syracuse, Nebraska, USA). In den erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen werden die Geschmacks- bzw. Aromastoffe in einer Menge von 1 - 40 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der fertigen Formulierung, vorzugsweise 2,5 - 30 Gew.-%, insbesondere 4 - 20 Gew.-% eingesetzt.

Hochdisperses Siliciumdioxid ist z.B. in der Europäischen Pharmacopoe (Ph.Eur., SILICA, COLLOIDAL ANHYDROUS) oder dem Amerikanischen Arzneibuch (USP, Colloidal Silicon dioxide) beschrieben. Handelsprodukte sind z.B. Aerosil (Degussa), Dissolvulol oder Bntaro-Teknosil.

Die erfindungsgemäßen festen Arzneimittelformulierungen enthalten mindestens 1,5 Gew.-% hochdisperses Siliciumdioxid bezogen auf das Gesamtgewicht der fertigen Formulierung, bevorzugt enthalten sie mindestens 2,5 Gew.-%, besonders bevorzugt mindestens 4 Gew.-% hochdisperses Siliciumdioxid bezogen auf das Gesamtgewicht der fertigen Formulierung. Üblicherweise enthalten die erfindungsgemäßen festen Arzneimittelformulierungen nicht mehr als 15 Gew.-%, bevorzugt nicht mehr als 10 Gew.-% an hochdisperses Siliciumdioxid. Im Rahmen der vorstehend angegebenen Grenzen hat es sich als besonders vorteilhaft erwiesen, das hochdisperse Siliciumdioxid im Gewichtsverhältnis 1:4 bis 1:1 hochdisperses Siliciumdioxid zu Aromastoff zu verarbeiten.

Weiterhin wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen festen Arzneimittelformulierungen gefunden, bei dem man den Geschmacksstoff mit dem hochdispersen Siliciumdioxid sowie einem oder mehreren Hilfsstoffen und pharmazeutisch üblichen Wirkstoffen granuliert. Für das erfindungsgemäße Herstellverfahren kommen folgende Varianten in Frage.

- 25 - Zusatz des Geschmacksstoffes und des hochdispersen Siliciumdioxids zur Nachmischung (d.h. zu einem Granulat bestehend aus den anderen Inhaltsstoffen), Mischen der festen Komponenten, gegebenenfalls nach Siebung beispielsweise durch ein Sieb von 0,5 - 2 mm Maschenweite, in einem geeigneten Behälter für 2 - 30 Minuten.
- wässrige Granulation des Geschmacksstoffes mit dem hochdispersen Siliciumdioxid unter Verwendung von Bindemittellösungen bestehend aus Wasser oder Wasser mit beispielsweise Stärken (Maisstärke, Reisstärke, Weizenstärke, Kartoffelstärke), modifizierte Stärken (vorverkleisterte Stärke, Hydroxyethylstärke), Gelatine, Tragant, Cellulosederivaten (Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natrium-Car-
- 30

boxymethylcellulose) oder Polyvinylpyrrolidon, Zusatz dieses Granulates zur Nachmischung (d.h. zu einem Granulat bestehend aus den anderen Inhaltsstoffen) oder zur weiteren Granulation

- 5 - alkoholische (z.B. ethanolische) Granulation des Geschmacksstoffes mit dem hochdispersen Siliciumdioxid, Zusatz dieses Granulates zur Nachmischung oder zur weiteren Granulation
- Granulation des Geschmacksstoffes mit dem hochdispersen Siliciumdioxid unter Verwendung eines weiteren Bindemittels, Zusatz dieses Granulates zur Nachmischung oder zur weiteren Granulation
- 10 - Zusatz des Geschmacksstoffes mit dem hochdispersen Siliciumdioxid zur Granulation des Wirkstoffes eventuell unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie z.B. Füllmittel, Zerfallhilfsmittel oder Bindemittel.

Die Granulation kann mittels Schnellmischer als Nassgranulation (abbauende Granulation) mit anschließender Trocknung beispielsweise im Wirbelschicht- oder Hordentrockner bei Zulufttemperaturen von 40 – 120°C erfolgen oder als aufbauende Granulation z.B. in einem Wirbelschichtgranulator.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen eignen zum Einsatz in der Veterinärmedizin, z.B. in der Tierhaltung und in der Tierzucht. Sie können Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren verabreicht werden.

20 Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere, wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Dammwild, Rentiere, Pelztier, wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär, Vögel, wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Tauben, sowie Vogelarten für Heim- und Zoohaltung. Ferner gehören dazu Nutz- und Zierfische.

Zu den Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, 25 Hunde und Katzen.

Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

Die erfindungsgemäßen festen Arzneimittelformulierungen sind vorzugsweise Tabletten. Es kommt jedoch auch andere feste Zubereitungen in Frage, wie Pulver, Premixe oder Konzentrate, Granulate, Pellets, Boli, Kapseln, Aerosole und Inhalate.

Die erfindungsgemäßen festen Arzneimittelformulierungen können weitere pharmazeutisch verträgliche Zusatz- und Hilfsstoffe enthalten, wie z.B. Trägerstoffe, sowie die weiter unten aufgeführten Hilfsstoffe.

Als Trägerstoffe seien genannt alle physiologisch verträglichen festen Inertstoffe. Als solche dienen anorganische und organische Stoffe. Anorganische Stoffe sind z.B. Kochsalz, Carbonate wie Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate, Aluminiumoxide, Kieselsäuren, Tonerden, Phosphate.

Organische Stoffe sind z.B. Zucker, Milchzucker, Mannit, Zellulose, Nahrungs- und Futtermittel wie Milchpulver, Tiermehle, Getreidemehle und -schrote, Stärken.

Hilfsstoffe sind Antioxidantien, wie z.B. Ascorbinsäure, Tocopherol, Farbstoffe, die zur Anwendung am Tier zugelassen sind und gelöst oder suspendiert eingesetzt werden können.

Weitere geeignete Hilfsstoffe sind Schmier- und Gleitmittel wie z.B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Bentonite, zerfallsfördernde Substanzen wie Stärke und Stärkederivate, Croscarmellose-Natrium oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Bindemittel wie z.B. Stärken (Maisstärke, Reisstärke, Weizenstärke, Kartoffelstärke), modifizierte Stärken (vorverkleisterte Stärke, Hydroxyethylstärke), Gelatine, Tragant, Cellulosederivaten (Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose) oder Polyvinylpyrrolidon sowie Trockenbindemittel wie mikrokristalline Cellulose.

Abbildungen:

Abbildung 1 zeigt die Abhängigkeit der Bruchfestigkeit [N] von der angewendeten Preßkraft [kN] für die Beispiele 1 bis 4 im Vergleich zu dem Standard.

Abbildung 2 zeigt die Abhängigkeit der Bruchfestigkeiten [N] von der angewendeten Preßkraft [kN] für die Beispiele 2, 5 und 6 sowie den Standard.

Abbildung 3 zeigt die Biegefestigkeit [N] für die Beispiele 7 bis 11.

Abbildung 4 zeigt die Wasseraufnahme [%] für die Beispiele 20 bis 23 während eines Zeitraums von 7 Tagen

Abbildung 5 zeigt die Abnahme der Tablettenhärte [%] für die Beispiele 20 bis 23.

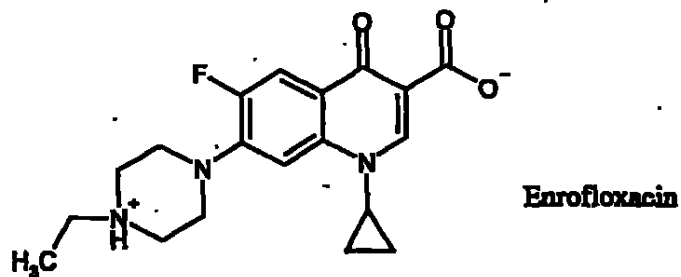
10 Abbildung 6 zeigt die Abhängigkeit der Bruchfestigkeiten [N] von der angewendeten Preßkraft [kN] für die Beispiele 20 sowie 27 bis 30.

Abbildung 7 zeigt die Abhängigkeit der Zerfallszeit [min] von der Bruchfestigkeit [N] für die Beispiele 20 sowie 27 bis 30; die obere Grenze für eine akzeptable Zerfallszeit ist eingetragen. Die vom Europäischen Arzneibuch geforderte Obergrenze von 15 Minuten sollte weit unterschritten werden, um zu garantieren, dass stets alle Tabletten die geforderten Grenzen einhalten. Aus diesem Grund wird eine Zerfallszeit von weniger als 10 Minuten als akzeptabel beurteilt.

Abbildung 8 zeigt die Freisetzungskinetik von Tabletten der Beispiele 28 und 30 nach 8 Wochen Lagerung unter feuchten Bedingungen. Der prozentuale Anteil an freigesetztem Wirkstoff ist gegen die Zeit aufgetragen.

20 Abbildung 9 zeigt die Abhängigkeit der Bruchfestigkeiten [N] von der angewendeten Preßkraft [kN] für auf verschiedene Weise hergestellte Tabletten der Zusammensetzung aus Beispiel 28.

Abbildung 10 zeigt die Abhängigkeit der Bruchfestigkeiten [N] von der angewendeten Preßkraft [kN] für auf verschiedene Weise hergestellte Tabletten der Zusammensetzung aus Beispiel 30.

BeispieleI. Enrofloxacin-TablettenTabelle 15 Untersuchte Formulierungen:

Tablettenzusammensetzung [mg/Tablette]

		Beispiel 1	Beispiel 2	Beispiel 3	Beispiel 4
Inhaltstoff	Standard	5% Bayopal	10% Bayopal	15% Bayopal	10% Artificial Beef Flavor
Enrofloxacin	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Lactose	31,0	31,0	31,0	31,0	31,0
Maisstärke	27,0	27,0	27,0	27,0	27,0
PVP 25	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Mikrokristalline Cellulose	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0
Bayopal		6,0	12,0	18,0	
Artificial Beef Flavor					12,0
Hochdisperses Siliciumdioxid	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Magnesiumstearat	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8

Durch den Zusatz des Aromastoffes wird die Tablettenhärte mit steigendem Anteil des Geschmacksstoffes herabgesetzt, wie die Abbildung 1 zeigt.

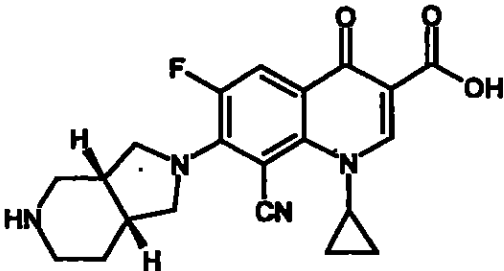
- 10 Durch Zusatz von hohen Mengen hochdispersem Siliciumdioxid (z.B. Aerosil 200®) sowie durch Zusatz weiterer Hilfstoffe kann die Tablettenhärte verbessert werden (Abbildung 2).

Tabelle 2

Inhaltstoff	Standard	Beispiel 2 10% Bayopal	Beispiel 5 10% Bayopal + 10% Aerosil	Beispiel 6 Zusätzliches MCC
Enrofloxacin	50,0	50,0	50,0	50,0
Lactose	31,0	31,0	31,0	31,0
Maisstärke	27,0	27,0	27,0	27,0
PVP 25	3,0	3,0	3,0	3,0
Mikrokristalline Cellulose	8,0	8,0	8,0	28,0
Bayopal®		12,0	12,0	17,5
Hochdisperses Siliciumdioxid	0,2	0,2	12,2	10,0
Croscarmellose Natrium				7,0
Magnesiumstearat	0,8	0,8	0,8	0,8

Mengenangaben der Inhaltsstoffe in mg/Tablette

II. Pradofloxacin-Tabletten



- 5 Für Pradofloxacin (Strukturformel) wurden verschiedene Formulierungsansätze gewählt und der Einfluss eines zugesetzten Aromastoffes auf die Tabletteneigenschaften geprüft.

Tabelle 3

Mannit-basierte Formulierungen:

	Beispiel 7	Beispiel 8	Beispiel 9	Beispiel 10	Beispiel 11
Pradofloxacin	100	100	100	100	100
Mikrokristalline Cellulose	20	20	20	20	20
Mannit	157,5	157,5	157,5	157,5	157,5
PVP 25	15	15	15	15	15
Artificial Beef Flavor					15
Bayopal®		15	15	15	
Croscarmellose Natrium	6	6	6	6	6
Hochdisperses Siliciumdioxid			15	3,75	15
Magnesiumstearat	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Verhältnis Biegefestigkeit/Presskraft	$2,13 \times 10^{-3}$	$2,00 \times 10^{-3}$	$3,03 \times 10^{-3}$	$2,36 \times 10^{-3}$	$2,30 \times 10^{-3}$

Mengenangaben der Inhaltsstoffe in mg/Tablette

- 10 Tablettenformat: oblong 14 x 6 r 5 [mm]

- Durch Zusatz von Bayopal wird die Tablettenhärte (angegeben als Härteausbeute = Verhältnis Biegefestigkeit/Presskraft) herabgesetzt. Im Vergleich zu der aromastofffreien Formulierung geht die Biegefestigkeit der Oblongtabletten zurück. Durch Zusatz von hochdisperssem Siliciumdioxid lässt sich die Tablettenhärte deutlich steigern, was Vorteile sowohl in der Fertigung (Transport, Verpackung) als auch bei der Applikation der Tabletten hat.

- Zusätzliche Vorteile ergeben sich für die Formulierungen mit hochdisperssem Siliciumdioxid bei Lagerung unter feuchten Bedingungen. Nach einer Woche Lagerung bei einer Luftfeuchtigkeit >80 % reduziert sich die Biegefestigkeit aller Tabletten mit Aromastoffen. Bei Einsatz hoher Mengen an hochdisperssem Siliciumdioxid lässt sich dieser Rückgang, wie die folgende Abbildung 3 zeigt, auf ein für die Praxis akzeptables Maß reduzieren.

