



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

06 - 49473

54 TÍTULO

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UNA COMPOSICION

FARMACEUTICA SOLIDA DE ADMINISTRACION ORAL

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K9/20, 31/5377, A61P7/02

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 ,



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad 06-049473-00000-0000

cóm

Fec 2005-05-29 17:29:04 Dep. 2005 NUECREACION

Trib. 11 PATENTE Y
Eje 378 FASE NACIONAL

Act 411 PRESENTACION Fec 2005-05-29

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 27-06-06

SOLICITUD DE

1

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

2

SOLICITANTE
(71)Nombre. BAYER HEALTHCARE AG
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de la República Federal de AlemaniaDirección. Leverkusen- 51368
República Federal de AlemaniaDomicilio. Leverkusen
República Federal de Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C

☐

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADONombre. EMLIO FERRERO
Dirección. Carrera 4ª No. 72-36
Teléfono. 347 36 11
Fax. 211 86 50
E-mail. clanias@camyo.com
Domicilio. Bogotá Colombia

IDENTIFICACIÓN

C.C

☒

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual

Número 438.019 T P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)1 Klaus BENKE
Maltersweg 16
Bergisch Gladbach- 51465
República Federal de Alemania

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/EP2004/012897

Fecha 13 de noviembre 2004

Publicación Internacional No WO2005/080940 A3

Fecha 7 de julio 2005

6

Título (54)

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE UNA COMPOSICIÓN
FARMACÉUTICA SÓLIDA DE ADMINISTRACIÓN ORAL

7

Clasificación Internacional (51) A61K 9/20, 31/5377, A61P 7/02

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

DE

27 de noviembre 2003

10355461.0

9

Comprobante de pago No 06 36.145

Fecha 15 de mayo 2006

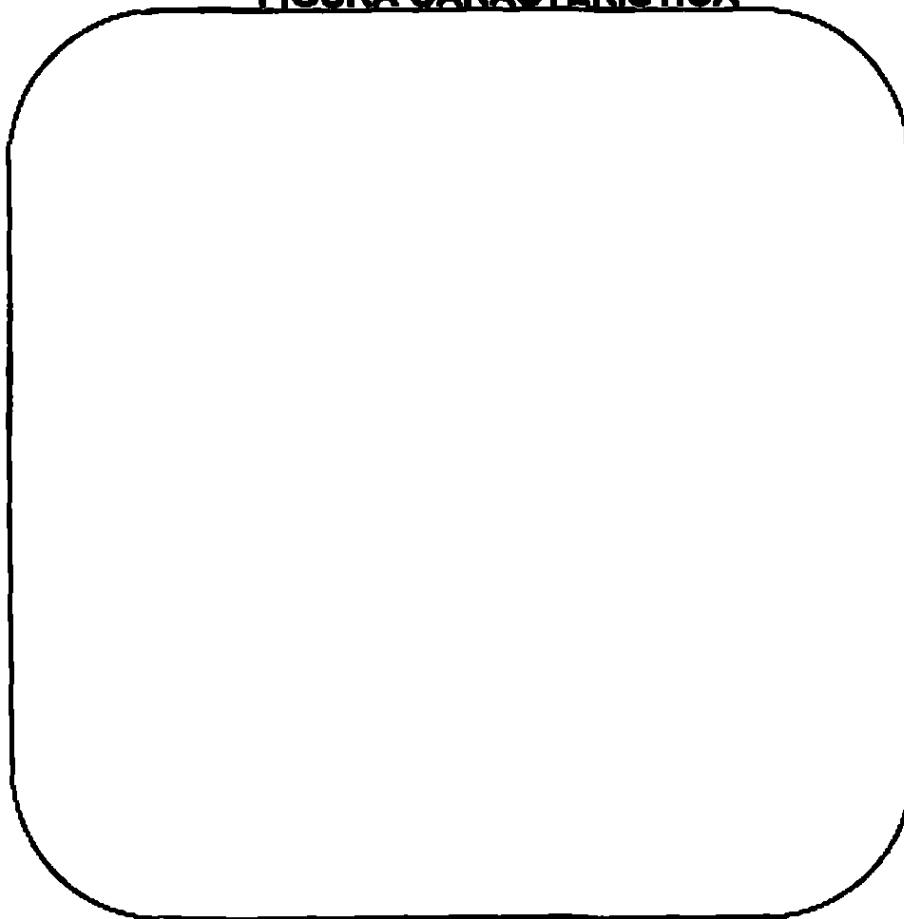
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000 oo
- ☐ 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

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE

EMILIO FERRERO

FIRMA

C C 438 019 de Usaquén T P 31 929

PCC

DOCUMENTOS ANEXOS

- 1 ☒ **Publicación Internacional WO 2005/060940 A3**

Descripción

Páginas 12 en el idioma original

Páginas 17 en español

Reivindicaciones Número (s) 21

Figuras Numero (s)

- 2 ☒ **Forma PCT//SA/210 Informe de Búsqueda Internacional**
- 3 ☒ **Extracto de publicación**

NO SE PRESENTARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER F
ATTORNEY

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

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, c' 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 aquel. 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 cese 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, cesando la 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 arbitraje, 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 temporary or permanent impediment and the same rule will apply when the second alternate represents 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 alternate in their turn or both of them, shall state their intention, with or without representation through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal the first or second alternate depending on case, and the mere fact of 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

8
5

concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, comerciales, nombres comerciales, emblemas, variedades de plantas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traslación, cambio de nombre o domicilio, cancelación administrativa y el registro de licencias de uso de estos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contenciosos 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 oficiales.

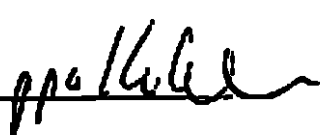
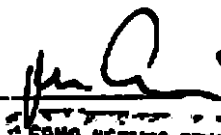
matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change 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

COMO NOTARIO CERTO DEL FOLIO
DE HOJOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE SE TENDIO A LA VISTA
15 MAY 2006
JUAN MANUEL UOTERO LEUINA
NOTARIO

8
6

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

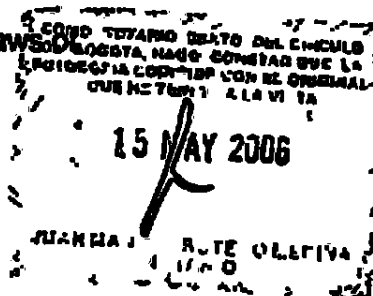
Bayer HealthCare AG

a company currently existing and organized under the laws of

Germany

that the address is

**51368 Leverkusen,
Germany**



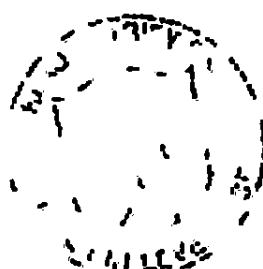
and that the signatory has the power to grant this document

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the Commercial Register of the legal court in Colima, Section B 49P94

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 1085/2005

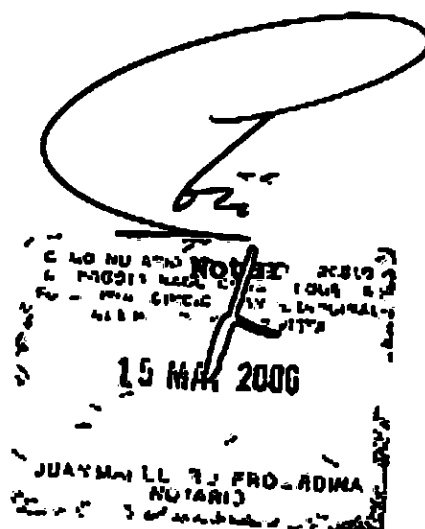
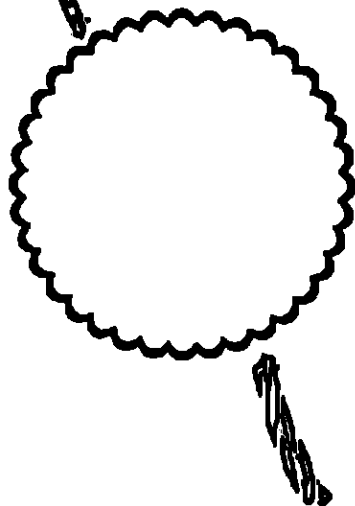
Ich beglaube die vor mir vollzogenen Unterschriften der Herren

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



8
9

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 3 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 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 este documento
El notario público está enterado y certifica los datos anteriores
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
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
CÓDIGO 171/2005
Del 27 febrero 1976

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 25 P 12 13

1103
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

137166
Eduardo Caceres
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE SORTEO
LAS FUNCIONES MENCIONADAS

CONTINUA AMO SEXTO DEL CIRCULAR N. 5
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
Eduardo Caceres
UNION... STRADA POR
EL... EN ESTE JUL 25
SAN JEFERSON...
25 JUL 2005

NOTARIA BEAIZA
PABLO MENDEZ
SANTAFÉ DE BOGOTÁ
CRONO... DEL...
DE BOGOTÁ... CON... LA
FOTOCOPIA... CON EL ORIGINAL
QUE ME FUE... A LA VISTA
15 MAY 2006
JUL... 1970

9

TRADUCCION OFICIAL No 10859

de un documento escrito en Alemán efectuada por Luz Arriaga de Herber. resolución del Ministerio de Justicia 589 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 Ehrenstein 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-

COMO NOTARIO SENTO EN EL CIRCULO DE BOGOTA, MASO ESTE LA QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE HE VISTO
15 MAY 2006
JUAN MANUEL LUTEROLO BOINA
NOTARIO

