

193⁺

CARDENAS & RODRIGUEZ

ABOGADOS

TRADEMARKS AND PATENTS

Carrera 7 No 74 - 56 Oficina 804 - Edificio Corficaldas

Teléfonos (571) 313 17 13 - 313 16 52 - 313 24 14

E-mail cardenaslaw@etb.net.co - Fax (571) 313 17 13

BOGOTÁ D.C., COLOMBIA S.A.

Señores

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-128784- -00003-0000

Fecha 2007-06-08 12 27 42 Dep 2020 NUECREACIONI
Tra 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALI
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios 41

COD.008

Referencia : Respuesta oficio

Expediente : No. 06 128784

Asunto : Solicitud de registro de patente PCT en fase nacional denominada **PARTICULADO QUE COMPRENDE UN COMPUESTO QUE CONTIENE CALCIO Y UN ALCOHOL DE AZUCAR**

Solicitante : NYCOMED PHARMA AS

I. JESUS ABELARDO CARDENAS ALFARO, mayor de edad y vecino de la ciudad de Bogotá D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, abogado con T. P. No. 38.319, obrando como apoderado de la compañía **NYCOMED PHARMA AS**, sociedad domiciliada en Asker, Noruega, atentamente manifiesto a ustedes.

II RESPUESTA REQUERIMIENTO

Por medio del presente escrito que estando dentro del término para hacerlo doy respuesta a su requerimiento contenido en el oficio No. 1923 notificado por fijación en lista el 9 de febrero de 2007, allegando la siguiente información y documentos:

1. Reporte de examen preliminar internacional y sus anexos con su respectiva traducción
2. Documento de cesión debidamente apostillado con su respectiva traducción oficial.
3. Copia autenticada del documento poder debidamente apostillado con su respectiva traducción oficial y en el cual consta la existencia y representación legal de la compañía solicitante.

III PETICION

Como quiera que se ha dado cumplimiento a lo requerido por el Despacho, solicito se admita la solicitud y en consecuencia se publique en la gaceta de la propiedad industrial

De la División, atentamente,

JESUS ABELARDO CARDENAS ALFARO

C.C. No 19.427.257 de Bogotá

T.P.A. No. 38.319

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P11300 PC	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/16	
International application No PCT/DK2005/000338	International filing date (day/month/year) 24.05.2005	Priority date (day/month/year) 24.05.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K9/16 A61K9/20 A61K33/06		
Applicant NYCOMED DANMARK APS et al		
1 This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2 This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of 10 sheets, as follows ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70 16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☒ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box b ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic camera(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4 This report contains indications relating to the following items ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 27 03 2006	Date of completion of this report 20.12 2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office - P B 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel +31 70 340 - 2040 Tx 31 651 epo nl Fax +31 70 340 - 3016	Authorized officer Muller, Sophie Telephone No +31 70 340-2080 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No
PCT/DK2005/000338

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of.
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*

Description, Pages

1-57 as originally filed

Claims, Numbers

1-74 received on 04.05.2006 with letter of 04.05.2006

Drawings, Sheets

1/25-25/25 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*).
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*).
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*).
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*).

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

796⁴

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/DK2005/000338

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-74
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-74
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-74
	No: Claims	

**2 Citations and explanations (Rule 70.7)
see separate sheet**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/DK2005/000338

Re Item I

Basis of the report

The applicant has made the following amendments in independent claim 1:

- introduction of original claim 6 into original claim 1: this amendment is acceptable under Article 34(2)(b) PCT.

- addition of the term "compact" for clarifying that the calcium-containing compound and the sugar alcohol have been subjected to compaction.

Basis on page 3, lines 33-35, on page 6, lines 13-21 as well as in the description in general can only be found for compacts prepared by roller compaction.

Other compaction procedures such as slugging are well known in the art and also lead to the formation of particulate materials having different technical properties than those prepared by roller compaction. Consequently, this amendment does not comply with Article 34(2)(b) PCT.

The replacement of the term "compact" by "compact prepared by roller compaction" in present claim 1 would satisfy the requirements of Article 34(2)(b) PCT.