Tabelle 4

Auf mikrokristalliner Cellulose basierende Formulierungen:

	Beispiel 12	Beispiel 13	Beispiel 14	Beispiel 15	Beispiel 16
Pradofloxacin	100	100	100	100	100
Mikrokristalline Cellulose	152,8	152,8	152,8	152,8	152,8
PVP 25	30	30	30	30	30
Artificial Beef Flavor					15
Bayopal		15	15	15	
Croscarmellose Natrium	15	15	15	15	15
Hochdisperses Siliciumdioxid	0,9	0,9	15,9	4,65	15,9
Magnesiumstearat	1,35	1,35	1,35	1,35	1,35
Verhältnis Biegefestigkeit/Presskraft	$6,53 \times 10^{-3}$	$4,25 \times 10^{-3}$	$3,29 \times 10^{-3}$	$4,68 \times 10^{-3}$	$6,46 \times 10^{-3}$

Mengenangaben der Inhaltsstoffe in mg/Tablette

Tablettenformat: oblong 14 x 6 r 5 [mm]

- Das bereits mehrfach beschriebene Prinzip der Verbesserung der Tablettenhärte gilt auch für Pradofloxacin-Formulierungen, die auf mikrokristalliner Cellulose basieren. Bei diesen Tabletten wirkt sich wie die vorstehende Tabelle zeigt der Zusatz von Aromastoffen besonders nachteilig auf die Tablettenhärte aus, was durch den Zusatz von hochdisperssem Siliciumdioxid vermieden werden kann.
- Pradofloxacin-Tabletten mit Lactose und Mikrokristalliner Cellulose:

Die folgende Mischung kann zu Tabletten unterschiedlicher Größe verpresst werden:

Tabelle 5

Pradofloxacin	15,0 %
Mikrokristalline Cellulose	35,0 %
Milchzucker	24,0 %
PVP 25	5,0 %
Artificial Beef Flavor	10,0 %
Croscarmellose Natrium	7,5 %
Hochdisperses Siliciumdioxid	2,5 %
Magnesiumstearat	1,0 %

Tabletten mit folgenden Größen und Dosierungen sind beispielsweise möglich:

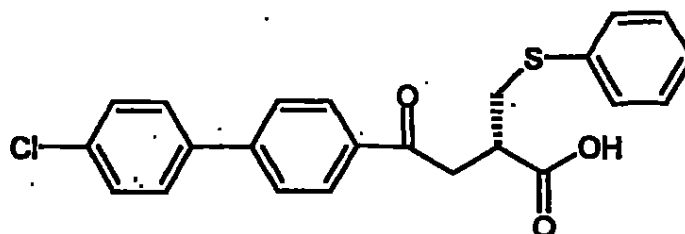
	Dosis Pradofloxacin	Tablettenformat
5 Beispiel 17:	15 mg	8 x 4 r 4,5 [mm]
Beispiel 18:	60 mg	14 x 7 r 6 [mm]
Beispiel 19:	120 mg	18 x 8 r 6 [mm]

Besonders empfindlich gegenüber Feuchtigkeit verhalten sich kleine Tabletten. Lagert man die Tabletten aus Beispiel 17 offen ohne schützende Verpackung bewahren sie eine für ihre Größe
 10 ausreichende Härte, was im folgenden dargestellt ist und die Befunde aus den vorherigen Pradofloxacin-Tabletten-Beispielen bestätigt und ergänzt.

Tabelle 6

Tablettenhärte nach Offenlagerung bei 85% rel. Feuchte nach 15 Tagen:

Presskraft [kN]	Tablettenhärte nach Offenlagerung [N]
9	32
12	34
13,5	36

III. Tanomastat-Tabletten

5 Tanomastat (Strukturformel) wurde in Form verschiedener geschmacksoptimierter Tabletten untersucht.

Tabelle 7

Formulierungen mit Artificial Beef Flavor

	Beispiel 20	Beispiel 21	Beispiel 22	Beispiel 23
Tanomastat	200,0	200,0	200,0	200,0
Lactose	121,20	121,20	121,20	121,20
Mikrokristalline Cellulose	60,8	60,80	60,80	60,80
Na-laurylsulfat	2,0	2,0	2,0	2,0
Artificial Beef Flavor	-	40,0	40,0	20,0
Croscarmellose Natrium	12,0	12,0	12,0	12,0
Hochdisp. Siliciumdioxid	-	-	10,0	20,0
Magnesiumstearat	4,0	4,0	4,0	4,0

Mengenangaben der Inhaltsstoffe in mg/Tablette

- 10 Beispiel 20 stellt als Vergleich eine Formulierung ohne Geschmacksstoff dar. Lagert man die geschmackstoffhaltigen Formulierungen unter feuchten Bedingungen, nehmen sie Wasser auf, was in der folgenden Abbildung 4 für die Beispiel-Formulierungen gezeigt ist. Durch die Zugabe von hochdisperssem Siliciumdioxid in hohen Mengen lässt sich dies reduzieren.

- 15 Während der Lagerung verlieren die Tabletten zusätzlich deutlich an Härte, was zu Problemen im Markt führen kann (Kundenreklamationen). Auch dieses Problem lässt sich durch die erfinderische Maßnahme verringern (siehe Abbildung 5).

Die Formulierung entsprechend Beispiel 23 kann zu Tabletten unterschiedlichster Größe verpresst werden, wie beispielsweise im folgenden dargestellt ist:

Tabelle 8

	Beispiel 23	Beispiel 24	Beispiel 25	Beispiel 26
Tanomastat	200,0	50,0	300,0	400,0
Lactose	121,20	30,3	181,8	242,4
Mikrokristalline Cellulose	60,80	15,2	91,2	121,6
Na-laurylsulfat	2,0	0,5	3,0	4,0
Artificial Beef Flavor	20,0	5,0	30,0	40,0
Croscarmellose Natrium	12,0	3,0	18,0	24,0
Hochdisp. Siliciumdioxid	20,0	5,0	30,0	40,0
Magnesiumstearat	4,0	1,0	6,0	8,0
Tablettenformat	16*6 r 5	9*4 r 4,5	17*7 r 6	18*8 r 6

Mengenangaben der Inhaltsstoffe in mg/Tablette; Tablettenformat in mm

Alle diese Formulierungen weisen die oben beschriebenen Vorteile bei feuchter Lagerung auf.

5 **Tabelle 9**

Bayopal-haltige Formulierungen

	Beispiel 20	Beispiel 27	Beispiel 28	Beispiel 29	Beispiel 30
Tanomastat	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0
Lactose	121,20	121,20	121,20	121,20	121,20
Mikrokristalline Cellulose	60,80	60,80	60,80	60,80	60,80
Na-laurylsulfat	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Bayopal	-	40,0	40,0	40,0	40,0
Croscarmellose Natrium	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0
Hochdisp. Siliciumdioxid	-	-	40,0	20,0	10,0
Magnesiumstearat	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0

Mengenangaben der Inhaltsstoffe in mg/Tablette

- 10 Durch den Zusatz von Bayopal verlieren die Formulierungen an Härte. Dies kann wie auch bereits für andere Wirkstoffe bzw. Geschmacksstoffe beschrieben durch den Zusatz von hochdispersem Siliciumdioxid vermieden werden (siehe Abbildung 6).

Neben dem negativen Einfluss auf die Tablettenhärte verschlechtert der Geschmacksstoff auch die Zerfalls- und Freisetzungseigenschaften. Auch diese negativen Auswirkungen lassen sich durch die beschriebene erfinderische Maßnahme vermindern.

Der Zerfall der Tabletten mit hochdisperssem Siliciumdioxid ist trotz der verbesserten Tablettenhärte schneller als bei Tabletten mit Geschmacksstoff ohne hochdisperses Siliciumdioxid (Abbildung 7).

5 Nach 8 Wochen Lagerung unter feuchten Bedingungen zeigen Tabletten, die analog zur Zusammensetzung der Beispiele 28 und 30 als Tablette mit 50 mg Wirkstoff hergestellt wurden, eine verbesserte Freisetzung, wenn ein hoher Anteil an hochdisperssem Siliciumdioxid eingearbeitet wurde (Abbildung 8).

IV. Akzeptanzversuche bei Hunden

10 Die Formulierungen entsprechend Beispielen 23 und 24 wurden an 40 Hunden getestet. Im Gegensatz zu der in EP 00345787 bzw. US 04910023 beschriebenen Geschmacksmaskierung wurden die getesteten Formulierungen von 92,5% der untersuchten Hunde freiwillig aufgenommen, was belegt, dass der zugesetzte Aromastoff seine Funktionalität überraschenderweise nicht verloren hat.

V. Einfluss des Herstellverfahrens

Für alle beschriebenen Formulierungen können verschiedene Herstellverfahren gewählt werden:

- 15 - Zusatz des Geschmacksstoffes und des hochdispersen Siliciumdioxids zur Nachmischung
- wässrige Granulation des Geschmacksstoffes mit dem hochdispersen Siliciumdioxid, Zusatz dieses Granulates zur Nachmischung oder zur weiteren Granulation
- alkoholische (z.B. ethanolische) Granulation des Geschmacksstoffes mit dem hochdispersen Siliciumdioxid, Zusatz dieses Granulates zur Nachmischung oder zur weiteren Granulation
- 20 - Granulation des Geschmacksstoffes mit dem hochdispersen Siliciumdioxid unter Verwendung eines weiteren Bindemittels, Zusatz dieses Granulates zur Nachmischung oder zur weiteren Granulation
- Zusatz des Geschmacksstoffes mit dem hochdispersen Siliciumdioxid zur Granulation des Wirkstoffes eventuell unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie z.B. Füllmittel, Zerfallhilfsmittel oder Bindemittel
- 25

Diese Herstellungsverfahren führen zu Tabletten mit identischen Eigenschaften. In Abbildung 9 ist dies für die Härte von Tabletten entsprechend der Zusammensetzung aus Beispiel 28, die nach unterschiedlichen Granulationsverfahren hergestellt wurden, dargestellt.

Wählt man für Tabletten gemäß Beispiel 30 unterschiedliche Herstellungsverfahren, werden ebenfalls Tabletten mit praktisch gleichen Presskraft/Härte-Profilen erhalten (Abbildung 10).

Diese Daten belegen, dass das Prinzip des Binarbeitens von hohen Mengen an hochdisperssem Sili-
ciumdioxid in geschmackstoffhaltige Formulierungen zu einer Verbesserung der pharmazeu-
5 tischen Eigenschaften von Tabletten führt, unabhängig vom gewählten Granulier- bzw. Tablettier-
verfahren.

Patentansprüche

1. Feste Arzneimittelformulierung, enthaltend einen pharmazeutischen Wirkstoff, einen Aromastoff und/oder Geschmacksstoff und mindestens 1,5 Gew.-% hochdisperses Siliciumdioxid bezogen auf das Gesamtgewicht der fertigen Formulierung.
- 5 2. Feste Arzneimittelformulierung gemäß Anspruch 1, enthaltend als pharmazeutische Wirkstoffe Enrofloxacin, ein Enrofloxacin Salz oder ein Hydrat des Enrofloxacins oder seines Salzes.
3. Feste Arzneimittelformulierung gemäß Anspruch 1, enthaltend als pharmazeutischen Wirkstoff Pradofloxacin, ein Pradofloxacin Salz oder ein Hydrat des Pradofloxacins oder
10 seines Salzes.
4. Verfahren zur Herstellung der festen Arzneimittelformulierung gemäß Anspruch 1 bei dem man den Geschmacksstoff mit dem hochdispersen Siliciumdioxid sowie einem oder mehreren Wirkstoffen und pharmazeutisch üblichen Zusatz- und/oder Hilfsstoffen granuliert.