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 OFICIAL
Resolución No. 589 del 6 de marzo de 1978

Fdo. firma ilegible
Notario

Leverkusen 8 de julio 2005
(hilo y oblas notarial)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 País. Republica Federal de Alemania

Este documento publico

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

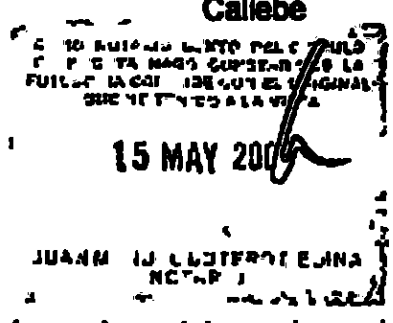
Callebe

Costas

(ilegible)

Total 38,28

Fdo Striewski



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

Bogotá 22 de julio 2005
C 1983

LUZ ARRIAGA DE HENRER
Thames 217-7770 OFFICIAL
Luz Arriaga de Henrer
Rene Juan No. 378 Ma. Juicio

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD CIVIL NI PENAL

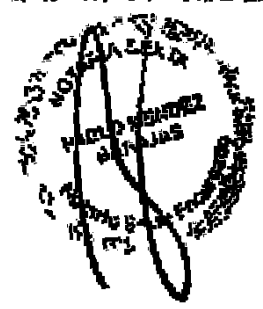
2005 JUL 25 P 12 13

2005
JEFE DE LEGAL ASUNTES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE ALIMENTOS
Y MEDICAMENTOS

137175
Luz Arango
COTAFIRMA S.A.S. DE EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS PASTILLAS, AURICULAS

SE CERTIFICA
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIPAL
BAJO LA MISMA CONSTANCIA DE
[Signature]
GIRARLE, CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL MINISTERO DE JUSTICIA
SANTAFE DE BOGOTA
25 JUL 2005



COMO NO HAY RAZON EN LA
DE RECIBO, HAY QUE CONTINUAR LA
PROCESO DE TRAMITACION
QUE SE HAY A LA VISTA
15 MAY 2005
NOTARIO

(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
7 Juli 2005 (07.07 2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/060940 A3

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 9/20 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)
A61K 31/5177 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen PCT/EP 2004/012897

(22) Internationales Anmeldedatum
13 November 2004 (13.11.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität
10355461.0 20. November 2003 (27.11.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Benennungsklassen mit Ausnahme von
US): BAYER HIKAITICARE AG (DE/DE); 51368 Leverkusen (DE)

(72) Erfinder und
(75) Erfinder/A Anmelder (nur für US): RENKE, Klaus
(D/H/DE) Malservweg 16, 51465 Bergisch Gladbach (DE)

(74) Bevollmächtigter Vertreter: BAYER HIKAITICARE AG
Law and Patents, Patents and Licensing 51368 Leverkusen (DE)

(51) Benennungsklassen (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): A6, AG, AL,

AM, AU, AZ, BA, BH, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, FI, FR,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HK, HN, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LB, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW

(54) Benennungsklassen (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
CH, CN, KR, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG,
ZB, ZW), europäisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
ES, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LI, LU, MC, NL, PT,
PT, RU, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MN, NE, SN, TD, TO).

Veröffentlicht
mit internationalem Recherchebericht
vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

(58) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Rechercheberichts: 30 März 2006

Zur Erklärung der Ziffern- und Buchstaben-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.

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF A SOLID ORALLY APPLICABLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINER FESTEN ORAL APPLIZIERBAREN PHARMAZEUTI-
SCHEN ZUSAMMENSETZUNG

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing a solid, orally applicable pharmaceutical composition containing
5-chloro-N-((1S)-2-oxo-3-(4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl-2-phenylcarboxamide in a
hydrophilized form, and the use thereof for preventing and/or treating diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizierbaren
pharmazeutischen Zusammensetzung, enthaltend 5-Chlor-N-((1S)-2-oxo-3-(4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl)-1,3-oxazoli-
din-5-yl)-methyl-2-phenylcarboxamid in hydrophilisierter Form sowie ihre Verwendung zur Prophylaxe und/oder Behandlung
von Erkrankungen.

BHC 03 1061

WO 2005/060940 A3

Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung, enthaltend 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl] 1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in hydrophilisierter Form sowie ihre Verwendung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen

5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl] 1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) ist ein niedermolekularer, oral applizierbarer Inhibitor des Blutgerinnungsfaktors Xa, der zur Prophylaxe und/oder Behandlung verschiedener thromboembolischer Erkrankungen eingesetzt werden kann (siehe hierzu WO-A 01/47919 deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist). Wenn im folgenden vom Wirkstoff (I) die Rede ist, so sind dabei alle Modifikationen von 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl] 1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) sowie die jeweiligen Hydrate mit umfasst.

Der Wirkstoff (I) weist eine relativ schlechte Wasserlöslichkeit auf (ca. 7 mg/L). Dadurch können auch Schwierigkeiten bei der oralen Bioverfügbarkeit sowie eine erhöhte biologische Variabilität der Absorptionsrate ergeben.

Zur Erhöhung der oralen Bioverfügbarkeit sind in der Vergangenheit verschiedene Konzepte beschrieben worden.

So werden häufig Lösungen von Wirkstoffen angewendet, die beispielsweise in Weichgelatinekapseln abgefüllt werden können. Aufgrund der schlechten Löslichkeit des Wirkstoffes (I) in den für diesen Zweck geeigneten Lösungsmitteln ist diese Option im vorliegenden Fall aber nicht anwendbar, da in der notwendigen Dosisstärke Kapselgrößen resultieren würden, die nicht mehr schluckbar sind.

Ein alternatives Verfahren stellt die Amorphisierung des Wirkstoffes dar. Hierbei erweist sich sowohl die Lösungsmethode als problematisch, da der Wirkstoff (I) auch in pharmazeutisch akzeptierten Lösungsmitteln wie Ethanol oder Aceton schlecht löslich ist. Auch eine Amorphisierung des Wirkstoffes über die Schmelzmethode ist wegen des hohen Wirkstoff-Schmelzpunktes (ca. 230°C) ungünstig, da ein unerwünscht hoher Anteil von Abbaukomponenten während der Herstellung entsteht.

Weiterhin ist ein Verfahren zur Hydrophilisierung von hydrophoben Wirkstoffen am Beispiel von Hexobarbital und Phenytoin beschrieben worden (Lerk, Lagas, Fell, Nauta, *Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol. 67, No. 7, July 1978, 935 - 939 "Effect of Hydrophilization of Hydrophobic

Drugs on Release Rate from Capsules", Lerk, Lagas, Lie-A-Huen Broersma, Zuurman, *Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol 68, No 5 May 1979, 634-638 "In Vitro and In Vivo Availability of Hydrophilized Phenytoin from Capsules") Die Wirkstoffteilchen werden hierbei in einem Mischer unter weitgehendender Vermeidung eines Agglomerationschrittes mit einer Methyl- bzw Hydroxyethylcellulose-Lösung vermischt und dann getrocknet. Der so erhaltene Wirkstoff wird anschlie-

5 Bend ohne weitere Behandlung in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass eine spezielle Behandlung der Oberfläche des Wirkstoffes (I) im Rahmen der Feuchtgranulation ein verbessertes Absorptionsverhalten bewirkt. Die Verwendung des Wirkstoffes (I) in hydrophilisierter Form bei der Herstellung von festen, oral

10 applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzungen führt zu einer signifikanten Erhöhung der Bioverfügbarkeit der so erhaltenen Formulierung.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend 5 Chlor-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl] 1,3-oxazolidin 5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in hydrophilisierter Form, wobei

15

- (a) zunächst ein den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form enthaltendes Granulat durch Feuchtgranulation hergestellt wird
- (b) und das Granulat dann, gegebenenfalls unter Zusatz pharmazeutisch geeigneter Zusatzstoffe, in die pharmazeutische Zusammensetzung überführt wird

20 Die Feuchtgranulation im Verfahrensschritt (a) kann in einem Mischer (= Mischerggranulation) oder in einer Wirbelschicht (= Wirbelschichtgranulation) erfolgen, bevorzugt ist die Wirbelschichtgranulation

Bei der Feuchtgranulation kann der Wirkstoff (I) entweder als Feststoff in der Vormischung (Vorlage) vorgelegt werden oder er wird in der Granulierflüssigkeit suspendiert. Bevorzugt wird

25 der Wirkstoff (I) in der Granulierflüssigkeit suspendiert in die Feuchtgranulation eingebracht (Suspensionsverfahren)

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung, wird der Wirkstoff (I) in kristalliner Form eingesetzt.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird der kristalline

30 Wirkstoff (I) in mikronisierter Form eingesetzt. Der Wirkstoff (I) besitzt dabei vorzugsweise eine

mittlere Partikelgröße X_{50} kleiner 10 μm , insbesondere zwischen 1 und 8 μm sowie X_{90} (90 %-Anteil) kleiner 20 μm , insbesondere kleiner 15 μm .

Die erfindungsgemäß verwendete Granulierflüssigkeit enthält ein Lösungsmittel, ein hydrophiles Bindemittel und gegebenenfalls ein Netzmittel. Das hydrophile Bindemittel ist dabei in der Granulierflüssigkeit dispergiert oder vorzugsweise darin gelöst.

Als Lösungsmittel der Granulierflüssigkeit können organische Lösungsmittel, wie beispielsweise Ethanol oder Aceton, oder Wasser oder Gemische davon verwendet werden. Bevorzugt wird Wasser als Lösungsmittel verwendet.