In order to accelerate the procedure, the rest of the communication is based on the amended claims 1-74 as filed with the letter dated 4 May 2006.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

!

1. Cited Documents

The following documents are referred to in this communication:

D1: WO 98/52541 A (WARNER-LAMBERT COMPANY; EOGA, ANTHONY, B., J;

7986

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/DK2005/000338

- VALIA, KIRTI, H) 26 November 1998 (1998-11-26)
D2: WO 00/28973 A (NYCOMED PHARMA AS; PIENE, JAN, YNGVAR; SCHMIDT, DINA, DOGGER) 25 May 2000 (2000-05-25) cited by the Applicant
D3: US 2003/194440 A1 (LOFROTH JAN-ERIK ET AL) 16 October 2003 (2003-10-16)
D4: FR-A-2 717 387 (HI PHARMTECH) 22 September 1995 (1995-09-22)
D5: US-B1-6 475 510 (PALEPU NAGESWARA R ET AL) 5 November 2002 (2002-11-05)

2. Clarity (Art. 6 PCT)

2.1. "About"

The term "about" used in claims 1,2,5,6,9,11,14,16,21,26-30,37-42,44,49,56-58,61,63-66,74 is vague and indefinite and renders the scope of protection obscure. In order to fulfill the requirements of Article 6 PCT, it should be deleted.

2.2. Lack of essential feature

It is clear from the description on page 3, line 33 - page 4, line 28 that the roller compaction process is essential to the definition of the present invention.

Since independent claim 1 does not contain this feature, it does not meet the requirement following from Article 6 PCT taken in combination with Rule 6.3(b) PCT that any independent claim must contain all the technical features essential to the definition of the invention.

The applicant is therefore requested to specify in independent claim 1 that the compact is prepared by roller compaction.

3. Novelty (Art. 33(2) PCT)

The present application appears to be novel over the prior art because no document of the prior art discloses a particulate material comprising a compact of a calcium-containing compound as active substance and a sugar alcohol having a mean particle size of at the

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/DK2005/000338

most 150 microns (Art. 33(2) PCT).

4. Inventive Step (Art. 33(3) PCT)

D5 is considered as being the closest prior art.

It discloses (see column 3, lines 21-57) a fast dispersing tablet comprising compacted granulates comprising a medicament mixed with an excipient selected from xylitol, mannitol, maltodextrin or sorbitol, or a combination thereof. In particular in example 6, tablets are produced by compressing granules made by roller compaction of a mixture comprising 70% w/w calcium carbonate and 16% w/w xylitol.

Present independent claim 1 differs from D5 in that the sugar alcohol has a mean particle size of at the most 150 microns.

The use of a sugar alcohol having a reduced particle size subjected to a roller compacting process together with a calcium-containing compound has the following surprising technical effects:

- an increased tablet hardness (see Figure 4)
- an acceptable stability, when a decrease of stability would have normally been expected with the decrease in particle size of the sugar alcohol (see example 19).

The objective problem of the application may therefore be regarded as the provision of an improved particulate material formulation comprising a calcium-containing compound and a sugar alcohol prepared by roller compaction, which leads to the formation of tablets having an increased hardness and acceptable stability.

No document of the prior art suggests the use of a sugar alcohol having a reduced particle size in the preparation of a particulate material in order to obtain tablets with increased hardness and acceptable stability.

The application therefore appears to be inventive over the prior art (Article 33(3) PCT).

5. Industrial applicability

Claims 1-74 satisfy the criterion of industrial applicability set forth in Article 33(4) PCT.