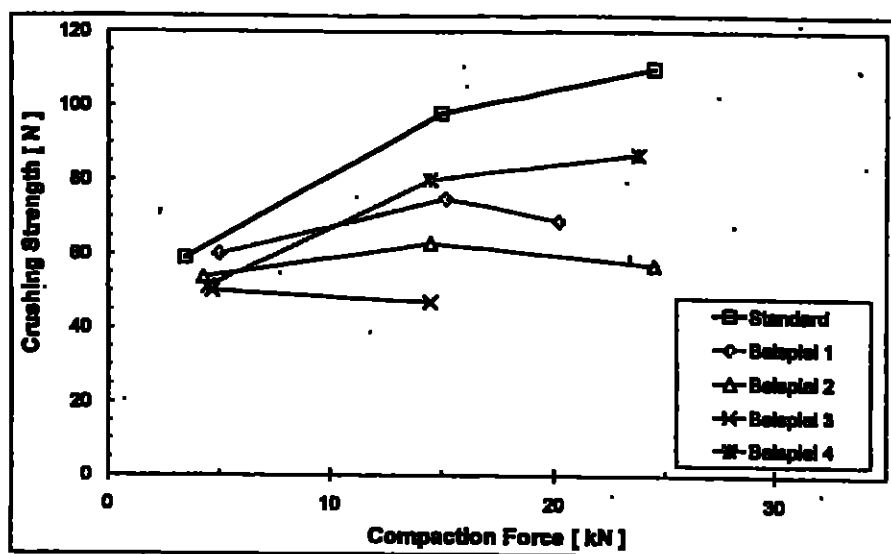


Abbildung 1

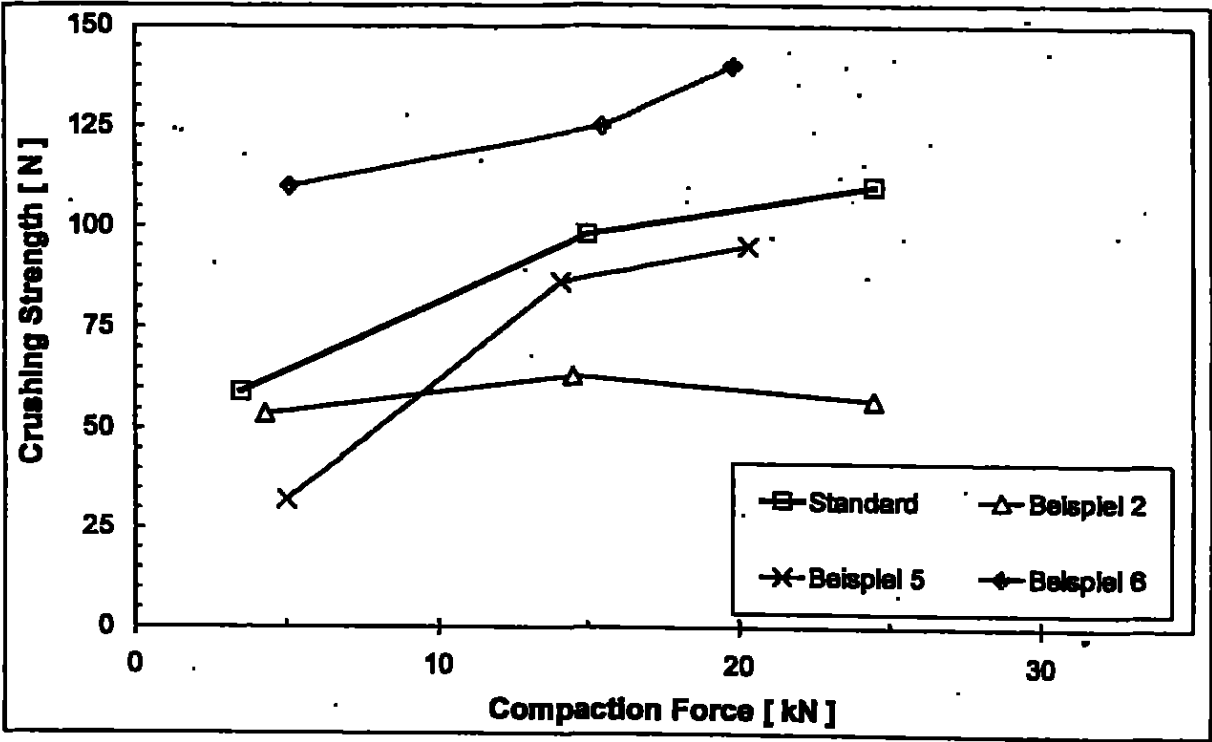


Abbildung 2

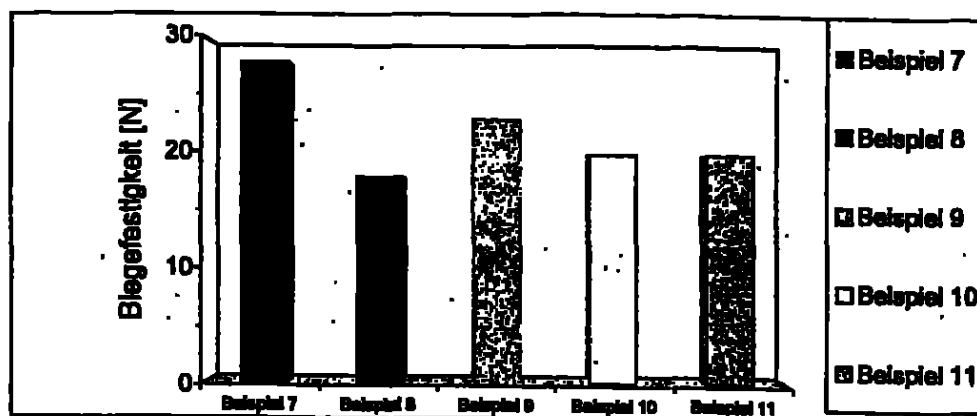


Abbildung 3

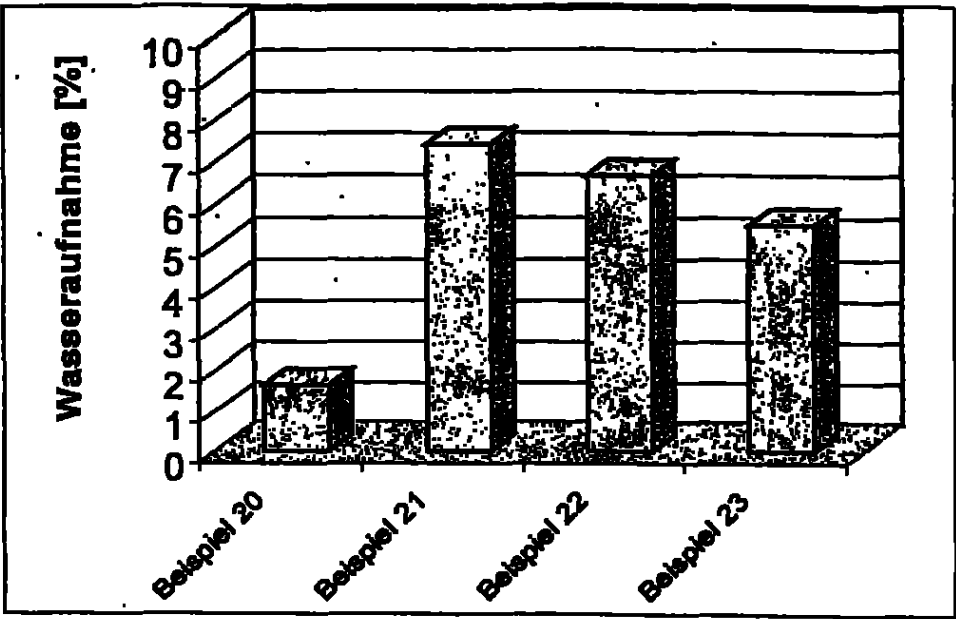


Abbildung 4

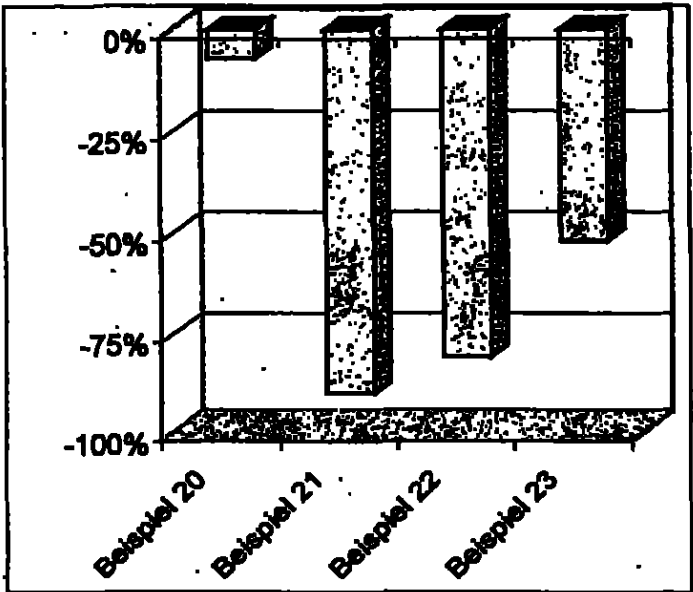


Abbildung 5

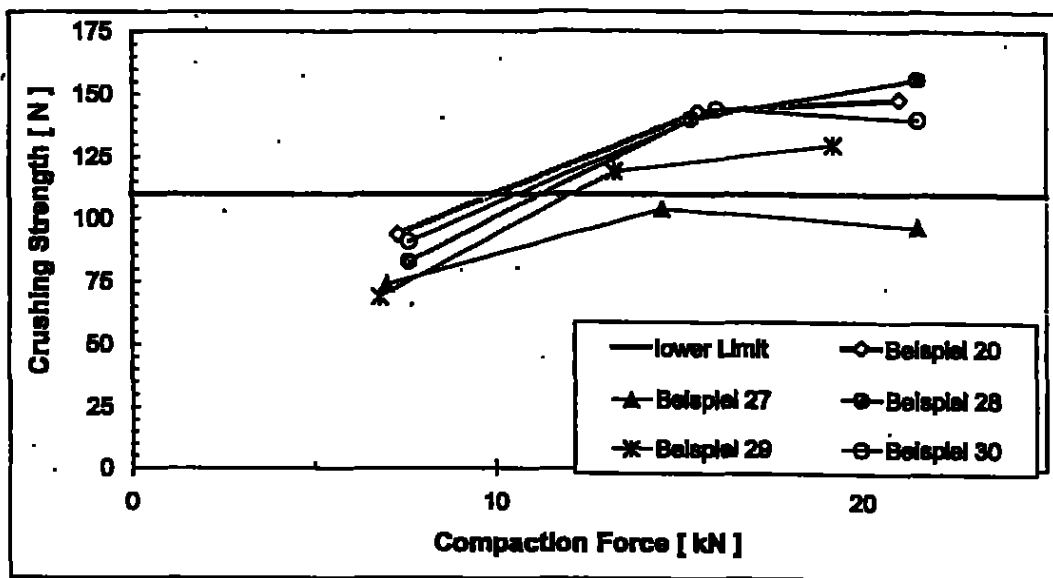


Abbildung 6

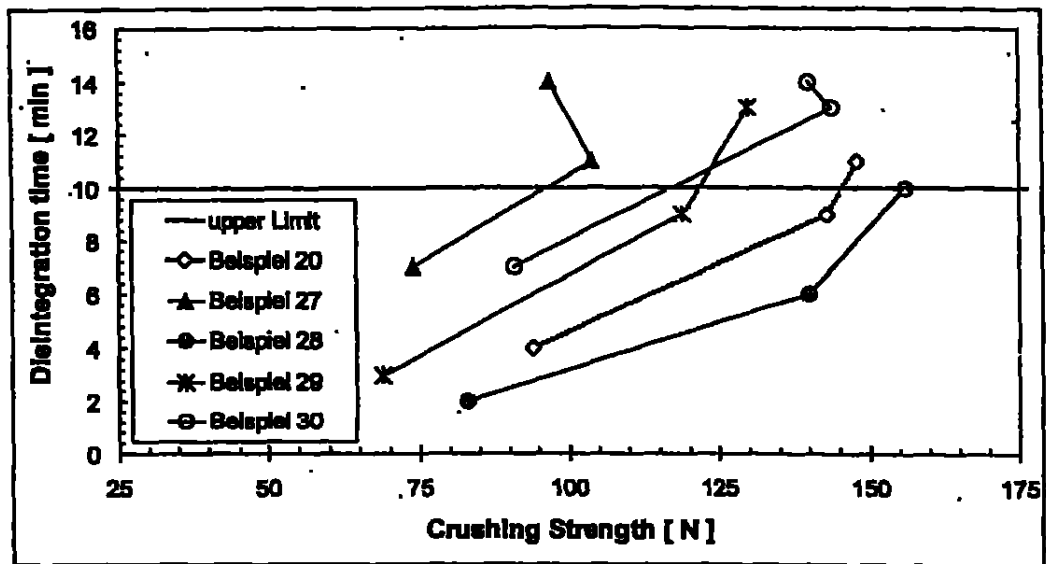


Abbildung 7

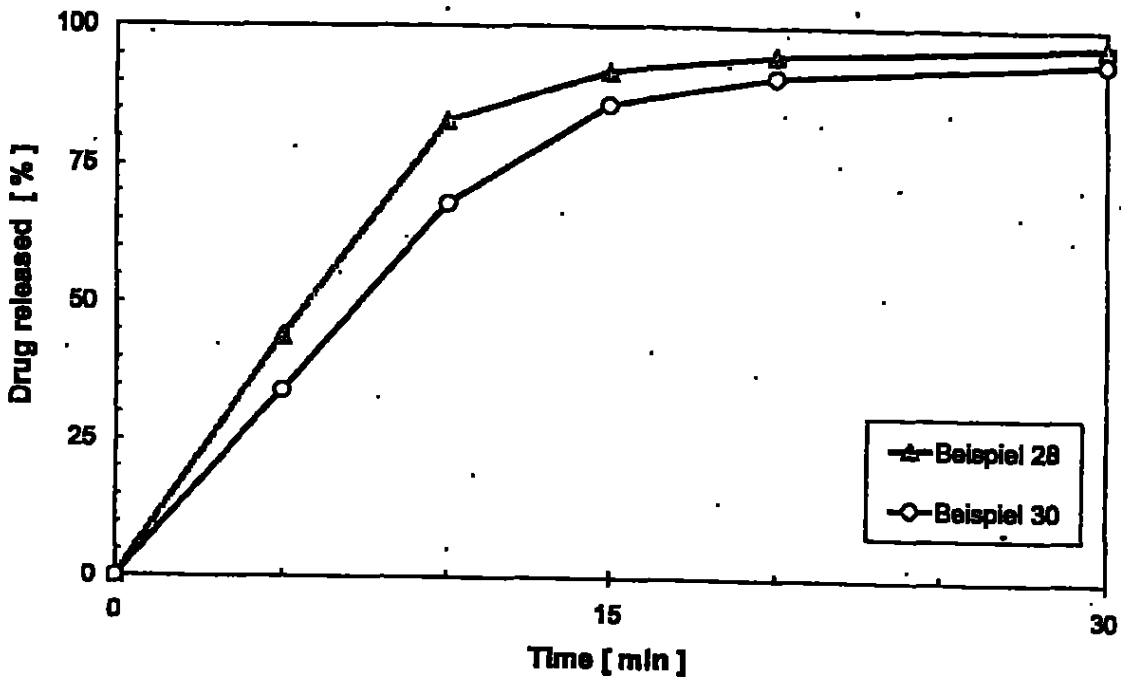


Abbildung 8

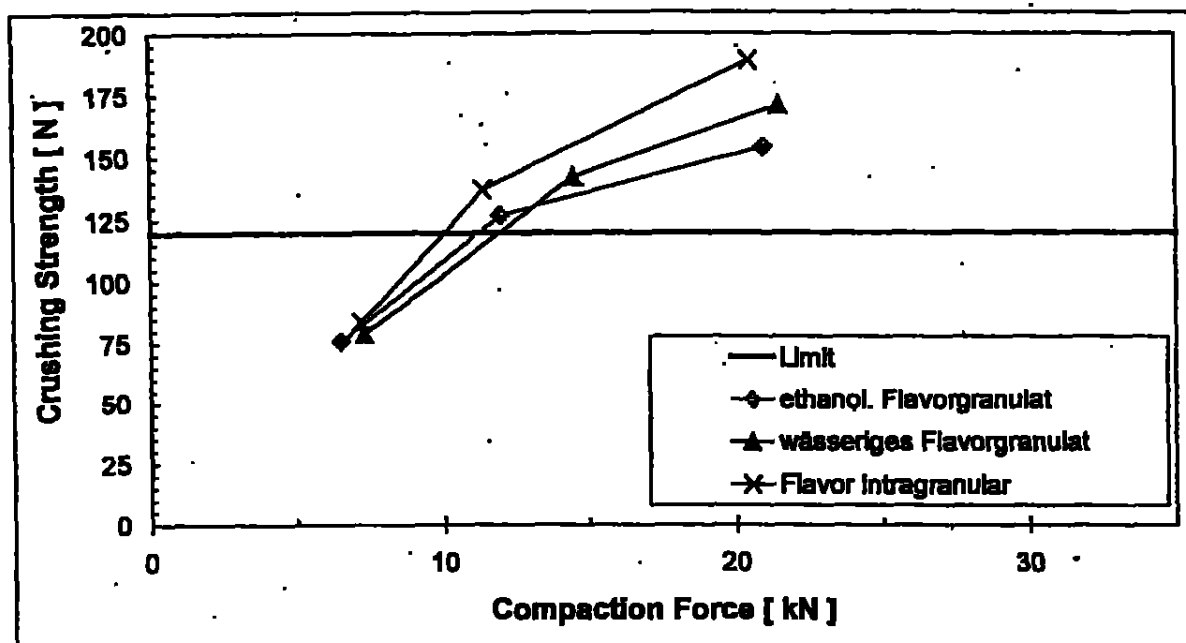


Abbildung 9

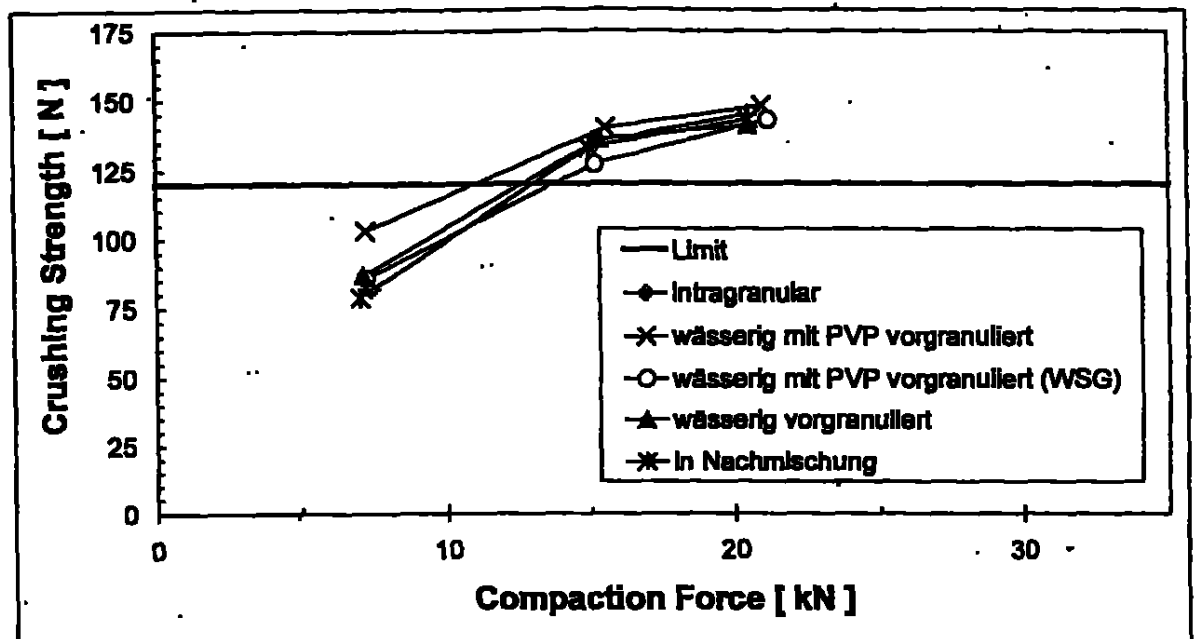


Abbildung 10

1477 32

FORMULACIONES DE MEDICAMENTO QUE CONTIENEN SABORIZANTES
CON MEJORES PROPIEDADES FARMACÉUTICAS

La Invención se refiere a formulaciones de medicamento que contienen
5 saborizantes con mejores propiedades farmacéuticas así como a
procedimientos para su preparación.

El uso de aromatizantes en formulaciones de medicamento adquiere
cada vez más importancia en el sector de la veterinaria. Los aromatizantes
deben facilitar la administración de formas medicinales sólidas a animales, por
10 ejemplo perros o gatos. Los aromatizantes que se encuentran en el mercado
como, por ejemplo, Trigarol Bayopal P® (Haarmann und Reimer GmbH,
Holzminden, D) o Artificial Beef Flavor (Pharma Chemie, Syracuse, Nebraska,
Estados Unidos) tienen una influencia negativa sobre las propiedades
farmacéuticas de los comprimidos. De este modo se reduce, por ejemplo, la
15 dureza de comprimidos (la determinación de la dureza de comprimidos se
describe, por ejemplo, en Bauer, Kurt H.; Frömming, Karl-Heinz; Führer, Claus:
Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 6ª, edición 1999 revisada y
corregida) o se ve influenciada negativamente la estabilidad de los
comprimidos por la peor liberación o dureza de los comprimidos. Mediante
20 estos cambios resultan desventajas para la calidad de los productos
farmacéuticos.

Botzolakis, Harris y Nesbitt describen en Pharm. Res. (5, nº 10,
suplemento página 253, 1988) y en los documentos EP-A-0345787 y US
04910023 formulaciones con principios activos de mal sabor y procedimientos
25 para su preparación. A este respecto se separan por gravedad en agua

principios activos de mal sabor higroscópicos y se secan en combinación con dióxido de silicio altamente disperso. A este respecto se obtienen buenos comprimidos de buen sabor, menos higroscópicos.

Los requerimientos de una formulación de medicamento sólida, adecuada para la administración en animales, son múltiples:

- buena aceptación por parte de los animales, en el mejor de los casos toma voluntaria
- buena estabilidad al almacenamiento, especialmente poca tendencia a captación de agua,
- 10 - buenas propiedades mecánicas, especialmente dureza de comprimidos
- buenas propiedades de disgregación y liberación

La mayor aceptación se puede conseguir mediante adición de aromatizantes o saborizantes. A este respecto hasta ahora el problema consistía en que estos aromas empeoraban las propiedades farmacéuticas de las formulaciones sólidas correspondientes.

Se ha encontrado ahora de forma sorprendente que mediante la adición de cantidades comparativamente altas en dióxido de silicio altamente disperso el influjo perjudicial de los saborizantes o aromatizantes se puede reducir o compensar por completo y se obtienen formulaciones de medicamento sólidas que presentan en todos los criterios anteriormente citados buenas o muy buenas propiedades. A este respecto se hace notar que el dióxido de silicio altamente disperso a penas influye en la actividad de los saborizantes o aromatizantes, aunque este se propone en el estado de la técnica para el enmascaramiento del sabor.

25 Por tanto la invención se refiere a formulaciones de medicamento