Als hydrophile Bindemittel der Granulierflüssigkeit werden pharmazeutisch geeignete hydrophile Zusatzstoffe eingesetzt, vorzugsweise solche die sich im Lösungsmittel der Granulierflüssigkeit lösen.

Vorzugsweise werden dabei hydrophile Polymere wie beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Carboxymethylcellulose (Natrium- und Calciumsalze), Ethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Ethylhydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose (HPC), L-HPC (niedrigsubstituierte HPC), Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Polymere der Acrylsäure und deren Salze, Vinylpyrrolidon Vinylacetat-Copolymere (beispielsweise Kollidon® VA64, BASF) Gelatine Guar gummi partiell hydrolysierte Stärke, Alginate oder Xanthan eingesetzt. Besonders bevorzugt wird HPMC als hydrophiles Bindemittel eingesetzt.

Das hydrophile Bindemittel kann dabei in einer Konzentration von 1 bis 15 % (bezogen auf die Gesamtmasse der pharmazeutischen Zusammensetzung), vorzugsweise von 1 bis 8 % enthalten sein.

Als gegebenenfalls vorhandene Netzmittel der Granulierflüssigkeit werden pharmazeutisch geeignete Netzmittel (Tenside) eingesetzt. Beispielsweise seien genannt:

Natriumsalze von Fettalkoholsulfaten wie Natriumlaurylsulfat, Sulfosuccinate wie Natriumdisulfosuccinat, partielle Fettsäureester mehrwertiger Alkohole wie Glycerimonostearat, partielle Fettsäureester des Sorbitans wie Sorbitanmonolaurat, partielle Fettsäureester des Polyhydroxyethylensorbitans wie Polyethylenglycol-Sorbitan-monolaurat, -monostearat oder -monooleat, Polyhydroxyethylen-Fettalkoholether, Polyhydroxyethylen-Fettsäureester Ethylenoxid-Propylenoxid-Blockcopolymere (Pluronic®) oder ethoxylierte Triglycende. Bevorzugt wird Natriumlaurylsulfat als Netzmittel eingesetzt.

Das Netzmittel wird bei Bedarf in einer Konzentration von 0,1 bis 5 % (bezogen auf die Gesamtmasse der pharmazeutischen Zusammensetzung), vorzugsweise von 0,1 bis 2 % eingesetzt.

In der Vormischung (Vorlage) der Feuchtgranulation sind weitere pharmazeutisch geeignete Zusatzstoffe enthalten. Beispielsweise seien genannt:

- 5 • Füllstoffe und Trockenbindemittel wie Cellulosepulver, mikrokristalline Cellulose, vernetzte mikrokristalline Cellulose, Dicalciumphosphat, Tricalciumphosphat, Magnesiummalat, Mannitol, Malitol, Sorbitol, Xylitol, Laktose (wasserfrei oder als Hydrat, beispielsweise Monohydrat), Dextrose, Maltose, Saccharose, Glucose, Fructose oder Maltodextrine
- 10 • Zerfallsförderer (Sprengmittel) wie Carboxymethylcellulose, Croscarmellose (quervernetzte Carboxymethylcellulose), Crospovidone (quervernetztes Polyvinylpyrrolidon), L-HPC (niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose), Natriumcarboxymethylstärke, Natriumglykolat der Kartoffelstärke, partiell hydrolysierte Stärke, Weizenstärke, Maisstärke, Reisstärke oder Kartoffelstärke
- 15 Im Fall von Tablettenformulierungen mit modifizierter (verzögerter) Wirkstofffreisetzung können statt der Zerfallsförderer (Sprengmittel) Stoffe enthalten sein, die die Freisetzungsrates beeinflussen. Beispielsweise seien genannt: Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose, Ethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Galaktomannan, Xanthan, Glyceride, Wachs, Acryl- und/oder Methacrylsäureester-Copolymerisate mit Trimethylammoniummethyl-
- 20 acrylat, Copolymerisate von Dimethylammonomethacrylsäure und neutralen Methacrylsäureestern, Polymerisate von Methacrylsäure oder Methacrylsäureestern, Acrylsäureethylester-Methacrylsäuremethylester-Copolymerisate oder Methacrylsäure-Acrylsäuremethylester-Copolymerisate.

Das im Verfahrensschritt (a) erhaltene Granulat wird anschließend im Verfahrensschritt (b) in die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung überführt.

- 25 Der Verfahrensschritt (b) umfasst beispielsweise Tabletieren, Abfüllen in Kapseln, vorzugsweise Hartgelatinekapseln, oder Abfüllen als Sachets, jeweils nach üblichen, dem Fachmann geläufigen Methoden, gegebenenfalls unter Zusatz weiterer pharmazeutisch geeigneter Zusatzstoffe.

Als pharmazeutisch geeignete Zusatzstoffe seien beispielsweise genannt:

- 30 • Schmier-, Gleit-, Fließregulierungsmittel wie Pumarinsäure, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Calciumstearat, Natriumstearylfumarat, höhermolekulare Fettalkohole, Polyethylenglykole,

Stärke (Weizen- Reis-, Mais- oder Kartoffelstärke), Talkum, hochdisperses (kolloidales) Siliciumdioxid, Magnesiumoxid, Magnesiumcarbonat oder Calciumlaktat

- Zerfallsförderer (Sprengmittel) wie Carboxymethylcellulose, Croscarmellose (quervernetzte Carboxymethylcellulose), Crospovidone (quervernetztes Polyvinylpyrrolidon), L-HPC (niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose), Natriumcarboxymethylstärke, partiell hydro-

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine feste, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-(4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) in hydrophilisierter Form.

- Die erfindungsgemäße feste, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung umfasst beispielhaft und vorzugsweise Granulate, mit Granulat gefüllte Hartgelatinekapseln oder Sachets sowie den Wirkstoff (I) schnell oder modifiziert (verzögert) freisetzende Tabletten. Bevorzugt sind Tabletten, insbesondere den Wirkstoff (I) schnell freisetzende Tabletten. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind schnellfreisetzende Tabletten insbesondere solche die gemäß USP-Freisetzungs-
 15 setzungsmethode mit Apparat 2 (Paddle) wie im experimentellen Teil in Kapitel 5.2.2 beschrieben, einen Q-Wert (30 Minuten) von 75 % besitzen.

- Der Wirkstoff (I) kann in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung in einer Konzentration von 0,1 bis 60 %, vorzugsweise in einer Konzentration von 1 bis 40 %, bezogen auf die Gesamtmasse der Formulierung, vorliegen. Hierbei beträgt die Dosis des Wirkstoffes (I)
 20 vorzugsweise 1 bis 100 mg.

- Gegebenenfalls werden die erfindungsgemäßen Granulate oder Tabletten in einem weiteren Schritt unter üblichen, dem Fachmann geläufigen Bedingungen lackiert. Die Lackierung erfolgt unter Zusatz von üblichen, dem Fachmann geläufigen Lackier- und Filmbildemitteln wie Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Ethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymere (beispielsweise Kollidon[®] VA64 BASF), Schellack, Acryl- und/oder Methacrylsäureester-Copolymerisate mit Trimethylammoniummethacrylat, Copolymerisate von Dimethylaminomethacrylsäure und neutralen Methacrylsäureestern, Polymerisate von Methacrylsäure oder Methacrylsäureestern, Acrylsäureethylester-Methacrylsäuremethylester Copolymerisate, Methacrylsäure-Acrylsäuremethylester-Copolymerisate, Propylenglykol, Polyethylenglykol, Glycerintriacetat, Triethylcarbit und/oder Farbzusätzen/Pigmenten wie beispielsweise Titandioxid, Eisenoxide, Indigotin oder geeigneter Farblacke.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere von thromboembolischen Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aorto-koronarem Bypass, Hirn Schlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen.

Die Erfindung wird nachstehend durch bevorzugte Ausführungsbeispiele näher erläutert, auf welche sie jedoch nicht eingeschränkt ist. Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich nachstehend alle Mengenangaben auf Gewichtsprozente.

Experimenteller Teil1 Tablettenherstellung mit Granulaten enthaltend den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form / Wirbelschichtgranulationsverfahren1.1 Tablettenzusammensetzung (in mg/Tablette)

5	Wirkstoff (I), mikronisiert	20.0 mg
	Mikrokristalline Cellulose	35.0 mg
	Laktose Monohydrat	22.9 mg
	Croscarmellose (Ac-Di-Sol®, FMC)	3.0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 5 cp	3.0 mg
10	Natriumlaurylsulfat	0.5 mg
	Magnesiumstearat	0.6 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 15 cp	1.5 mg
	Polyethylenglykol 3.350	0.5 mg
	Titandioxid	~~0.5 mg~~
15		87.5 mg

1.2 Herstellung

- Hydroxypropylmethylcellulose (5 cp) und Natriumlaurylsulfat werden in Wasser gelöst. In diese Lösung wird der mikronisierte Wirkstoff (I) suspendiert. Die so hergestellte Suspension wird als Granulierflüssigkeit im Rahmen einer Wirbelschichtgranulation auf die Vorlage aus mikrokristalliner Cellulose, Laktose Monohydrat und Croscarmellose aufgesprüht. Nach Trocknung und Siebung (0.8 mm Maschenweite) des entstandenen Granulates wird Magnesiumstearat zugegeben und gemischt. Die so erhaltene pressfertige Mischung wird zu Tabletten mit 6 mm Durchmesser und einer Bruchfestigkeit von 50 – 100 N verpresst. Die anschließende Lackierung der Tabletten erfolgt mit Titandioxid, das in einer wässrigen Lösung aus Hydroxypropylmethylcellulose (15 cp) und Polyethylenglykol suspendiert ist.