200 8

CLAIMS

1. A particulate material comprising a compact of one or more regularly shaped calcium-containing compounds as an active substance and one or more pharmaceutically acceptable sugar alcohols having a micro structure, wherein the one or more sugar alcohols have a mean particle size of at the most about 150 μm such as, e.g., at the most about 110 μm , at the most about 100 μm , at the most about 90 μm , at the most about 80 μm , at the most about 70 μm , at the most about 60 μm , at the most about 50 μm , at the most about 40 μm , at the most about 30 μm , at the most about 20 μm or about 10 μm .
2. A particulate material according to claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable sugar alcohol - when compressed into tablets containing 100% w/w of the sugar alcohol - has a slope of correlation between crushing strength (measured in N) and compression pressure (measured in N) of 7×10^{-3} or more such as, e.g., in a range of from about 10×10^{-3} to about 30×10^{-3} .
3. A particulate material according to claim 1 or 2, wherein the pharmaceutically acceptable sugar alcohol has binding properties.
4. A particulate material according to any of the preceding claims, wherein the one or more calcium-containing compound is in the form of crystals having a specific surface area below $1.5 \text{ m}^2/\text{h}$ such as, e.g., $1.3 \text{ m}^2/\text{h}$ or less, $1.1 \text{ m}^2/\text{h}$ or less, $0.9 \text{ m}^2/\text{h}$ or less, $0.7 \text{ m}^2/\text{h}$ or less.
5. A particulate material according to any of the preceding claims, wherein the concentration of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol in the particulate material is at least about 5% w/w such as, e.g., at least about 10% w/w, at least about 15% w/w or at least about 20% w/w.
6. A particulate material according to any of the preceding claims, wherein the pharmaceutically acceptable sugar alcohol employed has a mean particle size in a range of from about 5 to about 150 μm such as, e.g., from about 5 to about 110 μm or from about 5 to about 80 μm .
7. A particulate material according to any of the preceding claims, wherein the sugar alcohol is sorbitol or isomalt or mixtures thereof.

207 9

2

8. A particulate material according to claim 7, wherein the sugar alcohol is sorbitol.
9. A particulate material according to claim 8, wherein the mean particle size is in a
5 range of from about 25 to about 50 μm such as, e.g., from about 35 to about 45 μm or from about 30 to about 45 μm .
10. A particulate material according to claim 7, wherein the sugar alcohol is isomalt.
- 10 11. A particulate material according to claim 10, wherein the mean particle size is in a range of from about 20 to about 50 μm such as, e.g., from about 25 to about 35 μm or from about 20 to about 35 μm .
12. A particulate material according to any of the preceding claims comprising a sugar
15 alcohol selected from the group consisting of mannitol, xylitol, maltitol, inositol, lactitol, and mixtures thereof.
13. A particulate material according to any of the preceding claims comprising a
mixture of sorbitol and xylitol.
- 20 14. A particulate material according to claim 14, wherein the weight ratio between sorbitol and xylitol is in a range of from about 1:0.1 to about 1:1.5 such as, e.g., about 1:1.
- 25 15. A particulate material according to any of the preceding claims comprising a mixture of isomalt and xylitol.
16. A particulate material according to claim 15, wherein the weight ratio between
isomalt and xylitol is in a range of from about 1:0.1 to about 1:1.5 such as, e.g., about
30 1:1.
17. A particulate material according to any of the preceding claims, wherein the calcium-containing compound is a calcium salt
- 35 18. A particulate material according to any of the preceding claims, wherein the calcium salt is calcium carbonate.

202 10

8

19. A particulate material according to claim 18, wherein calcium carbonate has a shape and a mean particle size corresponding to that of Scoralite 1B or Merck 2064.

5 20. A particulate material according to claim 19, wherein calcium carbonate is Scoralite 1B or Merck 2064.

21. A particulate material according to any of the preceding claims, wherein the content of the calcium-containing compound in the particulate material is in a range of from
10 about 40% to about 100% w/w such as, e.g., from about 45% to about 98% w/w, from about 50% to about 95% w/w, from about 55% to about 90% w/w or at least about 60% w/w, at least about 65% w/w, at least about 70% w/w or at least about 75% w/w

22. A particulate material according to any of the preceding claims, wherein a SEM
15 photo of the particulate material - when compressed into a tablet - shows that a surface of a deformed particle of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol is in close contact with surfaces of the crystals of the one or more calcium-containing compound.