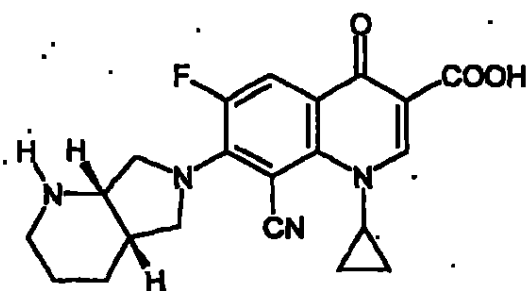
sólidas, que contienen un principio activo farmacéutico, un saborizante y al menos el 1,5% en peso de dióxido de silicio altamente disperso referido al peso total de la formulación acabada.

Las formulaciones de medicamento de acuerdo con la invención
5 contienen normalmente el principio activo farmacéutico en una cantidad de 0,001 a 90% en peso.

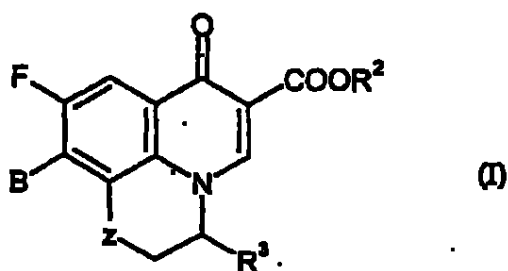
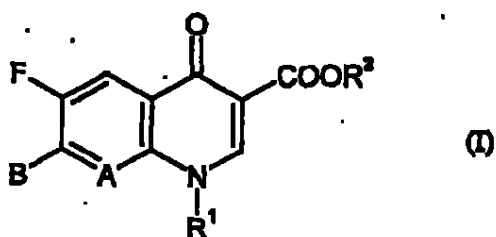
Por lo general se consideran todos los principios activos farmacéuticos habituales en veterinaria. Como ejemplos son de mencionar: antibióticos de quinolónicos así como agentes para el tratamiento de enfermedades
10 cancerosas, especialmente inhibidores de MMP.

Los antibióticos quinolónicas se describen, entre otros, en los siguientes documentos: US 4670444 (Bayer AG), US 4472405 (Riker Labs), US 4730000 (Abbott), US 4861779 (Pfizer), US 4382892 (Daiichi), US 4704459 (Toyama), como ejemplos concretos para los antibióticos quinolónicas son de mencionar:
15 ciprofloxacino, enrofloxacino, ibafloxacino, sarafloxacino, difloxacino, binfloxacino, danofloxacino, marbofloxacino, benofloxacino, ofloxacino, orbifloxacino, tosufloxacino, temafoxacino, ácido pipemídico, norfloxacino, pefloxacino, ofloxacino, fleroxacino. Además son de mencionar como antibióticos quinolónicas adecuados los compuestos descritos en el documento
20 WO 97/31001, especialmente pradofloxacino (ácido 8-cian-1-ciclopropil-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-il)-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico) de fórmula

4



Se representan en general antibióticos quinolónicas preferidos mediante las fórmulas (I) y (II)



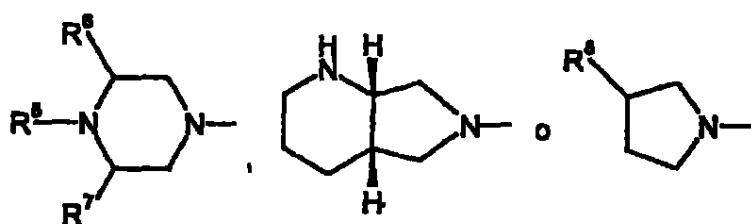
5

en las que

A representa nitrógeno o $=C-R^4$,

R^4 representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, nitro o metilo,

B representa



y

R⁵ representa hidrógeno, un grupo alquilo ramificado o no ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, que dado el caso puede estar sustituido con un grupo hidroxilo o metoxi,

R⁶ representa hidrógeno, metilo o fenilo,

R⁷ representa hidrógeno o metilo,

R⁸ representa amino, alquil- o dialquilamino con 1 ó 2 átomos de carbono en el grupo alquilo, aminometilo, alquil- o dialquilaminometilo con 1 ó 2 átomos de carbono en el grupo alquilo,

R¹ representa un resto alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, ciclopropilo, 2-fluoroetilo, vinilo, metoxi, 4-fluorofenilo o metilamino,

R² representa hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono así como ciclohexilo, bencilo, 2-oxopropilo, fenacilo así como etoxycarbonilmetilo,

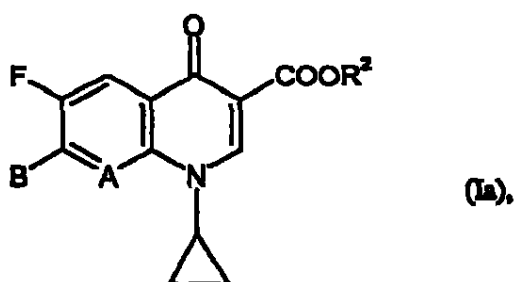
R³ representa hidrógeno, metilo, o etilo,

Z representa oxígeno, nitrógeno sustituido con metilo o fenilo así como –CH₂–,

y sus sales farmacéuticamente útiles.

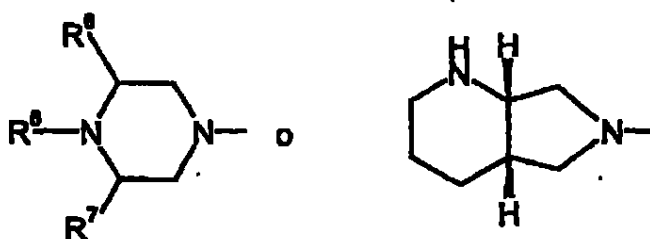
Se prefieren como principios activos ácidos quinoloncarboxílicos y sus derivados de fórmula (Ia)

6



en la que

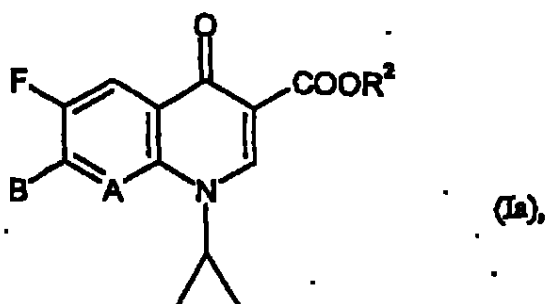
B representa



5 y

A, R², R⁵, R⁶ y R⁷ presentan el significado anteriormente indicado.

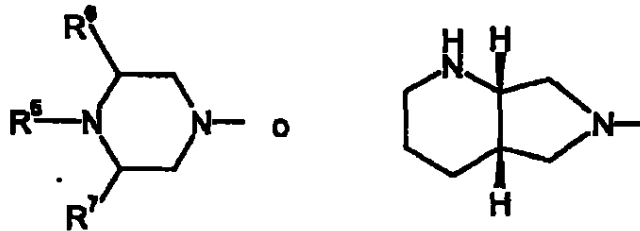
Son especialmente preferidos como principios activos ácido quinoloncarboxílico y sus derivados de fórmula (Ia)



10 en la que

R² representa hidrógeno, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono así como bencilo, 2-oxopropilo, fenacilo así como etoxycarbonilmetilo,

B representa



R⁵ representa hidrógeno, metilo o etilo,

R⁶ representa hidrógeno o metilo,

5 R⁷ representa hidrógeno o metilo y

A tiene el significado anteriormente indicado.