2 Tablettenherstellung mit Granulaten enthaltend den Wirkstoff (I) in hydrophibisierter Form / Schnellmischergranulationsverfahren

2.1 Tablettenzusammensetzung (In mg/Tablette)

	Wirkstoff (I), mikronisiert	50 mg
5	Mikrokristalline Cellulose	400 mg
	Laktose Monohydrat	339 mg
	Croscarmellose (Av-Di-Soi [®] , FMC)	3.0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose 3 ep	2.0 mg
	Natriumlaurylsulfat	0.5 mg
10	Magnesiumstearat	0.6 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 15 ep	1.5 mg
	Polyethylenglykol 400	0.5 mg
	Eisenoxyd gelb	0.1 mg
	Titanioxyd	<u>0.4 mg</u>
15		87.5 mg

2.2 Herstellung

In einem Schnellmischer werden die Einsatzstoffe mikrokristalline Cellulose, Laktose Monohydrat und Croscarmellose gemischt (Granulatvorlage). Hydroxypropylmethylcellulose (3 ep) und Natriumlaurylsulfat werden in Wasser gelöst. In diese Lösung wird der mikronisierte Wirkstoff (I) suspendiert. Die so hergestellte Suspension wird als Granulaterfülligkeit der Granulatvorlage zugegeben und mit Hilfe des schnell rotierenden Rührwerkes gleichmäßig mit der Granulatvorlage vermischt. Nach erfolgter Durchmischung wird das feuchte Granulat gesiebt (4 mm Maschenweite) und in der Wirbelschicht getrocknet. Nach Siebung des getrockneten Granulates (0.8 mm Maschenweite) wird Magnesiumstearat zugegeben und gemischt. Die so erhaltene pressfertige Mischung wird zu Tabletten mit 6 mm Durchmesser und einer Bruchfestigkeit von 50 – 100 N verpresst. Die anschließende Lackierung der Tabletten erfolgt mit Titandioxyd und Eisenoxyd gelb, wobei die Pigmente zuvor in einer wässrigen Lösung aus Hydroxypropyl-methylcellulose (15 ep) und Polyethylenglykol suspendiert werden.

3 Herstellung von Granulaten enthaltend den Wirkstoff (I) in hydrophillierter Form und Abfüllung als Sachet

3.1 Granulatzusammensetzung (in mg/Sachet)

	Wirkstoff (I), mikronisiert	50.0 mg
5	Mannitol	662.0 mg
	Croscarmellose (Ac-Di-Sol [®] , FMC)	15.0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose 5 cp	15.0 mg
	Natriumlaurylsulfat	1.0 mg
	Hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil [®] 200 Degussa)	2.0 mg
10	Erdbeeraroma, sprühtrocknet	<u>5.0 mg</u>
		750.0 mg

3.2 Herstellung

- Hydroxypropylmethylcellulose (5 cp) und Natriumlaurylsulfat werden in Wasser gelöst. In diese Lösung wird der mikronisierte Wirkstoff (I) suspendiert. Die so hergestellte Suspension wird als Granulierflüssigkeit in Rahmen einer Wirbelschichtgranulation auf die Vorlage aus Mannitol und Croscarmellose aufgesprüht. Nach Trocknung und Siebung (0.8 mm Maschenweite) des entstandenen Granulates werden hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil[®]) und Erdbeeraroma zugegeben und gemischt. Die so erhaltene Mischung wird zu jeweils 750 mg mit Hilfe einer Sachetabfüllmaschine in Sachetbeutel abgefüllt.

20 4 Herstellung von Granulaten enthaltend den Wirkstoff (I) in hydrophillierter Form und Abfüllung in Hartgelatinekapseln

4.1 Granulatzusammensetzung (in mg/Kapsel)

	Wirkstoff (I), mikronisiert	20.0 mg
	Mikrokristalline Cellulose	30.0 mg
25	Laktose Monohydrat	79.5 mg
	Maissärke	25.0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 5 cp	4.5 mg
	Natriumlaurylsulfat	0.5 mg
	Hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil [®] 200, Degussa)	<u>0.5 mg</u>
30		160.0 mg

4.2 Herstellung

Hydroxypropylmethylcellulose (5 cp) und Natriumlaurylsulfat werden in Wasser gelöst. In diese Lösung wird der mikronisierte Wirkstoff (I) suspendiert. Die so hergestellte Suspension wird als Granulierflüssigkeit im Rahmen einer Wirbelschichtgranulation auf die Vorlage aus mikrokristalliner Cellulose, Laktose Monohydrat und Maisstärke aufgesprüht. Nach Trocknung und Siebung (0,5 mm Maschenweite) des entstandenen Granulates wird hochdisperses Siliciumdioxid (Acrosil®) zugegeben und gemischt. Die erhaltene Mischung wird zu jeweils 160 mg in Hartgelatinekapseln der Kapselgröße 2 abgefüllt.

5. Vergleich von Tabletten mit / ohne hydrophiliertem Wirkstoff (I)

10 5.1 Tablettenzusammensetzung, -herstellung

Um die Tabletteneigenschaften und die verbesserte Bioverfügbarkeit von Formulierungen mit hydrophiliertem Wirkstoff (I) zu untersuchen, werden unlackierte Tabletten mit 10 mg Wirkstoffgehalt (I) folgender Zusammensetzung hergestellt (in mg/Tablette)

	Wirkstoff (I), mikronisiert	10,0 mg
15	Mikrokristalline Cellulose	40,0 mg
	Laktose Monohydrat	27,9 mg
	Crosscarmellose (Ac-Di-Sol®, FMC)	3,0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 5 cp	3,0 mg
	Natriumlaurylsulfat	0,5 mg
20	Magnesiumstearat	0,6 mg
		85,0 mg

Tablette A hergestellt durch Direkttablettierung ohne Granulation

Tablette B hergestellt durch das unter 1.2 beschriebene Wirbelschicht-granulations-/Suspensionsverfahren

25 Die Mischung für Tablette A und das Granulat für Tablette B werden jeweils zu Tabletten mit einem Durchmesser von 6 mm und einer Bruchfestigkeit von ca. 70 - 80 N gepresst.

5.2 Tabletteneigenschaften

5.2.1 Zerfallszeit in Wasser (USP-Zerfallstester, Erweka)

	Tablette A	ca. 1,5 Minuten
30	Tablette B	ca. 6,5 Minuten

17

5.2.2 **In-vitro Freisetzung**

In der folgenden Tabelle 1 sind die freigesetzten Wirkstoffmengen bezogen auf den deklarierten Gesamtgehalt der Tabletten wiedergegeben.

Tabelle 1 in-vitro Freisetzung

	15 min	30 min	45 min	60 min
Tablette A	87 %	92 %	93 %	94 %
Tablette B	94 %	95 %	96 %	96 %

5

(USP-Paddle, 900 ml Acetat-Puffer pH 4.5 + 0.5 % Natriumlaurylsulfat, 75 UpM)

5.2.3 **Bioverfügbarkeit**

Zur Untersuchung der Bioverfügbarkeit wurden drei Hunden jeweils drei Tabletten A bzw drei Tabletten B cross-over appliziert. In der folgenden Tabelle 2 sind die entsprechenden pharmako-
kinetischen Parameter nach oraler Gabe von 3 mg Wirkstoff (I) / kg aufgelistet.

10

Tabelle 3. Pharmakokinetische Parameter von Wirkstoff (I)

		Tier			Mean	S.D	Mean	S.D
		1	2	3	geom.	geom.	arithm.	arithm.
Tablette A								
AUC(0-24)	[mg h/L]	1,39	2,31	3,34	2,21	1,55	2,35	0,974
AUC(0-24) _{norm}	[kg-h/L]	0,464	0,770	1,11	0,735	1,55	0,782	0,325
C _{max}	[mg/L]	0,299	0,398	0,430	0,371	1,21	0,376	0,0684
C _{max,geom}	[kg/L]	0,0997	0,133	0,143	0,124	1,21	0,125	0,0228
C(24)/C _{max}	[%]	12,2	2,99	55,1	12,6	4,29	23,4	27,8
t _{max}	[h]	1,00	1,50	0,750	1,04	1,42	1,08	0,382
Tablette B								
AUC(0-24)	[mg h/L]	2,82	3,03	3,73	3,17	1,16	3,19	0,476
AUC(0-24) _{norm}	[kg-h/L]	0,938	1,01	1,24	1,06	1,16	1,06	0,159
C _{max}	[mg/L]	0,478	0,513	0,321	0,428	1,29	0,437	0,102
C _{max,geom}	[kg/L]	0,159	0,171	0,107	0,143	1,29	0,146	0,0341
C(24)/C _{max}	[%]	26,4	1,17	93,4	14,2	9,53	40,3	47,7
t _{max}	[h]	1,00	1,50	0,750	1,04	1,42	1,08	0,382

Ergebnis: Trotz langsameren Zerfalls (siehe 5.2.1) und sehr ähnlicher in-vitro Freisetzung (siehe 5.2.2) von Tablette B im Vergleich zu Tablette A besitzt Tablette B deutliche Vorteile bei der Absorption und damit eine um ca. 35 % gesteigerte Bioverfügbarkeit. Gleichzeitig ist eine deutliche Abnahme der Variabilität festzustellen. Der einzige Unterschied zwischen Tablette A und Tablette B ist die Hydrophilisierung des Wirkstoffes (I) bei Tablette B mit Hilfe des Suspensionsverfahrens im Rahmen der Feuchtgranulierung.