23. A particulate material according to any of the preceding claims further comprising
20 one or more pharmaceutically acceptable excipients or additives, or one or more therapeutically, prophylactically and/or diagnostically active substances

24. A particulate material according to any of the preceding claims further comprising
25 vitamins or minerals such as vitamin D or a vitamin K or Magnesium

25. A particulate material according to any of the preceding claims comprising one or more second calcium-containing compounds selected from the group consisting of calcium citrate, calcium lactate, calcium phosphate including tricalcium phosphate, calcium gluconate, bisglycino calcium, calcium citrate maleate, hydroxyapatite
30 including solvates, and mixtures thereof.

26. A particulate material according to any of the preceding claims that has such a flowability that - when tablets are prepared from the particulate material optionally admixed with at the most 10% w/w such as, e.g. at the most about 7.5% w/w or at the
35 most about 5% w/w of a glidant using a tableting machine operating at at least 300

2034

tablets per min - the mass variation of the tablets obtained fulfils the requirements given in Ph Eur

27. A particulate material according to claim 26, wherein the dwell time during the preparation of the tablets is at the most about 1 sec.

28. A particulate material according to any of the preceding claims containing from about 60 to about 95% w/w of the calcium-containing compound and from about 5 to about 40% w/w of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol, provided that the sum does not exceed 100% w/w.

29. A particulate material according to any of the preceding claims containing from about 60 to about 94% w/w such as, e.g., from about 65% to about 80% w/w of the calcium-containing compound, from about 5 to about 35% w/w such as, e.g., from about 15 to about 30% w/w of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol and from about 1 to about 15% w/w of one or more pharmaceutically acceptable excipients and/or active substances, provided that the sum of ingredients amounts to 100% w/w.

30. A particulate material according to claim 29 containing from about 65% to about 80% w/w such as, e.g., from about 70% to about 75% w/w of the calcium-containing compound and from about 15% to about 25% w/w such as, e.g., from about 20 to about 25% w/w of sorbitol or isomalt or mixtures thereof

31. A solid dosage form comprising a particulate material defined in any of claims 1-30 and, optionally, one or more pharmaceutically acceptable excipients or additives.

32. A solid dosage form according to claim 31 for oral administration

33. A solid dosage form according to claim 31 or 32 in the form of a single unit or a multiple unit dosage form.

34. A solid dosage form according to claim 33 in the form of tablets, capsules, sachets, beads, pellets or the like.

35. A solid dosage form according to claim 34 in the form of tablets.

204 12

5

36. A solid dosage form according to claim 35, wherein the tablets have a shape and dimensions essentially as shown in Figure 24 herein.

5 37. A solid dosage form according to any of claims 31-36 containing an amount of the one or more calcium-containing compounds corresponding to from about 250 to about 1000 mg calcium

10 38. A solid dosage form according to any of claims 31-37, wherein the amount of the one or more calcium-containing compounds corresponds to from about 400 to about 600 mg calcium.

15 39. A solid dosage form according to any of claims 31-38, wherein the total concentration of the one or more calcium-containing compound in the dosage form is in a range of from about 40% to about 99% w/w such as, e.g., from about 45% to about 98% w/w, from about 50% to about 95% w/w, from about 55% to about 90% w/w or at least about 60% w/w, at least about 65% w/w, at least about 70% w/w.

20 40. A solid dosage form according to any of claims 31-39, wherein the total concentration of the particulate material contained in the dosage form is from about 65% to about 100% w/w such as, e.g., from about 70% to about 98% w/w, from about 75% to about 95% w/w, from about 80% to about 95% or from about 85% to about 95% w/w.

25 41. A solid dosage form according to any of claims 31-40 containing from about 60% to about 95% w/w of the calcium-containing compound and from about 5% to about 40% w/w of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol, provided that the sum does not exceed 100% w/w.

30 42. A solid dosage form according to any of claims 31-41 containing from about 60 to about 94% w/w such as, e.g., from about 65% to about 80% w/w of the calcium-containing compound, from about 5 to about 35% w/w such as, e.g., from about 15 to about 30% w/w of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol and from about 1 to about 15% w/w of one or more pharmaceutically acceptable excipients and/or active substances, provided that the sum of ingredients amounts to 100% w/w.

35

205 13

6

43. A solid dosage form according to any of claims 31-42, wherein a SEM photo of a fractured surface of the solid dosage form shows that a surface of a deformed particle of sugar alcohol is in close contact with surfaces of the crystals of the one or more calcium-containing compound.