Especialmente son de mencionar como principios activos los siguientes ácidos quinoloncarboxílicos y sus derivados: ácido 1-ciclopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-quinolin-3-carboxílico (ciprofloxacino), ácido 1-ciclopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-metil-1-piperazinil)-quinolin-3-carboxílico, ácido 1-ciclopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-etil-1-piperazinil)-quinolin-3-carboxílico (enrofloxacino), ácido 1-etil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-metil-1-piperazinil)-quinolin-3-carboxílico, ácido 1-etil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-quinolin-3-carboxílico, ácido 1-etil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico, ácido 9-fluor-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-2,3-dihidro-7H-pirido-[1,2,3-de]1,4-benzoxazin-6-carboxílico y sus sales farmacéuticamente útiles así como ésteres metílicos y etílicos de estos compuestos.

Se usan con muy especial preferencia enrofloxacino y pradofloxacino así como sus sales farmacéuticamente útiles.

Como sales farmacéuticamente útiles son de mencionar sales de adición

de ácido fisiológicamente aceptables así como sales con bases. Las sales son conocidas o se pueden preparar de forma análoga a procedimientos conocidos.

Como ácidos son de mencionar, por ejemplo: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácidos orgánicos como ácido fórmico, ácido acético, 5 ácido láctico, ácido málico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido maleico, ácido embónico.

Son de mencionar preferiblemente ácido clorhídrico, ácido acético, ácido láctico, ácido embónico.

Sales y bases son, por ejemplo, las sales alcalinas, alcalinotérreas, de 10 plata y guanidinio de los ácidos carboxílicos de origen. Como bases adecuadas son de mencionar a modo de ejemplo bases inorgánicas como NaOH, KOH, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, amoníaco, bases orgánicas como aminas como mono-, di-, trialkilaminas, aminas sustituidas como etanolamina, aminas cíclicas como morfolina, piperazina, aminoácidos básicos como arginina, lisina, colina, N- 15 metilglucamina.

Se prefieren las siguientes bases: NaOH, KOH, etanolamina, lisina, N-metilglucamina.

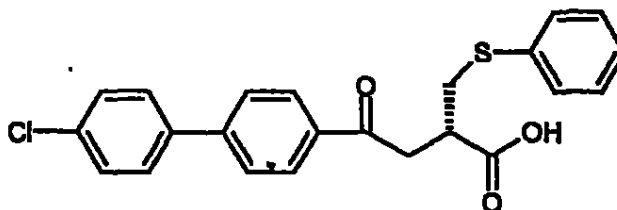
Se prefieren especialmente las siguientes bases: NaOH, KOH.

Se pueden usar igualmente solvatos farmacéuticamente aceptables, 20 especialmente hidratos de los principios activos o de las sales etc.

Los principios activos son conocidos o se pueden preparar de forma análoga a procedimientos conocidos.

Se describen detalladamente inhibidores de MMP adecuados expresamente en el documento WO 96/15096, se hace referencia expresa a 25 este documento. Entre los compuestos dados a conocer ahí se prefieren

aquellos con estructuras base de bifenilo; como ejemplo especialmente preferido es de mencionar el compuesto tanomastato:



Se pueden usar igualmente sales, hidratos etc. farmacéuticamente
5 aceptables.

En cuanto a los saborizantes o aromatizantes usados de acuerdo con la invención se trata de mezclas de proteínas, grasas e hidratos de carbono, que se procesan de forma especial. Especialmente son de mencionar Triglarol Bayopal P®, de la compañía Haarmann & Reimer así como Artificial Beef
10 Flavor® de la compañía Pharma Chemie (Syracuse, Nebraska, Estados Unidos). En las formulaciones de medicamento de acuerdo con la invención se usan los saborizantes o aromatizantes en una cantidad de 1 a 40% en peso, referido al peso total de la formulación acabada, preferiblemente de 2,5 a 30% en peso, especialmente de 4 a 20% en peso.

15 El dióxido de silicio altamente disperso se describe, por ejemplo, en la Farmacopea Europea (Ph. Eur., SÍLICE, ANHIDRIDA COLOIDAL) o en la Farmacopea Americana (USP, dióxido de silicio coloidal). Son productos comerciales, por ejemplo, Aerosil (Degussa), Dissolvurol o Entero-Teknosil.

Las formulaciones de medicamento sólidas de acuerdo con la invención
20 contienen al menos el 1,5% en peso de dióxido de silicio altamente disperso referido al peso total de la formulación acabada, contienen preferiblemente al menos el 2,5% en peso, con especial preferencia al menos el 4% en peso de

dióxido de silicio altamente disperso referido al peso total de la formulación acabada. Normalmente las formulaciones de medicamento sólidas de acuerdo con la invención contienen no más del 15% en peso, preferiblemente no más del 10% en peso en dióxido de silicio altamente disperso. En el marco de los
5 límites previamente indicados se muestra como especialmente ventajoso que el dióxido de silicio altamente disperso se procese en la relación en peso de dióxido de silicio altamente disperso a aromas de 1:4 a 1:1.

Además se encontró un procedimiento para la preparación de las formulaciones de medicamento sólidas de acuerdo con la invención, en el que
10 se granula el saborizante con el dióxido de silicio altamente disperso así como uno o varios coadyuvantes y principios activos farmacéuticamente habituales. Para el procedimiento de preparación de acuerdo con la invención se consideran las siguientes variantes:

- adición del saborizante y del dióxido de silicio altamente disperso a la
15 remezcla (es decir, a un granulado compuesto por las demás sustancias), mezcla de los componentes sólidos, dado el caso tras tamizado por ejemplo a través de un tamiz de 0,5 a 2 mm de abertura de malla, en un recipiente adecuado durante 2 a 30 minutos.
- granulación acuosa del saborizante con el dióxido de silicio altamente
20 disperso con uso de soluciones de aglutinante compuestas por agua o agua con por ejemplo almidones (almidón de maíz, almidón de arroz, almidón de trigo, almidón de patata), almidones modificados (almidón gelatinizado, hidroxietilalmidón), gelatina, tragacanto, derivados de celulosa (metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa,
25 carboximetilcelulosa sódica) o polivinilpirrolidona, adición de este

granulado a la remezcla (es decir, a un granulado compuesto por las demás sustancias) o a la granulación posterior.

- granulación alcohólica (por ejemplo, etanólica) del saborizante con el dióxido de silicio altamente disperso, adición de este granulado a la remezcla o la granulación posterior.
- granulación del saborizante con el dióxido de silicio altamente disperso con uso de un aglutinante adicional, adición de este granulado a la remezcla o a la granulación posterior.
- adición del saborizante con el dióxido de silicio altamente disperso a la granulación del principio activo eventualmente con adición de otros coadyuvantes como, por ejemplo, cargas, coadyuvantes de disgregación o aglutinantes.

La granulación puede realizarse por medio de mezclador rápido como granulación por vía húmeda (granulación por disgregación) con secado subsiguiente, por ejemplo, en secador de lecho fluidizado o de bandejas a temperatura de aire entrante de 40 a 120° C o como granulación aglomeración, por ejemplo, en un granulador de lecho fluidizado.

Las formulaciones de medicamento de acuerdo con la invención son adecuadas para el uso en veterinaria, por ejemplo, en la tenencia de animales y en la cría de animales. Se pueden administrar a animales de producción, cría, zoológico laboratorio, investigación y de compañía.

A los animales de producción y de cría pertenecen mamíferos como, por ejemplo, bovinos, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, búfalos, burros, conejos, gamos, renos, animales de pieles como, por ejemplo, visones, chinchillas, mapaches, aves como, por ejemplo, gallinas, gansos, pavos, patos,

palomas así como tipos de aves para la tenencia en el hogar y zoológico. Además pertenecen a estos peces para producción y decorativos.

A los animales de laboratorio y de investigación pertenecen ratones, ratas, cobayas, hámsteres dorados, perros y gatos.

5 A los animales de compañía pertenecen perros y gatos.

Las formulaciones de medicamento sólidas de acuerdo con la invención son preferiblemente comprimidos. Sin embargo se consideran también otras preparaciones sólidas como polvos, premezclas o concentrados, granulados, pellas, bolos, cápsulas, aerosoles e inhaladores.

10 Las formulaciones de medicamento sólidas de acuerdo con la invención pueden contener otros aditivos y coadyuvantes farmacéuticamente aceptables como, por ejemplo, vehículos así como los demás coadyuvantes indicados más adelante.

Como vehículos son de mencionar todas las sustancias inertes sólidas
15 fisiológicamente aceptables. Como tales sirven sustancias inorgánicas y orgánicas. Sustancias inorgánicas son, por ejemplo, sal común, carbonatos como carbonato de calcio, hidrogenocarbonatos, óxidos de aluminio, ácidos silícicos, alúminas, fosfatos.

Sustancias orgánicas son, por ejemplo, azúcar, azúcar de la leche,
20 manitol, celulosa, alimentos y piensos como leche en polvo, harinas animales, harinas y salvados de cereales, almidones.

Son coadyuvantes antioxidantes como, por ejemplo, ácido ascórbico, tocoferol, colorantes que está permitidos para el uso en animales y se pueden usar disueltos o suspendidos.

25 Otros coadyuvantes adecuados son lubricantes y agentes de

deslizamiento como, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, bentonitas, sustancias que potencian la disgregación como almidón y derivados de almidón, croscarmelosa sódica o polinivipirrolidona reticulada, aglutinantes como, por ejemplo, almidones (almidón de maíz, almidón de arroz, almidón de trigo, almidón de patata), almidones modificados (almidón pregelatinizado, hidroxietilalmidón), gelatina, tragacanto, derivados de celulosa (metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica) o polivinilpirrolidona así como aglutinantes secos como celulosa microcristalina.

10 **Figuras:**

La figura 1 muestra la dependencia de la resistencia a la rotura [N] respecto al esfuerzo de compresión aplicado [kN] para los ejemplos 1 a 4 en comparación con el patrón.

La figura 2 muestra la dependencia de la resistencia a la rotura [N] respecto al esfuerzo de compresión aplicado [kN] para los ejemplos 2, 5 y 6 así como para el patrón.

La figura 3 muestra la resistencia a la flexión [N] para los ejemplos 7 a 11.

La figura 4 muestra la captación de agua [%] para los ejemplos 20 a 23 durante un periodo de tiempo de 7 días.

La figura 5 muestra la disminución de la dureza de comprimidos [%] para los ejemplos 20 a 23.

La figura 6 muestra la dependencia de las resistencias a la rotura [N] respecto al esfuerzo de compresión aplicado [kN] para los ejemplos 20 así como 27 a 30.

La figura 7 muestra la dependencia del tiempo de disgregación [min] respecto a la resistencia a la rotura [N] para los ejemplos 20 así como 27 a 30; se encuentra incorporado el límite superior para un tiempo de disgregación aceptable. El límite superior requerido por la Farmacopea Europea de 15 minutos no debería ser ni remotamente alcanzado para garantizar siempre que todos los comprimidos cumplen los límites requeridos. Por este motivo se valora un tiempo de disgregación inferior a 10 minutos como aceptable.

La figura 8 muestra la cinética de liberación de comprimidos de los ejemplos 28 y 30 después de 8 semanas de almacenamiento en condiciones húmedas. La proporción porcentual en principio activo liberado se representa frente al tiempo.

La figura 9 muestra la dependencia de las resistencias a la rotura [N] respecto al esfuerzo de compresión aplicado [kN] para los comprimidos preparados de distintas formas de la composición del ejemplo 28.

La figura 10 muestra la dependencia de las resistencias a la rotura [N] respecto al esfuerzo de compresión aplicado [kN] para los comprimidos preparados de distintas formas de la composición del ejemplo 30.

Ejemplos

I. Comprimidos de enrofloxacinó

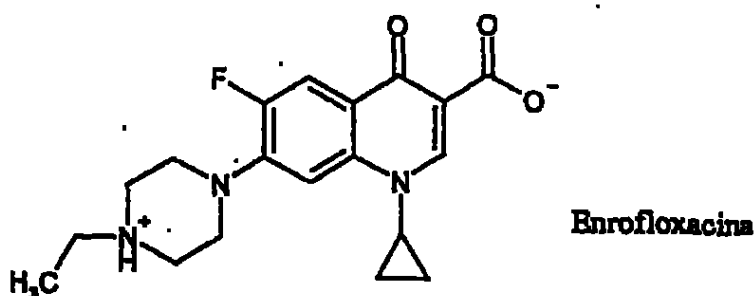


Tabla 1

Formulaciones investigadas:
Composición de los comprimidos [mg/comprimido]

		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
Sustancia	Patrón	Bayopal al 5%	Bayopal al 10%	Bayopal al 15%	Artificial Beef Flavor al 10%
Enrofloxacino	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Lactosa	31,0	31,0	31,0	31,0	31,0
Almidón de maíz	27,0	27,0	27,0	27,0	27,0
PVP 25	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Celulosa microcristalina	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0
Bayopal		6,0	12,0	18,0	
Artificial Beef Flavor					12,0
Dióxido de silicio altamente disperso	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Estearato de magnesio	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8

5 Mediante la adición del aroma se reduce la dureza de los comprimidos al aumentar la proporción del saborizante, como muestra la figura 1.

 Mediante la adición de grandes cantidades de dióxido de silicio altamente disperso (por ejemplo, Aerosol 200®) así como mediante la adición de otros coadyuvantes se puede mejorar la dureza de los comprimidos (figura 10 2).