Patentansprüche

- 1 Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammen-
setzung enthaltend 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-
oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) in hydrophilisierter Form, dadurch
5 gekennzeichnet, dass
- (a) zunächst ein den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form enthaltendes Granulat
durch Feuchtgranulation hergestellt wird
- (b) und das Granulat dann, gegebenenfalls unter Zusatz pharmazeutisch geeigneter
Zusatzstoffe, in die pharmazeutische Zusammensetzung überführt wird.
- 10 2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Feuchtgranulations-
methode die Wirbelschichtgranulation verwendet wird.
- 3 Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in
kristalliner Form eingesetzt wird.
- 4 Verfahren gemäß Anspruch 3 dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in mikrom-
15 nistierter Form eingesetzt wird.
- 5 Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 dadurch gekennzeichnet, dass der Wirk-
stoff (I) in der Granulierflüssigkeit suspendiert in die Feuchtgranulation eingetragen wird
- 6 Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die pharma-
zeutische Zusammensetzung eine den Wirkstoff (I) schnell freisetzende Tablette ist.
- 20 7 Feste, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung hergestellt durch das Verfah-
ren gemäß Anspruch 1
- 8 Feste oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend 5-Chlor-N-(((5S)-
2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophen-
carboxamid (I) in hydrophilisierter Form.
- 25 9 Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 8 enthaltend den Wirkstoff (I) in
kristalliner Form.
- 10 Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 9, enthaltend den Wirkstoff (I) in
mikronisierter Form

- 11 Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 10 dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in einer Konzentration von 1 bis 60 % bezogen auf die Gesamtmasse der Formulierung vorliegt.
- 12 Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 11, enthaltend
5 Natriumlaurylsulfat als Netamittel
- 13 Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 12, enthaltend Natriumlaurylsulfat in einer Konzentration von 0,1 bis 5 %, bezogen auf die Gesamtmasse.
- 14 Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 13, enthaltend Hydroxypropylmethylcellulose als hydrophiles Bindemittel
- 10 15 Pharmazeutische Zusammensetzung, gemäß Anspruch 14, enthaltend Hydroxypropylmethylcellulose in einer Konzentration von 1 bis 15 %, bezogen auf die Gesamtmasse.
- 16 Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 15 in Form einer Tablette.
- 17 Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 16 in Form einer schnell freisetzen-
15 den Tablette.
- 18 Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Tablette mit einem Lack überzogen ist
- 19 Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 18 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen
- 20 20 Verwendung von 5-Chlor-N-(((S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-phenylcarboxamid (I) in hydratisierter Form zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.
- 21 Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen
25 durch Verabreichung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 18

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA DE ADMINISTRACIÓN ORAL

5

La presente invención trata de un procedimiento para la producción de una composición farmacéutica sólida de administración oral que contiene 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-íl)-metil)-2-tiofencarboxamida en forma hidrofílica así como de su uso para prevenir y/o

10 tratar enfermedades

La 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-íl)-metil)-2-tiofencarboxamida (I) es un inhibidor del factor de coagulación sanguínea Xa de bajo peso molecular y de administración oral el cual se puede utilizar para la prevención y/o el tratamiento de diferentes enfermedades tromboembólicas (véase al respecto el documento WO-A 01/47919 cuya
15 revelación se incluye como referencia en la presente) Si en lo subsiguiente se hace referencia al principio activo (I) con ello se comprenderá, por lo tanto todas las modificaciones de la 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-íl)-metil)-2-tiofencarboxamida (I) así como sus
20 respectivos hidratos

El principio activo (I) muestra una hidrosolubilidad relativa deficiente (aprox 7 mg/l) Así pueden producirse dificultades en la biodisponibilidad oral así como una elevada variabilidad biológica de la tasa de absorción

En lo referente al incremento de la biodisponibilidad oral se han descrito
25 en el pasado diferentes conceptos

Así con frecuencia se recurre a soluciones de principios activos con las que por ejemplo, se pueden rellenar cápsulas blandas de gelatina. Debido a la deficiente solubilidad del principio activo (I) en los disolventes adecuados para este fin, esta opción en el presente caso no resulta viable puesto que en la dosificación necesaria pueden resultar tamaños de cápsula que ya no pudieran tragarse.

Un procedimiento alternativo está representado por la amorfización del principio activo. En este caso el procedimiento de solubilización se muestra problemático ya que el principio activo (I) también resulta deficientemente soluble en disolventes aceptables como el etanol o la acetona. También resulta desfavorable una amorfización del principio activo mediante el procedimiento de fusión debido al elevado punto de fusión del principio activo (aprox. 230 °C) puesto que se produce una elevada porción indeseada de componentes de descomposición durante la producción.

Además se ha descrito un procedimiento para la hidrofiliización de sustancias activas hidrófobas en el ejemplo del hexobarbital y la fenitoína (Lerk Lagas Fell Nauta Journal of Pharmaceutical Sciences Vol 67 No 7, julio 1978, 935 – 939 "Effect of Hydrophilization of Hydrophobic Drugs on Release Rate from Capsules", Lerk Lagas Lie-A Huen Broersma, Zuurman, Journal of Pharmaceutical Sciences vol 68 n° 5 mayo 1979 634 – 638 "In Vitro and In Vivo Availability of Hydrophilized Phenytoin from Capsules"). En este caso las partículas de principio activo se mezclan con una solución de metil- o hidroxietilcelulosa en un mezclador evitando en gran medida una fase de aglomeración y luego se seca. Así seguido el principio activo obtenido de ese modo se utiliza sin procesarlo más para rellenar cápsulas duras de gelatina.

De manera sorprendente se ha descubierto ahora que un tratamiento especial de la superficie del principio activo (I) produce un mejor comportamiento de absorción en el marco de la granulación húmeda. La utilización del principio activo (I) en forma hidrofílica en la producción de composiciones farmacéuticas sólidas de administración oral, conlleva una mejora significativa de la biodisponibilidad de la formulación obtenida de ese modo.

El objeto de la presente invención es un procedimiento para la producción de una composición farmacéutica sólida de administración oral que contiene 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-yl)-metil)-2-tiofencarboxamida en forma hidrofílica donde

- (a) en primer lugar se produce mediante granulación húmeda granulos que contengan el principio activo (I) en forma hidrofílica
- (b) y luego el granulado dado el caso con adición de aditivos farmacéuticos adecuados se transforma en la composición farmacéutica

La granulación húmeda de la fase de proceso (a) se puede llevar a cabo en un mezclador (= granulación en mezclador) o en un lecho fluidizado (= granulación por lecho fluidizado), preferentemente mediante granulación por lecho fluidizado.

Con la granulación húmeda el principio activo (I) puede, o bien disponerse como sustancia sólida en la mezcla previa (muestra) o suspenderse en el líquido de granulación. Preferentemente el principio activo (I) se incorpora en la granulación húmeda suspendido en el líquido de granulación, (procedimiento de suspensión).

En una forma de realización preferida de la presente invención el principio activo (I) se utiliza en forma cristalina

En una forma de realización especialmente preferida de la presente invención el principio activo (I) cristalino se utiliza en forma micronizada. El principio activo (I) posee a este respecto preferentemente un tamaño medio de partícula X_{50} menor que $10\text{ }\mu\text{m}$, especialmente entre $1\text{ }\mu\text{m}$ y $8\text{ }\mu\text{m}$ y uno X_{90} (proporción del 90%) menor que $20\text{ }\mu\text{m}$ especialmente menor que $15\text{ }\mu\text{m}$

El líquido de granulación usado acorde a la invención comprende un disolvente un aglutinante hidrófilo y opcionalmente un humectante. El aglutinante hidrófilo se dispersa a este respecto en el líquido de granulación o preferentemente se disuelve en éste

Como disolvente del líquido de granulación se pueden utilizar disolventes orgánicos como por ejemplo etanol o acetona, o agua o mezclas de éstos. Preferentemente se utiliza agua como disolvente

Como aglutinante hidrófilo del líquido de granulación se utilizan aditivos hidrófilos farmacéuticamente adecuados preferentemente aquéllos que se disuelven en el disolvente del líquido de granulación

A este respecto se utilizan preferentemente polímeros hidrófilos como por ejemplo hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) carboximetil celulosa (sales de sodio y de calcio) etil celulosa metil celulosa, hidroxietil celulosa etilhidroxietil celulosa hidroxipropil celulosa (HPC), L-HPC (HPC poco sustituida) polivinil pirrolidona, alcohol polivinílico polímeros del ácido acrílico y sus sales copolímeros a base de vinil pirrolidona y acetato de vinilo (por ejemplo, Kollidon® VA64 BASF), gelatina goma guar almidón parcialmente hidrolizado,

alginato o goma xantana. Con especial preferencia se utiliza HPMC como aglutinante hidrófilo.

El aglutinante hidrófilo puede estar contenido aquí en una concentración del 1 al 15% (referida a la masa total de la composición farmacéutica) preferentemente del 1 al 8%.

Como humectante del líquido de granulación en el caso de que se emplee se utilizan humectantes (agentes tensioactivos) farmacéuticamente adecuados. A modo de ejemplo se señalan:

Las sales de sodio de sulfatos de alcoholes grasos como el laurilsulfato de sodio, los sulfosuccinatos como el sulfosuccinato de dioctilo de sodio, los ésteres parciales de ácidos grasos de alcoholes polihidroxilicos como el monoestearato de glicerina, los ésteres parciales de ácidos grasos del sorbitán como el monolaurato de sorbitán, los ésteres parciales de ácidos grasos del polihidroxietilén sorbitán como el monolaurato, el monoestearato o el monooleato de polietilenglicol sorbitán, los éteres de alcoholes grasos del polihidroxietileno, los ésteres de ácidos grasos de polihidroxietileno, los copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno (Pluronic®) o los triglicéridos etoxilados. Preferentemente se utiliza laurilsulfato de sodio como humectante.