5

44. A solid dosage form according to any of claims 31-43 in the form of tablets, wherein the crushing strength of the tablets when stored in open petri dishes at 25 °C and 60% RH at the most changes 50% such as, e.g. at the most about 40%, at the most about 30%, at the most about 20%, at the most about 15%, at the most about 10% during a time period that starts 5 days after manufacture and runs during the remaining storage period one month preferable 3 months

10

45. A solid dosage form according to any of claims 31-44 in the form of a chewable, suckable and/or swallowable tablet

15

46. A solid dosage form according to claim 45, which has an acceptable taste with respect to sweetness, flavour and chalkiness when tested by a professional/skilled sensory test panel of at least 6 persons

20

47. A solid dosage form according to any of claims 31-46 comprising a sweetener selected from the group consisting of dextrose, fructose, glycerin, glucose, isomalt, lactitol, lactose, maltitol, maltose, mannitol, sorbitol, sucrose, tagatose, trehalose, xylitol, alitame, aspartame, acesulfam potassium, cyclamic acid, cyclamate salt (e.g. calcium cyclamate, sodium cyclamate), neohesperidine dihydrochalcone, thaumatin, saccharin, saccharin salt (e.g. ammonium saccharin, calcium saccharin, potassium saccharin, sodium saccharin), and mixtures thereof.

25

48. A process for the preparation of a particulate material as defined in any of claims 1-30, the process comprises roller compaction of a composition comprising a regularly shaped calcium-containing compound and one or more pharmaceutically acceptable sugar alcohols having a micro structure.

30

49. A process according to claim 48, wherein the pharmaceutically acceptable sugar alcohol - when compressed into tablets containing 100% w/w of the sugar alcohol - has a slope of correlation between crushing strength (measured in N) and compression

35

20644

✓
pressure (measured in N) of 7×10^{-3} or more such as, e.g., in a range of from about 10×10^{-3} to about 30×10^{-3} .

50 A process according to claim 48 or 49, wherein the pharmaceutically acceptable
5 sugar alcohol has binding properties.

51. A process according to any of claims 48-50, wherein the one or more calcium-
containing compound is in the form of crystals having a rounded or a cubic shape.

10 52. A process according to any of claims 48-51, wherein the calcium-containing
compound is a calcium salt.

53. A process according to any of claims 48-52, wherein the calcium salt is calcium
carbonate.

15 54. A process according to claim 53, wherein calcium carbonate has a shape and a
mean particle size corresponding to that of Scoralite 1B or Merck 2064.

55 A process according to claim 54, wherein calcium carbonate is Scoralite 1B or
20 Merck 2064.

56. A process according to any of claims 48-55, wherein the concentration of the
pharmaceutically acceptable sugar alcohol in composition that is subject to roller
compaction is at least about 5% w/w such as, e.g., at least about 10% w/w, at least
25 about 15% w/w or at least about 20% w/w.

57. A process according to any of claims 48-56, wherein the pharmaceutically
acceptable sugar alcohol employed has a mean particle size of at the most about 150
 μm such as, e.g., at the most about 110 μm , at the most about 100 μm , at the most
30 about 90 μm , at the most about 80 μm , at the most about 70 μm , at the most about 60
 μm , at the most about 50 μm such as, e.g. about 40 μm .

58. A process according to any of claims 48-57, wherein the pharmaceutically
acceptable sugar alcohol employed has a mean particle size in a range of from about 5
35 to about 150 μm such as, e.g., from about 5 to about 110 μm or from about 5 to about
80 μm .

207 15

8

59 A process according to any of claims 48-58, wherein the sugar alcohol is sorbitol or isomalt or mixtures thereof.

5 60 A process according to claim 59, wherein the sugar alcohol is sorbitol

61. A process according to claim 60, wherein the mean particle size of sorbitol is in a range of from about 25 to about 50 μm such as, e.g., from about 35 to about 45 μm .

10 62 A process according to claim 59, wherein the sugar alcohol is isomalt.