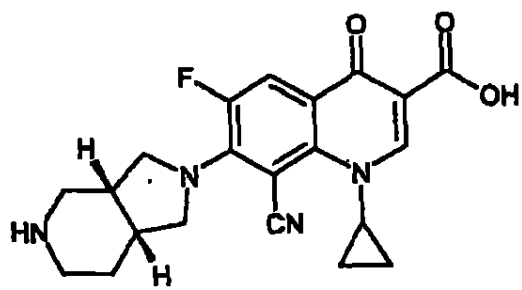
Tabla 2

		Ejemplo 2	Ejemplo 5	Ejemplo 6
--	--	-----------	-----------	-----------

Sustancia	Patrón	Bayopal al 10%	Bayopal al 10% + Aerosil al 10%	MCC adicional
Enrofloxacinó	50,0	50,0	50,0	50,0
Lactosa	31,0	31,0	31,0	31,0
Almidón de maíz	27,0	27,0	27,0	27,0
PVP 25	3,0	3,0	3,0	3,0
Celulosa microcristalina	8,0	8,0	8,0	28,0
Bayopal®		12,0	12,0	17,5
Dióxido de silicio altamente disperso	0,2	0,2	12,2	10,0
Croscarmelosa sódica				7,0
Estearato de magnesio	0,8	0,8	0,8	0,8

Datos de cantidades de las sustancias en mg/comprimido.

II. Comprimidos de pradofloxacinó



Para el pradofloxacinó (fórmula estructural) se seleccionaron distintas 5 formulaciones y se ensayó la influencia de un aroma adicionado sobre las propiedades de los comprimidos.

Tabla 3
Formulaciones basadas en manitol

	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11
Pradofloxacino	100	100	100	100	100
Celulosa microcristalina	20	20	20	20	20
Manitol	157,5	157,5	157,5	157,5	157,5
PVP 25	15	15	15	15	15
Artificial Beef Flavor					15
Bayopal®		15	15	15	
Croscarmelosa sódica	8	6	6	6	6
Dióxido de silicio altamente disperso			15	3,75	15
Estearato de magnesio	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Relación de resistencia a la flexión/esfuerzo de compresión	$2,13 \times 10^{-3}$	$2,00 \times 10^{-3}$	$3,03 \times 10^{-3}$	$2,36 \times 10^{-3}$	$2,30 \times 10^{-3}$

Datos de cantidades de las sustancias en mg/comprimido.

Formato de los comprimidos: oblongos 14 x 6 r 5 [mm]

- 5
- Mediante la adición de Bayopal se reduce la dureza de los comprimidos (dado como rendimiento de dureza = relación de resistencia a la flexión/esfuerzo de compresión). En comparación con la formulación libre de aromas decae la resistencia a la flexión de los comprimidos oblongos. Mediante la adición de dióxido de silicio altamente disperso se pueden aumentar
- 10
- claramente la dureza de los comprimidos lo que presenta ventajas tanto en el

acabado (transporte, envasado) como también en la administración de los comprimidos.

Resultan ventajas adicionales para las formulaciones con dióxido de silicio altamente disperso en el almacenamiento en condiciones de humedad.

- 5 Después de una semana de almacenamiento a una humedad del aire > 80% se reduce la resistencia a la flexión de todos los comprimidos con aromas. Con el uso de mayores cantidades en dióxido de silicio altamente disperso se puede reducir este retroceso, como se muestra en la figura 3 siguiente, en una medida aceptable para la práctica.

10 **Tabla 4**

Formulaciones basadas en celulosa microcristalina:

	Ejemplo 12	Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 15	Ejemplo 16
Pradofloxacino	100	100	100	100	100
Calulosa microcristalina	152,8	152,8	152,8	152,8	152,8
PVP 25	30	30	30	30	30
Artificial Beef Flavor					15
Bayopal		15	15	15	
Croscarmelosa sódica	15	15	15	15	15
Dióxido de silicio altamente disperso	0,9	0,9	15,9	4,65	15,9
Estearato de magnesio	1,35	1,35	1,35	1,35	1,35
Relación de resistencia a la flexión/esfuerzo de compresión	$8,53 \times 10^{-5}$	$4,25 \times 10^{-5}$	$5,29 \times 10^{-5}$	$4,68 \times 10^{-5}$	$6,46 \times 10^{-5}$

Datos de cantidades de las sustancias en mg/comprimido.

Formato de los comprimidos: oblongos 14 x 6 r 5 [mm]

El principio descrito ya varias veces de la mejora de la dureza de los comprimidos es válido también para las formulaciones de pradofloxacino que se basan en celulosa microcristalina. En estos comprimidos, como muestra la tabla precedente, la adición de aromas tiene consecuencias especialmente desventajosas en cuanto a la dureza de los comprimidos, lo que se puede evitar mediante la adición de dióxido de silicio altamente disperso.

Comprimidos de pradofloxacino con lactosa y celulosa microcristalina:

La siguiente mezcla se puede prensar para dar comprimidos de distinto tamaño:

Tabla 5

Pradofloxacino	15,0%
Celulosa microcristalina	35,0%
Azúcar de la leche	24,0%
PVP 25	5,0%
Artificial Beef Flavor	10,0%
Croscarmelosa sódica	7,5%
Dióxido de silicio altamente disperso	2,5%
Estearato de magnesio	1,0%

Son posibles, por ejemplo, comprimidos con los siguientes tamaños y dosificaciones:

	Dosis	Pradofloxacino	Formato de los comprimidos
Ejemplo 17:		15 mg	8 x 4 r 4,5 [mm]
Ejemplo 18:		60 mg	14 x 7 r 6 [mm]
Ejemplo 19:		120 mg	18 x 8 r 6 [mm]

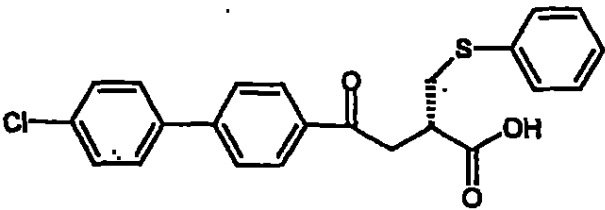
Los comprimidos de pequeño tamaño se comportan de forma especialmente sensible frente a la humedad. Si los comprimidos del ejemplo 17 se almacenan destapados sin envase de protección conservan una dureza suficiente para su tamaño, lo que se representa a continuación y se cumplen y completan los hallazgos de los ejemplos de comprimidos de pradofloxacino previos.

Tabla 6

Dureza de los comprimidos tras almacenamiento destapados al 85% de humedad relativa después de 15 días:

Esfuerzo de compresión [kN]	Dureza de los comprimidos tras almacenamiento destapados [N]
9	32
12	34
13,5	36

III. Comprimidos de tanomastato



Se investigó el tanomastato (fórmula estructural) en forma de distintos comprimidos optimizados en sabor.

Tabla 7
Formulaciones con Artificial Beef Flavor

	Ejemplo 20	Ejemplo 21	Ejemplo 22	Ejemplo 23
Tanomastato	200,0	200,0	200,0	200,0
Lactosa	121,20	121,20	121,20	121,20
Celulosa microcristalina	60,8	60,80	60,80	60,80
Laurilsulfato de sodio	2,0	2,0	2,0	2,0
Artificial Beef Flavor	-	40,0	40,0	20,0
Croscarmelosa sódica	12,0	12,0	12,0	12,0
Dióxido de silicio altamente disperso	-	-	10,0	20,0
Estearato de magnesio	4,0	4,0	4,0	4,0

5 **Datos de cantidades de las sustancias en mg/comprimido**

El ejemplo 20 representa a modo de comparación una formulación sin saborizante. Si se almacenan las formulaciones que contienen saborizantes en condiciones de humedad, estas captan agua, lo que se muestra en la figura 4 siguiente para las formulaciones ejemplo. Mediante la adición de dióxido de silicio altamente disperso en grandes cantidades se puede reducir esto.

10

Durante el almacenamiento los comprimidos pierden de forma clara adicionalmente dureza, lo que puede llevar a problemas en el mercado (reclamaciones de clientes). Este problema también puede reducirse mediante las medidas de la invención (véase la figura 5).

15 La formulación correspondiente al ejemplo 23 se puede prensar para dar comprimidos de distintos tamaños como se representa, por ejemplo, a continuación:

Tabla 8

	Ejemplo 23	Ejemplo 24	Ejemplo 25	Ejemplo 26
Tanomastato	200,0	50,0	300,0	400,0
Lactosa	121,20	30,3	181,8	242,4
Celulosa microcristalina	60,80	15,2	91,2	121,6
Laurilsulfato de sodio	2,0	0,5	3,0	4,0
Artificial Beef Flavor	20,0	5,0	30,0	40,0
Croscarmelosa sódica	12,0	3,0	18,0	24,0
Dióxido de silicio altamente disperso	20,0	5,0	30,0	40,0
Estearato de magnesio	4,0	1,0	6,0	8,0
Formato de los comprimidos	16*6 r 5	9*4 r 4,5	17,7*7 r 6	19*8 r 6

Datos de cantidades de las sustancias en mg/comprimido; formato de los comprimidos en mm

Todas estas formulaciones presentan las ventajas anteriormente
5 descritas en cuanto a almacenamiento en humedad.

Tabla 9

Formulaciones que contienen Bayopal

	Ejemplo 20	Ejemplo 27	Ejemplo 28	Ejemplo 29	Ejemplo 30
Tanomastato	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0
Lactosa	121,20	121,20	121,20	121,20	121,20
Celulosa microcristalina	60,80	60,80	60,80	60,80	60,80
Laurilsulfato de sodio	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Bayopal	-	40,0	40,0	40,0	40,0
Croscarmelosa	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0

sódica					
Dióxido de silicio altamente disperso	-	-	40,0	20,0	10,0
Estearato de magnesio	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0

Datos de cantidades de las sustancias en mg/comprimido;

Mediante la adición de Bayopal las formulaciones pierden en dureza. Esto también se puede evitar como ya se describió para otros principios activos o saborizantes mediante la adición de dióxido de silicio altamente disperso (véase la figura 6).

Además de la influencia negativa sobre la dureza de los comprimidos el saborizante empeora también las propiedades de disgregación y liberación. También estas consecuencias negativas se pueden evitar mediante las medidas de la invención descritas.

La disgregación de los comprimidos con dióxido de silicio altamente disperso es a pesar de la mejor dureza de los comprimidos más rápida que en los comprimidos con saborizante sin dióxido de silicio altamente disperso (figura 7).

Después de 8 semanas de almacenamiento en condiciones de humedad los comprimidos que se prepararon de forma análoga a la composición de los ejemplos 28 y 30 como comprimido con 50 mg de principio activo, muestran una mejor liberación cuando se incorporó una proporción mayor en dióxido de silicio altamente disperso (figura 8).

IV. Experimento de aceptación en perros

Las formulaciones correspondientes a los ejemplos 23 y 24 se probaron en 40 perros. Al contrario que en el enmascaramiento de sabor descrito en los

documentos EP 00345787 y US 04910023 las formulaciones de ensayo fueron tomadas libremente por el 92,5% de los perros del experimento, lo que demuestra de forma sorprendente que el aroma añadido no había perdido su funcionalidad.

5 **V. Influencia del procedimiento de preparación**

Para todas las formulaciones descritas se pueden seleccionar distintos procedimientos de preparación:

- adición del saborizante y del dióxido de silicio altamente disperso a la remezcla,
- 10 - granulación acuosa del saborizante con el dióxido de silicio altamente disperso, adición de este granulado a la remezcla o a la granulación posterior
- granulación alcohólica (por ejemplo, etanólica) del saborizante con el dióxido de silicio altamente disperso, adición de este granulado a la remezcla o a la granulación posterior.
- 15 - granulación del saborizante con el dióxido de silicio altamente disperso con uso de un aglutinante adicional, adición de este granulado a la remezcla o a la granulación posterior
- adición del saborizante con el dióxido de silicio altamente disperso a la granulación del principio activo eventualmente con adición de otros coadyuvantes como, por ejemplo, cargas, coadyuvantes de disgregación o aglutinantes.
- 20

Estos procedimientos de preparación dan lugar a comprimidos con idénticas propiedades. En la figura 9 se representa esto para la dureza de comprimidos correspondientes a la composición del ejemplo 28, que se

25

prepararon según distintos procedimientos de granulación.

Si se seleccionan distintos procedimientos de preparación para comprimidos según el ejemplo 30, se obtienen igualmente comprimidos con prácticamente los mismos perfiles de esfuerzo de compresión/dureza (figura 5 10).

Estos datos demuestran que el principio de la incorporación de grandes cantidades de dióxido de silicio altamente disperso en formulaciones que contienen saborizante lleva a una mejora de las propiedades farmacéuticas de comprimidos, independientemente del procedimiento de granulación o 10 compresión seleccionado.

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

5

1. Formulación de medicamento sólida, que contiene un principio activo farmacéutico, un aromatizante y/o saborizante y al menos el 1,5% en peso de dióxido de silicio altamente disperso referido al peso total de la formulación acabada.

10

2. Formulación de medicamento sólida según la reivindicación 1, que contiene como principios activos farmacéuticos enrofloxacino, una sal de enrofloxacino o un hidrato de enrofloxacino o de su sal.

15

3. Formulación de medicamento sólida según la reivindicación 1, que contiene como principio activo farmacéutico pradofloxacino, una sal de pradofloxacino o un hidrato de pradofloxacino o de su sal.

20

4. Procedimiento para la preparación de la formulación de medicamento sólida según la reivindicación 1, en el que se granula el saborizante con el dióxido de silicio altamente disperso así como uno o varios principios activos y aditivos y/o coadyuvantes farmacéuticamente usuales.