Si fuera necesario el humectante se utilizaría en una concentración del 0,1 al 5% (referida a la masa total de la composición farmacéutica), preferentemente del 0,1 al 2%.

En la mezcla previa (muestra) de la granulación húmeda están contenidos aditivos farmacéuticamente adecuados. A modo de ejemplo se señalan:

- **Materiales de carga y aglutinantes en seco como el polvo de celulosa la celulosa microcristalina, la celulosa microcristalina silicificada fosfato de dicalcio fosfato de tricalcio trisilicato de magnesio, manitol maltitol sorbitol xilitol lactosa (anhidra o como hidrato por ejemplo monohidrato) dextrosa maltosa sacarosa glucosa fructosa o maltodextrina**
- **Promotores de desintegración (disgregantes) como la carboximetil celulosa croscarmelosa (carboximetil celulosa reticulada) crospovidona (polivinil pirrolidona reticulada) L-HPC (hidroxipropil celulosa poco sustituida) carboximetil almidón sódico, glicolato de sodio de almidón de patata almidón parcialmente hidrolizado almidón de trigo almidón de maiz, almidón de arroz o almidón de patata**

En el caso de las formulaciones de comprimidos de liberación del principio activo modificada (retardada) puede haber, en lugar de promotores de desintegración (disgregantes), sustancias que influyan en la velocidad de liberación. A modo de ejemplo se señalan hidroxipropil celulosa hidroxipropilmetil celulosa metil celulosa etil celulosa, carboximetil celulosa galactomanán goma xantana glicéridos ceras productos de copolimerización de ésteres de ácido acrílico y/o metacrílico con metilacrilato de trimetilamonio productos de copolimerización de ácido dimetilaminometacrílico y ésteres neutros de ácido metacrílico productos de polimerización de ácido metacrílico o de ésteres de ácido metacrílico productos de copolimerización de ésteres de etilo de ácido acrílico y ésteres de metilo de ácido metacrílico o productos de copolimerización de ésteres de metilo de ácido acrílico y de ácido metacrílico

El granulado obtenido en la fase del procedimiento (a) se transfiere luego a la composición farmacéutica acorde a la invención en la fase del procedimiento (b)

La fase del procedimiento (b) comprende por ejemplo el pastillado el
5 relleno de las cápsulas preferentemente de cápsulas duras de gelatina o el relleno de sobres en cada caso según procedimientos habituales conocidos por el especialista dado el caso, tras la adición de otros aditivos farmacéuticamente adecuados

Como aditivos farmacéuticamente adecuados se pueden señalar

- 10
- Agentes reguladores de la lubricación el deslizamiento y la fluidez como el ácido fumárico el ácido esteárico, el estearato de magnesio el estearato de calcio el fumarato sódico de estearilo los alcoholes grasos de elevado peso molecular, los polietilenglicoles, los almidones (de trigo de arroz, de maíz o de patata) el talco, el dióxido de silicio de alta
15 dispersión (coloidales), el óxido de magnesio el carbonato de magnesio o el silicato de calcio
 - Promotores de desintegración (disgregantes) como la carboximetil celulosa croscarmelosa (carboximetil celulosa reticulada) crospovidona (polivinil pirrolidona reticulada) L HPC (hidroxipropil celulosa poco
20 sustituida) carboximetil almidón sódico, almidón parcialmente hidrolizado, almidón de trigo almidón de maíz, almidón de arroz o almidón de patata

Otro objeto de la presente invención es una composición farmacéutica sólida de administración oral que contenga 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo

4 morfolinil)-fenil]-1 3-oxazolidin 6-il)-metil]-2 tófencarboxamida (I) en forma hidrofílica

La composición farmacéutica sólida de administración oral acorde a la invención comprende de manera ejemplificativa y preferente granulados, 5 capsulas dures de gelatina o bolsas rellenas con gránulos así como comprimidos que liberan el principio activo (I) de forma rápida o modificada (retardada) Preferentemente se usarán comprimidos en especial comprimidos de liberación rápida del principio activo (I) En el marco de la presente invención comprimidos de liberación rápida son aquéllos que poseen según el 10 procedimiento de liberación de la USP con el aparato 2 (paleta) como se describe en la parte experimental en el capítulo 5.2.2 un valor Q (30 minutos) del 75%.

El principio activo (I) se puede presentar en la composición farmacéutica acorde a la invención en una concentración del 0.1 al 60 % preferentemente 15 en una concentración del 1 al 40%, referida a la masa total de la formulación En la presente, la dosis del principio activo (I) asciende de manera preferente de 1 a 100 mg

Opcionalmente los granulados o comprimidos acordes a la invención se esmaltan en una fase adicional bajo condiciones habituales familiares para el 20 especialista El esmalzado se lleva a cabo con adición de agentes de lacado o formadores de película habituales y conocidos por parte del especialista, como la hidroxipropil celulosa la hidroxipropilmetil celulosa la etil celulosa la polivinil pirrolidona los copolímeros de vinil pirrolidona y acetato de vinilo (por ejemplo Kollidon ® VA64 BASF), la goma laca, los productos de copolimerización de 25 ésteres del ácido metacrílico y/o acrílico con metilacrilato de trimetilamonio los

productos de copolimerización del ácido dimetilaminometacrílico y de los ésteres neutros del ácido metacrílico los productos de polimerización del ácido metacrílico o de los ésteres del ácido metacrílico los productos de copolimerización de los ésteres de metilo del ácido metacrílico y los ésteres de etilo del ácido acrílico los productos de copolimerización de los ésteres de metilo del ácido acrílico y del ácido metacrílico, el propilenglicol el polietilenglicol el triacetato de glicerina el citrato de trietilo y/o aditivos de colorantes/pigmentos como por ejemplo el dióxido de titanio el óxido de hierro la indigotina o pinturas de esmalte adecuadas.

10 Otro objeto de la presente invención es el uso de la composición farmacéutica acorde a la invención para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades en especial de enfermedades tromboembólicas como el infarto de miocardio, la angina de pecho (incluida la angina cerrada inestable) las reoclusiones y restenosis después de una angioplastia o un implante de bypass

15 aortocoronario apoplejia ataques isquémicos transitorios enfermedades oclusivas arteriales periféricas embolias pulmonares o trombosis venosas profundas

La invención se ilustra en más detalle a continuación mediante ejemplos de realización preferidos que no obstante no la limitan. A menos que se

20 especifique lo contrario todas las cantidades que se muestran a continuación están referidas en porcentaje en peso

Parte experimental

1 Producción de comprimidos con granulados que contienen el principio activo (I) en forma hidrofílica / Procedimiento de granulación en lecho fluidizado

1.1 Composición de los comprimidos (en mg/ comprimido)

5

Principio activo (I) micronizado	20.0 mg
Celulosa microcristalina	35.0 mg
Monohidrato de lactosa	22.9 mg
Croscarmelosa (Ac-Di-Sol® FMC)	3.0 mg
Hidroxipropilmetil celulosa 5 cp	3.0 mg
Laurilsulfato de sodio	0.5 mg
Estearato de magnesio	0.6 mg
Hidroxipropilmetil celulosa 15 cp	1.5 mg
Polietilenglicol 3.350	0.6 mg
Dioxido de titanio	0.6 mg
	87.5 mg

1.2 Producción

Se disuelve en agua la hidroxipropilmetil celulosa (5 cp) y el laurilsulfato de sodio. En esta solución se suspende el principio activo (I) micronizado. La suspensión obtenida de ese modo se pulveriza a modo de líquido de granulación en el marco de una granulación en lecho fluidizado sobre la muestra de celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa y croscarmelosa. Después del secado y tamizado (0.8 mm de abertura de malla) del granulado producido se añade el estearato de magnesio y se mezcla. La mezcla de

10

prensado producida de esta manera se comprime hasta convertirse en comprimidos con un diámetro de 6 mm y una resistencia a la rotura de 50 a 100 N. El esmaltado consiguiente de los comprimidos se lleva a cabo con dióxido de titanio suspendido en una solución acuosa de hidroxipropilmetil celulosa (15 cp) y polietilenglicol.