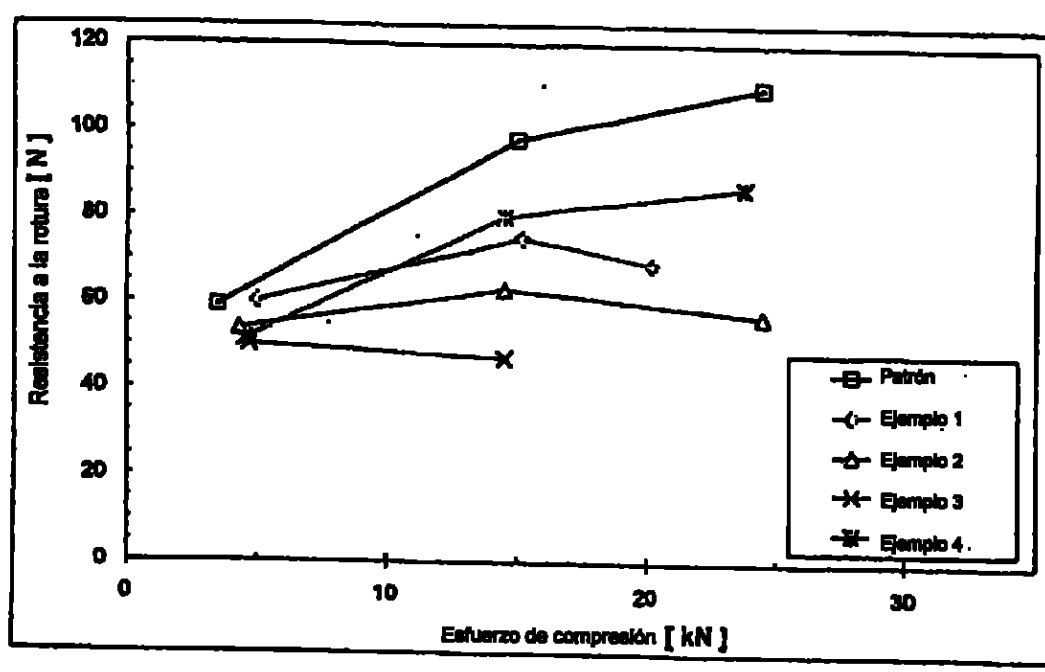


Figura 1

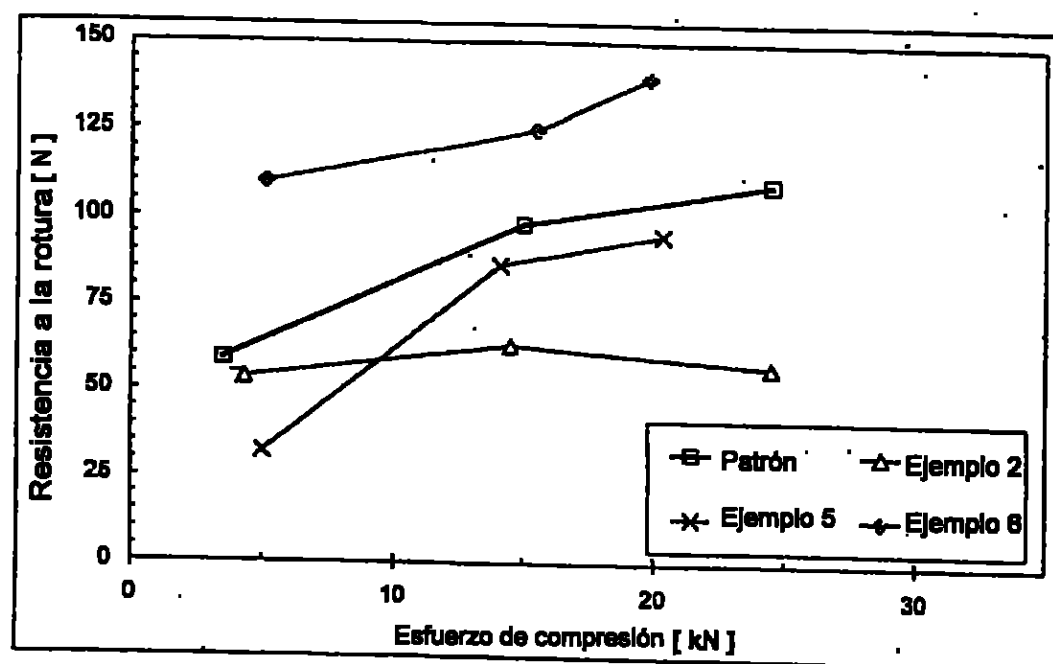


Figura 2

30

3/10

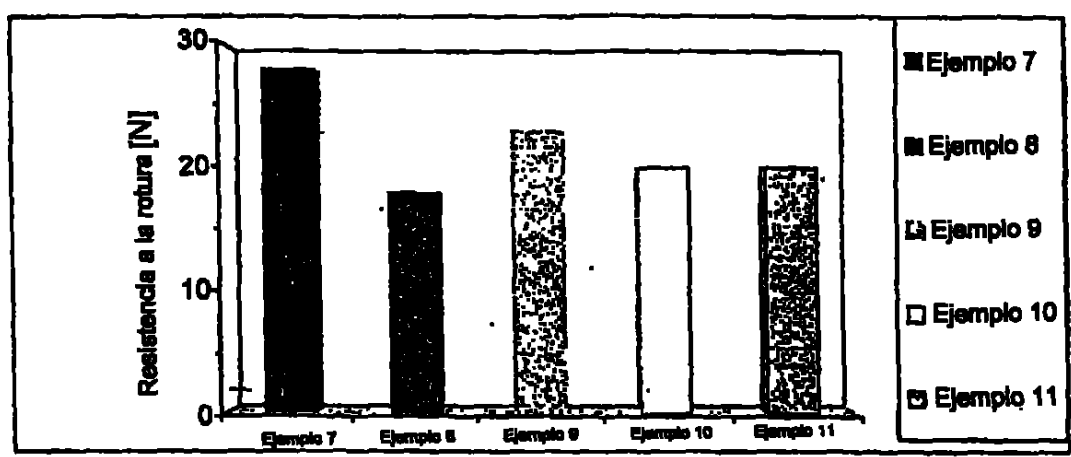


Figura 2

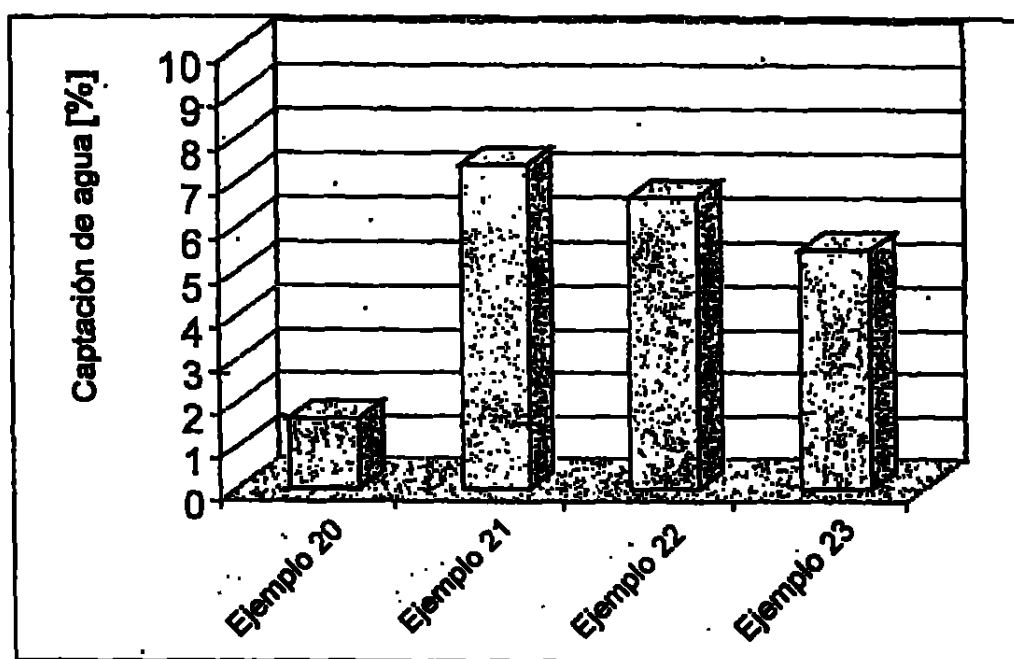


Figura 4

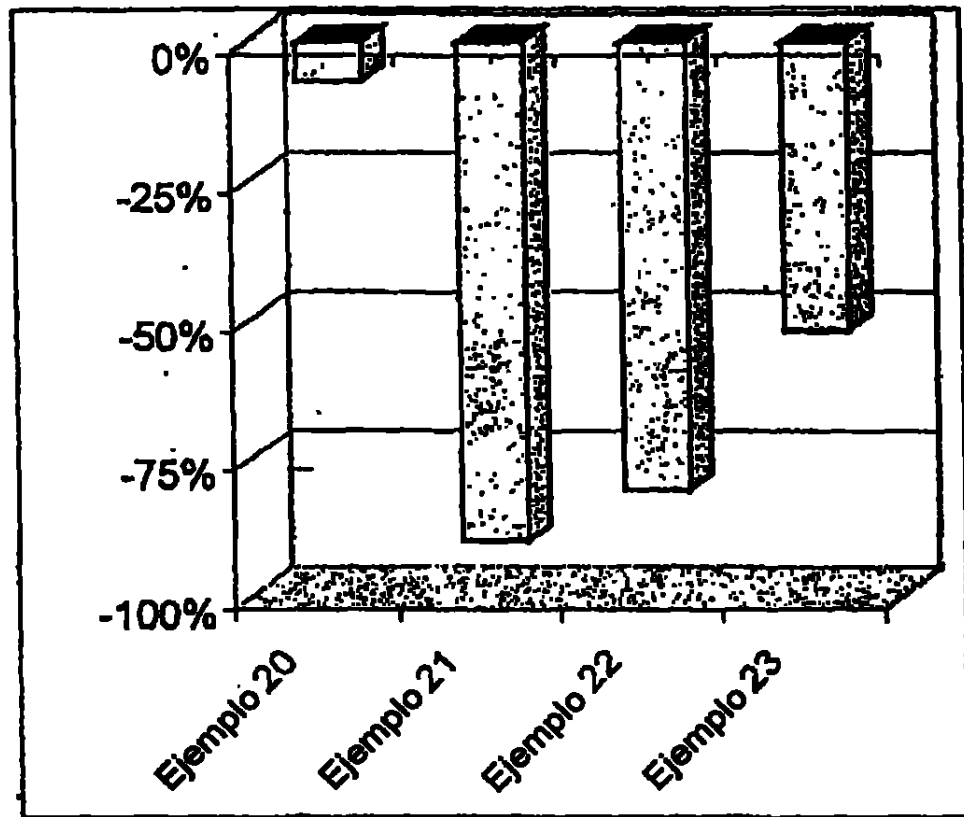


Figura 5

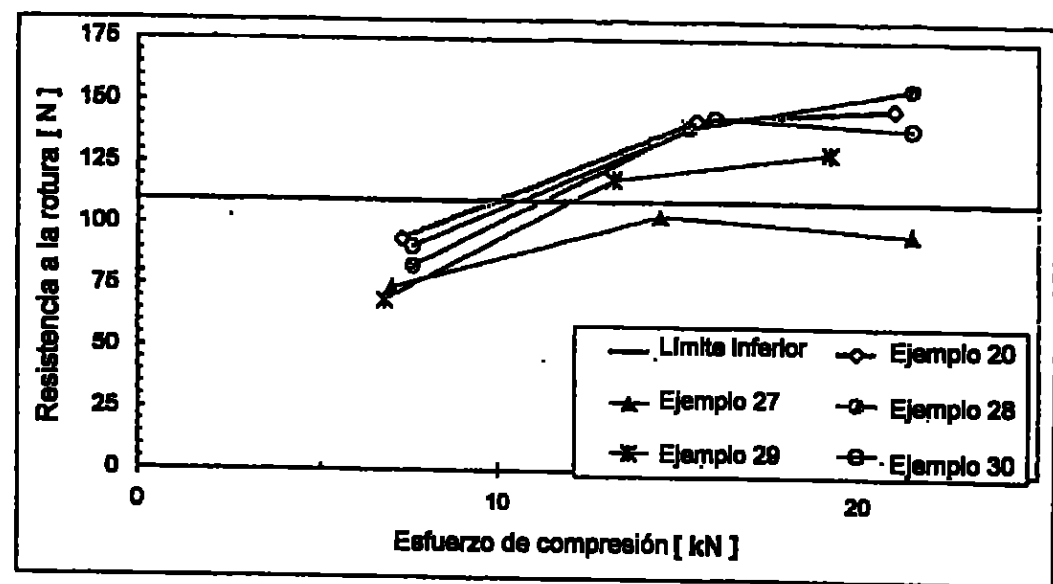


Figura 6

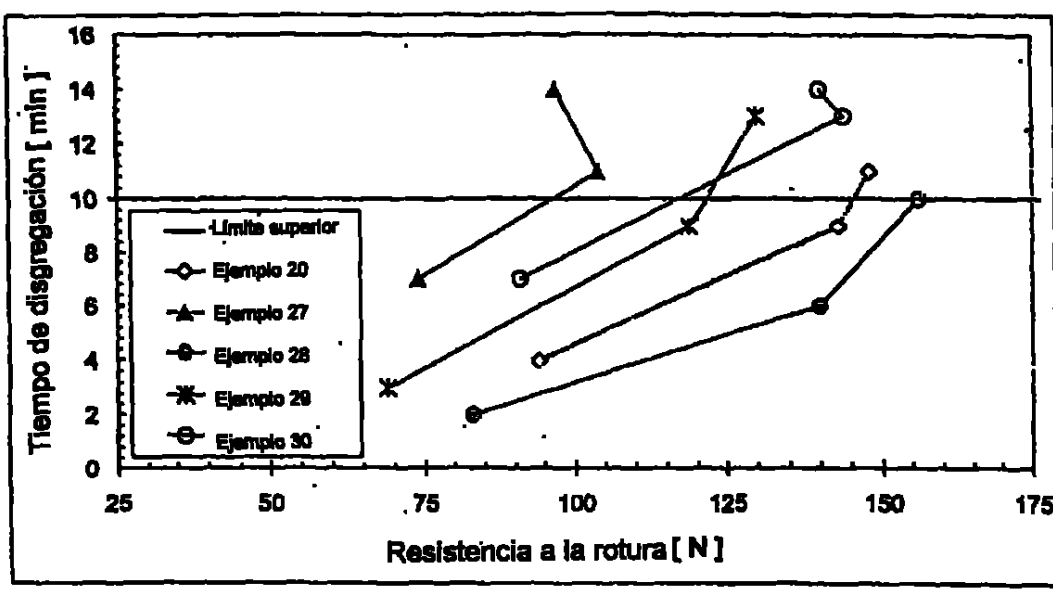


Figura 7

35

8/10

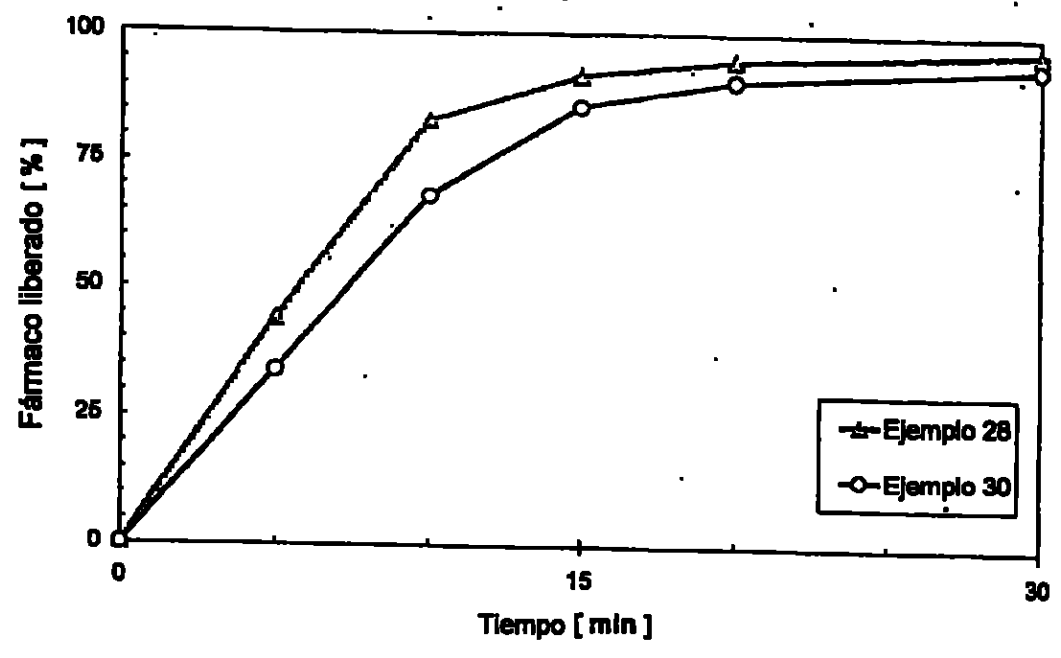


Figura 8

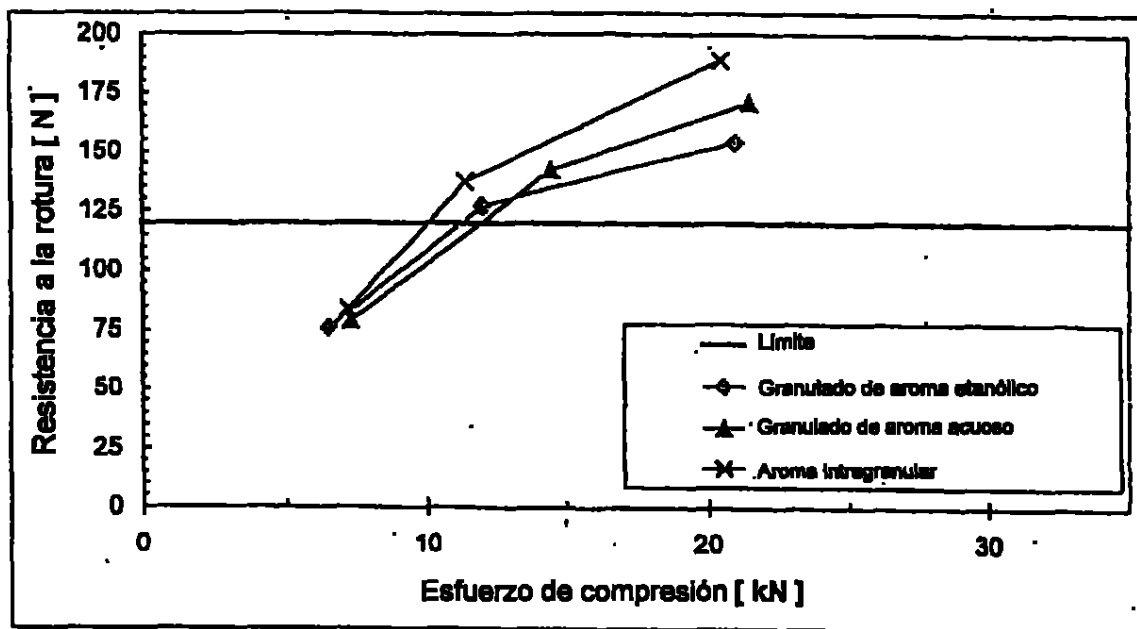


Figura 9

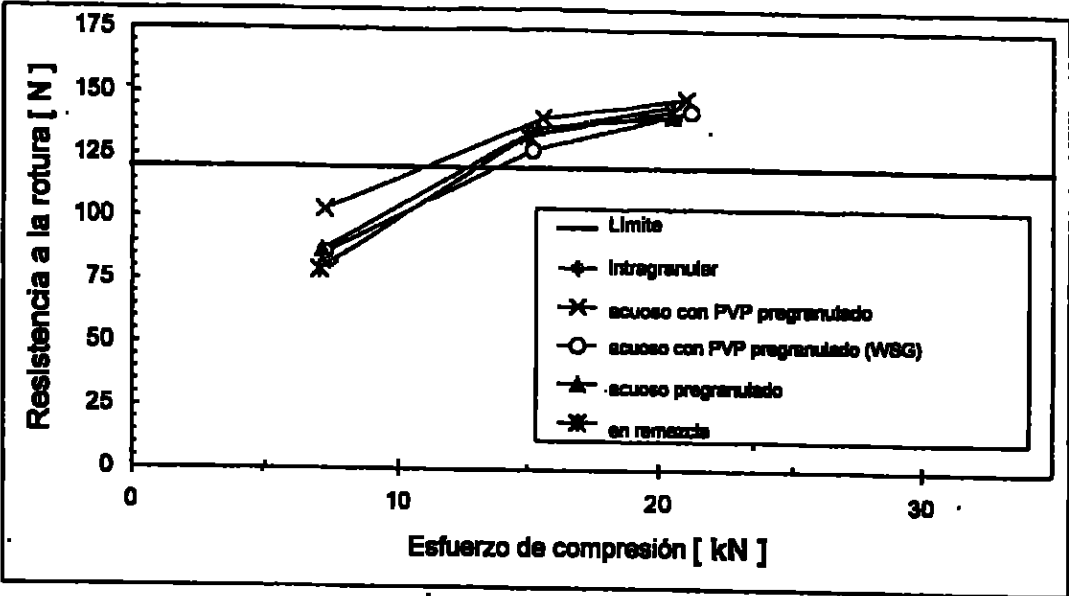


Figura 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/012327

68

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/495

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	DE 102 50 711 A1 (DEGUSSA AG) 19 May 2004 (2004-05-19)	1-4
P,X	claims 1,3	1,4
P,Y	page 11, paragraph 53	2,3
P,X	US 2003/229101 A1 (SHERMAN BERNARD CHARLES) 11 December 2003 (2003-12-11)	1-4
P,X	claim 16	1,4
P,Y	page 1, paragraph 16	2,3
X	WO 01/12162 A (EGIS GYOGYSZERGYAR RT; FEKETE, PAL; FELLNER, GYOERGYNE; GORA, LASZLONE) 22 February 2001 (2001-02-22)	1,4
X	page 3, last paragraph	1,4
Y	page 4, paragraph ERSTER	2,3
	-/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 March 2005

Date of mailing of the international search report

05/04/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Heller, D

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 345 787 A (WARNER-LAMBERT COMPANY) 13 December 1989 (1989-12-13)	1,4
Y	page 1, paragraph 4-14	2,3
X	US 5 808 076 A (VETTER ET AL) 15 September 1998 (1998-09-15)	1,4
Y	column 1, line 63FF	2,3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/012327

69

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10250711	A1	19-05-2004	WO 2004039349 A1	13-05-2004
US 2003229101	A1	11-12-2003	WO 03103674 A1	18-12-2003
WO 0112162	A	22-02-2001	HU 9902725 A2	28-12-2001
			AT 241967 T	15-06-2003
			AU 6716100 A	13-03-2001
			BG 106404 A	30-09-2002
			CZ 20020505 A3	12-06-2002
			DE 60003196 D1	10-07-2003
			DE 60003196 T2	29-04-2004
			EP 1207857 A1	29-05-2002
			HK 1046234 A1	19-03-2004
			HR 20020153 A2	31-12-2003
			WO 0112162 A1	22-02-2001
			PL 352331 A1	11-08-2003
			SK 2132002 A3	06-08-2002
EP 0345787	A	13-12-1989	US 4910023 A	20-03-1990
			AT 82119 T	15-11-1992
			DE 68903431 D1	17-12-1992
			DE 68903431 T2	25-03-1993
			EP 0345787 A2	13-12-1989
			ES 2052813 T3	16-07-1994
			GR 3006923 T3	30-06-1993
			JP 2036130 A	06-02-1990
US 5808076	A	15-09-1998	DE 19633480 A1	26-02-1998
			AT 260657 T	15-03-2004
			AU 3942797 A	06-03-1998
			BR 9711338 A	17-08-1999
			CA 2263584 A1	26-02-1998
			CN 1228023 A ,C	08-09-1999
			DE 59711379 D1	08-04-2004
			DK 920317 T3	05-07-2004
			WO 9807428 A1	26-02-1998
			EP 0920317 A1	09-06-1999
			ES 2213829 T3	01-09-2004
			HK 1022435 A1	19-03-2004
			JP 2000516239 T	05-12-2000
			TW 518226 B	21-01-2003

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/495

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETERecherchierte Mindestprüfstoß (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	DE 102 50 711 A1 (DEGUSSA AG) 19. Mai 2004 (2004-05-19)	1-4
P,X	Ansprüche 1,3	1,4
P,Y	Seite 11, Absatz 53	2,3
P,X	US 2003/229101 A1 (SHERMAN BERNARD CHARLES) 11. Dezember 2003 (2003-12-11)	1-4
P,X	Anspruch 16	1,4
P,Y	Seite 1, Absatz 16	2,3
X	WO 01/12162 A (EGIS GYOGYSZERGYAR RT; FEKETE, PAL; FELLNER, GYOERGYNE; GORA, LASZLONE) 22. Februar 2001 (2001-02-22)	1,4
X	Seite 3, letzter Absatz	1,4
Y	Seite 4, Absatz ERSTER	2,3
	—/—	

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

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann einsehbar ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. März 2005

Abschließendes Datum des internationalen Recherchenberichts

05/04/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Beauftragter

Heller, D

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 345 787 A (WARNER-LAMBERT COMPANY)	1,4
Y	13. Dezember 1989 (1989-12-13)	
	Seite 1, Absatz 4-14	2,3
X	US 5 808 076 A (VETTER ET AL)	1,4
Y	15. September 1998 (1998-09-15)	
	Spalte 1, Zeile 63FF	2,3

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 10250711	A1	19-05-2004	WO	2004039349 A1	13-05-2004
US 2003229101	A1	11-12-2003	WO	03103674 A1	18-12-2003
WO 0112162	A	22-02-2001	HU	9902725 A2	28-12-2001
			AT	241967 T	15-06-2003
			AU	6716100 A	13-03-2001
			BG	106404 A	30-09-2002
			CZ	20020505 A3	12-06-2002
			DE	60003196 D1	10-07-2003
			DE	60003196 T2	29-04-2004
			EP	1207857 A1	29-05-2002
			HK	1046234 A1	19-03-2004
			HR	20020153 A2	31-12-2003
			WO	0112162 A1	22-02-2001
			PL	352331 A1	11-08-2003
			SK	2132002 A3	06-08-2002
EP 0345787	A	13-12-1989	US	4910023 A	20-03-1990
			AT	82119 T	15-11-1992
			DE	68903431 D1	17-12-1992
			DE	68903431 T2	25-03-1993
			EP	0345787 A2	13-12-1989
			ES	2052813 T3	16-07-1994
			GR	3006923 T3	30-06-1993
			JP	2036130 A	06-02-1990
US 5808076	A	15-09-1998	DE	19633480 A1	26-02-1998
			AT	260657 T	15-03-2004
			AU	3942797 A	06-03-1998
			BR	9711338 A	17-08-1999
			CA	2263584 A1	26-02-1998
			CN	1228023 A ,C	08-09-1999
			DE	59711379 D1	08-04-2004
			DK	920317 T3	05-07-2004
			WO	9807428 A1	26-02-1998
			EP	0920317 A1	09-06-1999
			ES	2213829 T3	01-09-2004
			HK	1022435 A1	19-03-2004
			JP	2000516239 T	05-12-2000
			TW	518226 B	21-01-2003

Extracto de pub folio 72

75
72

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 30,903
FECHA : ABRIL 24 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-041548-00000-0000 Fec: 2008-05-09 17:13:07
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYB Ene 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folio: 73

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54929894	24/04/2006	29,522,500.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 14033-841-023-0



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad. 08-011548 - 00000-00000 Fec. 2008-05-03 17:13:07
Reg. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTERY EVO 378 FASENACIONAL
Art 412 PRESENTACION - Folio 73

Delegatura de Propiedad Industrial Division de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION (☒)	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()	(☒)
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()	(☒)
Descripción de la invención	()	()	(☒)
Dibujos de ser estos pertinentes	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()	(☒)
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Fecha

75
24

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER HEALTHCARE AG.

REFERENCIA	Radicación No.	6 41546
	Solicitud internacional	EP2004/012327
	Fecha inicio fase nacional	05/06/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8775

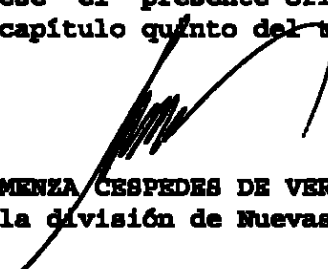
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. Debe aclarar el nombre de los inventores por cuanto difieren en la publicación internacional, con los presentados en el petitorio fase nacional.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 11-AGO. 2006
adpall

~~110101~~