2 Producción de las pastillas con granulados que contienen el principio activo (I) en forma hidrofílica / Procedimiento de granulación en mezclador rápido

10 2.1 Composición de los comprimidos (en mg/comprimido)

Principio activo (I), micronizado	50 mg
Celulosa microcristalina	40,0 mg
Monohidrato de lactosa	33,9 mg
Croscarmelosa (Ac-DI-Sol®; FMC)	30 mg
Hidroxipropilmetil celulosa 3 cp	20 mg
Laurilsulfato de sodio	0,5 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
Hidroxipropilmetil celulosa 15 cp	1,5 mg
Polietilenglicol 400	0,5 mg
Óxido de hierro amarillo	0,5 mg
Dióxido de titanio	0,4 mg
	87,5 mg

2.2 Producción

En un mezclador rápido se mezclan los compuestos celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa y croscarmelosa (muestra de granulado) Se disuelve en agua la hidroxipropilmetil celulosa (3 cp) y el laurilsulfato de sodio En esta solución se suspende el principio activo (I) 5 micronizado La suspensión producida de este modo se añade como líquido de granulación de la muestra de granulado y se mezcla con la ayuda de un agitador de rotación rápida de manera homogénea con la muestra de granulado Después de llevar a cabo la mezcla se tamiza el granulado humedo (4 mm de abertura de malla) y se seca en el lecho fluidizado Después del 10 tamizado del granulado seco (0,8 mm de abertura de malla) se añade el estearato de magnesio y se mezcla La mezcla de prensado producida de esta manera se comprime hasta convertirse en comprimidos con un diámetro de 6 mm y una resistencia a la rotura de 50 a 100 N El esmaltado consiguiente de los comprimidos se lleva a cabo con dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo 15 donde los pigmentos en primer lugar se suspenden en una solución acuosa de hidroxipropilmetil celulosa (15 cp) y polietilenglicol

3 Producción de granulados que contienen el principio activo (I) en forma hidrofílica y relleno en bolsas

20 3.1 Composición del granulado (en mg/bolsa)

Principio activo (I) micronizado	50.0 mg
Manitol	662.0 mg
Croscarmelosa (Ac-Di-Sol® FMC)	15.0 mg
Hidroxipropilmetilo celulosa 5 cp	15.0 mg

Laurilsulfato de sodio	1.0 mg
Dioxido de silicio de alta dispersión (Aerosil® 200 Degussa)	0.6 mg
Aroma de fresa, desecado por pulverización	5.0 mg
	750.0 mg

3.2 Producción

- Se disolvió en agua la hidroxipropilmetil celulosa (5 cp) y el laurilsulfato de sodio. En esta solución se suspendió el principio activo (I) micronizado. La suspensión obtenida de ese modo se pulveriza a modo de líquido de granulación en el marco de una granulación en lecho fluidizado sobre la muestra de manitol y croscarmelosa. Después del secado y el tamizado (0.8 mm de abertura de malla) de los granulados producidos se añade y se mezcla el dióxido de silicio de alta dispersión (Aerosil®) y el aroma de fresa. La mezcla obtenida de este modo se utiliza para rellenar sendos 750 mg en bolsas con la ayuda de una máquina de llenado de bolsas.

4. Producción de granulados que contienen el principio activo (I) en forma hidrofílica y relleno en capsulas duras de gelatina

4.1 Composición del granulado (en mg/capsula)

Principio activo (I) micronizado	20.0 mg
Celulosa microcristalina	30.0 mg
Monohidrato de lactosa	79.5 mg
Almidón de maíz	25.0 mg
Hidroxipropilmetilo celulosa 5 cp	4.5 mg

Laurilsulfato de sodio	0,5 mg
Dioxido de silicio de alta dispersion (Aerosil® 200 Degussa)	0,6 mg
	160,0 mg

4.2 Producción

- Se disolvió en agua la hidroxipropilmetil celulosa (5 cp) y el laurilsulfato de sodio. En esta solución se suspendió el principio activo (I) micronizado. La suspensión obtenida de ese modo se pulveriza a modo de líquido de granulación en el marco de una granulación en lecho fluidizado sobre la muestra de celulosa microcristalina monohidrato de lactosa y almidón de maíz. Después del secado y el tamizado (0,8 mm de abertura de malla) del granulado producido se añade y se mezcla el dióxido de silicio de alta dispersión (Aerosil®). La mezcla obtenida de este modo se utiliza para rellenar sandos 160 mg en cápsulas duras de gelatina del tamaño 2.

5. Comparación de los comprimidos con / sin principio activo (I) hidrofíllizado

5.1 Composición y producción de los comprimidos

- Para estudiar las propiedades de los comprimidos y la biodisponibilidad mejorada de las formulaciones con principio activo (I) hidrofíllizado se producen comprimidos sin esmalte con una cantidad de principio activo (I) de 10 mg de la siguiente composición (en mg/comprimido):

Principio activo (I), micronizado	10,0 mg
-----------------------------------	---------

Celulosa microcristalina	40 0 mg
Monohidrato de lactosa	27 9 mg
Croscarmelosa (Ac-Di-Sol® [®] , FMC)	3 0 mg
Hidroxipropilmetilo celulosa 5 cp	3 0 mg
Launilsulfato de sodio	0 5 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
	85 0 mg

Comprimido A. producido mediante pastillado directo sin granulación

Comprimido B. producido mediante el procedimiento de granulación en lecho fluidizado / suspensión descrito en el punto 1 2

5

La mezcla para el comprimido A y el granulado para el comprimido B se prensan en cada caso para producir comprimidos con un diámetro de 6 mm y una resistencia a la rotura de aproximadamente 70 a 80 N

10 5 2 Propiedades de los comprimidos

5 2 1 Tiempo de desintegración (Comprobador de desintegración USP, Erweka)

Comprimido_A aprox 1 5 minutos

15 Comprimido_B aprox 6 5 minutos

5 2 2 Liberacion in vitro

En la siguiente tabla 1 se representan las cantidades liberadas de principio activo referidas a la cantidad total de comprimido declarada

Tabla 1 Liberación in vitro

	15 min	30 min	45 min	60 min
Comprimido A	87%	92%	93%	94%
Comprimido B	94%	95%	96%	96%

5

(Paleta USP 900 ml tampón de acetato pH 4.5 + 0.5% laurilsulfato de sodio, 75 rpm)

5.2.3 Biodisponibilidad

10 Para el estudio de la biodisponibilidad se administraron de manera entrecruzada a tres perros respectivamente tres comprimidos A y/o tres comprimidos B. En la siguiente tabla 2 se enumeran los correspondientes parámetros farmacocinéticos tras la toma oral de 3 mg de principio activo (I) / kg

15

Tabla 2 Parámetros farmacocinéticos del principio activo (I)

		Animal			Media	SD	Media	SD
		1	2	3	geom.	geom.	aritm.	aritm.
Comprimido A								
AUC(0-24)	[mg h/l]	1,39	2,31	3,34	2,21	1,55	2,35	0,974
AUC(0-	[kg h/l]	0,464	0,770	1,11	0,735	1,55	0,782	0,325

24) _{nom}								
C _{max}	[mg/l]	0.299	0.398	0.430	0.371	1.21	0.376	0.0684
C _{max, nom}	[kg/l]	0.0997	0.133	0.143	0.124	1.21	0.125	0.0228
C(24)/C _{max}	[%]	12.2	2.99	55.1	12.6	4.29	23.4	27.8
t _{max}	[h]	1.00	1.50	0.750	1.04	1.42	1.08	0.382
Comprimido B								
AUC(0-24)	[mg h/l]	2.82	3.03	3.73	3.17	1.16	3.19	0.476
AUC(0-24) _{nom}	[kg h/l]	0.938	1.01	1.24	1.06	1.16	1.06	0.159
C _{max}	[mg/l]	0.478	0.513	0.321	0.428	1.29	0.437	0.102
C _{max, nom}	[kg/l]	0.159	0.171	0.107	0.143	1.29	0.146	0.0341
C(24)/C _{max}	[%]	26.4	1.17	93.4	14.2	9.53	40.3	47.7
t _{max}	[h]	1.00	1.50	0.750	1.04	1.42	1.08	0.382

Resultado: A pesar de la desintegración lenta (véase 5.2.1) y a la liberación muy similar a la in vitro (véase 5.2.2) del comprimido B en comparación con el comprimido A, el comprimido B muestra ventajas significativas en la absorción y con esto un incremento de la biodisponibilidad de aproximadamente el 35%. Al mismo tiempo es de constatar una clara reducción de la variabilidad. La única diferencia entre el comprimido A y el comprimido B es la hidrófilización del principio activo (I) en el comprimido B con la ayuda del procedimiento de suspensión en el marco de la granulación húmeda.

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

Reivindicaciones

5

1 Un procedimiento para la producción de una composición farmacéutica sólida de administración oral que contiene 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil] 1 3-oxazolidin-5-il)-metil)-2 tiofencarboxamida (I) en forma hidrofílica caracterizado porque

- 10 (a) en primer lugar se produce mediante granulación húmeda un granulado que contenga el principio activo (I) en forma hidrofílica
- (b) y luego el granulado dado el caso con adición de aditivos farmacéuticos adecuados, se transforma en la composición farmacéutica

15 2 Un procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque como procedimiento para la granulación húmeda se utiliza la granulación en lecho fluidizado

3 Un procedimiento según la reivindicación 1 ó 2 caracterizado porque el principio activo (I) se utiliza en forma cristalina

20 4 Un procedimiento según la reivindicación 3 caracterizado porque el principio activo (I) se utiliza en forma micronizada

- 5 Un procedimiento según una de las reivindicaciones de la 1 a la 4
caracterizado porque el principio activo (I) se incorpora en la granulación
húmeda suspendido en el líquido de granulación
- 5 6 Un procedimiento según una de las reivindicaciones de la 1 a la 5
caracterizado porque la composición farmacéutica es un comprimido de
liberación rápida del principio activo (I)
- 7 Una composición farmacéutica sólida de administración oral que se
10 produce mediante el procedimiento acorde a la reivindicación 1
- 8 Una composición farmacéutica sólida de administración oral que
contiene 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-
il)-metil)-2-tiofencarboxamida (I) en forma hidrofílica
- 15 9 Una composición farmacéutica, según la reivindicación 8 que contiene
el principio activo (I) en forma cristalina
- 10 10 Una composición farmacéutica según la reivindicación 9, que contiene el
20 principio activo (I) en forma micronizada
- 11 Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones de la 7
a la 10 caracterizada porque el principio activo (I) está presente en una
concentración del 1 al 60% referida a la masa total de la formulación

- 12 Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones de la 7 a la 11 que contiene laurilsulfato de sodio como humectante
- 13 Una composición farmacéutica según la reivindicación 12 que contiene laurilsulfato de sodio en una concentración del 0.1 al 5% referida a la masa total
- 14 Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones de la 7 a la 13, que contiene hidroxipropilmetil celulosa como aglutinante hidrófilo
- 15 Una composición farmacéutica según la reivindicación 14 que contiene hidroxipropilmetil celulosa en una concentración del 1 al 15% referida a la masa total
- 16 Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones de la 7 a la 15 en forma de comprimido
- 17 Una composición farmacéutica según la reivindicación 16 en forma de comprimido de liberación rápida
- 18 Una composición farmacéutica según la reivindicación 16 ó 17 caracterizada porque la pastilla está recubierta con un esmalte

- 19 Uso de la composición farmacéutica según una de las reivindicaciones de la 7 a la 18 para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas
- 5 20 Uso de la 5-cloro-N (((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida (I) en forma hidrolizada para la producción de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas
- 10 21 Un procedimiento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas mediante la administración de una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones de la 7 a la 18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/012897

210

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K9/20 A61K31/5377 A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or the latest subject classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

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

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

Electronic data base consulted during the international search phase of data base no., where practical, search terms used

EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/47919 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT STRAUB, ALEXANDER, LAMPE, THOMAS, POHLMANN,) 5 July 2001 (2001-07-05) cited in the application page 47, line 28 - page 48, line 20 example 44	1-21
A	WO 03/035133 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, PERZBORN ELISABETH KALBE JOCHEN, LEDNOCH,) 1 May 2003 (2003-05-01) claim 2	1-21

☐ 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
- I document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- O document relating 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 document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application and cited to understand the principle of 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 number of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 January 2006

Date of mailing of the international search report

02/02/2006

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1
NL - 3720 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 343-2043, ex 31 651 6000
Fax (+31-70) 343-2316

Authorized officer

VON EGELKRAUT, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/012897

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1 ☒ Claims Nos. because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely
Although claims 19-21 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
- 2 ☐ Claims Nos. because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically
- 3 ☐ Claims Nos. because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1 ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2 ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not involve payment of any additional fee.
- 3 ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.
- 4 ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.

Remark on Protest

- ☐ Two additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PC17/EP2004/012897

41

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0147919	A	05-07-2001	AT 289605 T 15-03-2005
			AU 775126 B2 15-07-2004
			AU 2841401 A 09-07-2001
			AU 2004218729 A1 04-11-2004
			BG 106825 A 28-02-2003
			BR 0017050 A 05-11-2002
			CA 2396561 A1 05-07-2001
			CN 1434822 A 06-08-2003
			CZ 20022202 A3 13-11-2002
			DE 19962924 A1 05-07-2001
			EE 200200341 A 15-10-2003
			EP 1261606 A1 04-12-2002
			ES 2237497 T3 01-08-2005
			HR 20020617 A2 31-12-2004
			HU 0203902 A2 28-03-2003
			JP 2003519141 T 17-06-2003
			JP 2005068164 A 17-03-2005
			MA 25646 A1 31-12-2002
			MX PA02006241 A 28-01-2003
			NO 20023043 A 14-08-2002
			NZ 519730 A 25-02-2005
			PL 355665 A1 04-05-2004
			PT 1261606 T 29-07-2005
			SK 9082002 A3 01-04-2003
			TR 200201636 T2 21-10-2002
			TR 200401314 T2 23-08-2004
			UA 73339 C2 15-10-2002
			US 2003153610 A1 14-08-2003
			ZA 200204188 A 27-05-2003
WO 03035133	A	01-05-2003	BR 0213481 A 03-11-2004
			CA 2464290 A1 01-05-2003
			CN 1575189 A 02-02-2005
			DE 10152460 A1 08-05-2003
			EE 200400080 A 16-08-2004
			EP 1439869 A1 28-07-2004
			HR 20040456 A2 30-06-2005
			HU 0401760 A2 28-12-2004
			JP 2005506151 T 03-03-2005
			MA 26341 A1 01-10-2004
			MX PA04003755 A 23-07-2004
			NO 20041984 A 13-05-2004
			NZ 532443 A 25-11-2005
			US 2005064006 A1 24-03-2005
			ZA 200402989 A 20-04-2005

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

A61K9/20 A61K31/5377 A61P7/02

Nach der internationalen Patentsklassifikation (IPC) oder einer der nationalen Klassifikationen und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherche in: internationale Klassifikationsnummern und -bezeichnungen
A61K

Recherche ist aber nicht zum Ausdeutern der gefundenen Veröffentlichungen, sondern nur der recherchierten Gebiete fällig

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

EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit es sich um eine Angabe der in Betracht kommenden Teile	Seite / Anspruchs Nr.
A	NO 01/47919 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT STRAUB, ALEXANDER LAMPE, THOMAS, POHLMAHN,) 5. Juli 2001 (2001-07-05) in der Anmeldung erwähnt Seite 47, Zeile 25 - Seite 48, Zeile 20 Beispiel 44	1-21
A	NO 03/035133 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, PERZBORN, ELISABETH, KALBE, JOCHEN, LEDWOCH,) 1. Mai 2003 (2003-05-01) Anspruch 2	1-21



Weitere Veröffentlichungen sind die Fortsetzung von Feld C zu machen



Siehe Antrag Patentanträge

Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

- A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik nicht, aber doch als besonders bedeutsam anzusehen ist
- E* Ein Dokument, das jenseitig von oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zu bestätigen zu lassen, oder durch die eine Veröffentlichung eines anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (z.B. zugeführt)
- C* Veröffentlichung, die sich auf eine erfindungswichtige Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausgestaltung oder andere Maßnahmen bezieht
- P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem internationalen Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T* Spätere Veröffentlichung, die sich nach internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und in der die Anmeldung nicht kollektiv, sondern nur zum Vorschlag des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Technik angegeben ist

X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungswichtige Tätigkeit beruhend betrachtet werden

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

Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Fabrikantfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. Januar 2006

Abschlussdatum des internationalen Recherchenberichts

02/02/2006

Name und Postanschrift der internationalen Recherchebehörde

Europäisches Patentamt, P.O. Box 5111 München 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2000, Fax (+31-70) 340-2001
Fax (+31-70) 340-2001

Bevollmächtigter Rechtsanwalt

VON EGGELKRAUT S

Im Recherchaedat angeführtes Patentkürzel	Datum der Veröffentlichung	Wegle (n) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0147919	A	05-07-2001	AT 289605 T 15-03-2005
		AU 776126 B2 15-07-2004	
		AU 2841401 A 09-07-2001	
		AU 2004218729 A1 04-11-2004	
		BC 106325 A 28-02-2003	
		BR 0017050 A 05-11-2002	
		CA 2396561 A1 05-07-2001	
		CH 1434822 A 06-08-2003	
		CZ 200222802 A3 13-11-2002	
		DE 19962924 A1 05-07-2001	
		EE 200200341 A 15-10-2003	
		EP 1261606 A1 04-12-2002	
		ES 2237497 T3 01-08-2005	
		HR 20020617 A2 31-12-2004	
		HU 0203902 A2 28-03-2003	
		JP 2003519141 T 17-06-2003	
		JP 2005068164 A 17-03-2005	
		MA 25646 A1 31-12-2002	
		MX PA02006241 A 28-01-2003	
		NO 20023043 A 14-08-2002	
		NZ 519730 A 25-02-2005	
		PL 355665 A1 04-05-2004	
		PT 1261606 T 29-07-2005	
		SK 9092002 A3 01-04-2003	
		TR 200201636 T2 21-10-2002	
		TR 200401314 T2 23-08-2004	
		UA 73339 C2 15-10-2002	
		US 2003153610 A1 14-08-2003	
		ZA 200204188 A 27-05-2003	
WO 03035133	A	01-05-2003	BR 0213481 A 03-11-2004
		CA 2464290 A1 01-05-2003	
		CH 1575189 A 02-02-2005	
		DE 10162460 A1 08-05-2003	
		EE 200400080 A 16-08-2004	
		EP 1439869 A1 28-07-2004	
		HR 20040456 A2 30-06-2005	
		HU 0401760 A2 29-12-2004	
		JP 2005506151 T 03-03-2005	
		MA 26341 A1 01-10-2004	
		MX PA04003755 A 29-07-2004	
		NO 20041984 A 13-05-2004	
		NZ 532443 A 25-11-2005	
		US 2005064006 A1 24-03-2005	
		ZA 200402989 A 20-04-2006	

Folio 44 extracto
→

45
44

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT EDO 76.89 2

REC DE RECIBO DE CASH 06 36, 63
FECHA : MAYO 15 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 08-049473-00000-0000
Pec 2008-08-25 17:38:64 Dep 2020 INVECCIONES
TIT 11 PATENTES Y
Eve:376 FASE NACIONAL
A.1411 PRESENTACION 76.89.45

CONS G RACION

DEPOSITANTE	TIPO PAT	BANCO	PLANTA	LS PAG	FECHA PAG	LS PAG
CARTEL ABCSA JS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	OSC 00110-6	54982575	15/05/2006	47,972,500 00

CONCEPTO

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	3090-01 01 SOL CITUDES	1 "RANITOS DE SC" DE PATENTE DE IN TITC 1	463,000 00 463 000 00

SUN CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____
RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE NO _____

Cob 14033-841-024-8

45



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-049473 -00000-0000
Fec 2008-05-23 17:39:04 Dep. 2020 NUECREACIONES
Trá. 11 PATENTES Y
Ene 376 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folio 46

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL
TRAMITE

PCT

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-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: _____

[Handwritten signature]