63. A process according to claim 62, wherein the mean particle size of isomalt is in a range of from about 20 to about 50 μm such as, e.g., from about 25 to about 35 μm .

15 64. A process according to any of claims 48-63, wherein the composition that is subjected to roller compaction contains from about 60 to about 95% w/w of the calcium-containing compound and from about 5 to about 40% w/w of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol, provided that the sum does not exceed 100% w/w.

20

65. A process according to any of claims 48-64, wherein the composition that is roller compacted contains from about 60 to about 94% w/w such as, e.g., from about 65% to about 80% w/w of the calcium-containing compound, from about 5 to about 35% w/w such as, e.g., from about 15 to about 30% w/w of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol and from about 1 to about 15% w/w of one or more pharmaceutically acceptable excipients and/or active substances, provided that the sum of ingredients amounts to 100% w/w.

25

66. A process according to claim 65, wherein the composition contains from about 65% to about 80% w/w such as, e.g., from about 70% to about 75% w/w of the calcium-containing compound and from about 15% to about 25% w/w such as, e.g., from about 20 to about 25% w/w of sorbitol or isomalt or mixtures thereof.

30

67. A process according to any of claims 48-66, wherein the pharmaceutically acceptable sugar alcohol employed is lump broken before admixing it with the calcium-containing compound.

35

208 16

9

68. A process according to any of claims 48-67 further comprising a step of admixing to the composition that has been subjected to roller compaction one or more pharmaceutically acceptable excipients or additive and/or one or more active substance.

69. A process according to any of claims 48-68 further comprising a step of shaping the particulate material obtained into a solid dosage form.

70. A process according to claim 69, wherein the solid dosage form is as defined in any of claims 31-47

71. A process for preparing a tablet comprising a calcium-containing compound, the process comprises

- i) preparing a particulate material as defined in any of claims 1-30 or 48-70,
- ii) optionally admixing one or more pharmaceutically acceptable excipients or additive and/or one or more active substances, and
- iii) compressing the material into tablets.

72. A process according to claim 71, wherein the compression in step iii) is performed at a compression force that is adjusted with respect to the diameter and the desired height of the tablet so that the compression force applied is at the most about 80 kN such as, e.g., at the most about 70 kN, at the most 60 kN, at the most 50 kN, at the most about 40 kN, at the most about 30 kN or at the most about 20 kN when tablets having a diameter of about 16 mm and a resulting height of at the most about 10 mm such as, e.g., about 9 mm, about 8 mm or about 7 mm are obtained

73. A process according to claims 71 or 72 for the preparation of a tablet comprising

- i) calcium carbonate
- ii) sorbitol and/or isomalt,
- iii) a vitamin D, and
- iv) optionally one or more pharmaceutically acceptable excipients.

74. A process according to claim 73, wherein the tablet comprises

- i) from about 50% to about 90% w/w of calcium carbonate,
- ii) from about 5 to about 30% w/w of sorbitol and/or isomalt,

209 17

10

iii) from about 0.01 to about 1% w/w of a vitamin D, and

iv) optionally one or more pharmaceutically acceptable excipients

with the proviso that the total amount of ingredients corresponds to about 100% w/w.

270 18

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES
P C T
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE LA PATENTABILIDAD
 (capítulo II del Tratado de cooperación en materia de patentes)

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia de registro del Solicitante o del Agente P11302 PC	PARA TOMAR ACCIÓN ADICIONAL Véase la Notificación de la Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No PCT/DK2005/000338	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 24 05 2005	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 24 05 2004
Clasificación de Patente Internacional (CIP) o Clasificación nacional y CIP INV A61K9/16 A61K9/20 A61K33/06		
Solicitante NYCOMED DANMARK APS et al		
1 Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Examen Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante de acuerdo con el Artículo 36 2 Este reporte consiste de <u>6</u> hojas, incluyendo esta carátula 3 Este reporte también está acompañado por ANEXOS, que comprenden a ☒ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de 10 hojas, como sigue ☐ hojas a la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido enmendados y son la base de este reporte, y/o las hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70 16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas) ☒ hojas que sustituyan las primeras hojas, pero los cuales esta Autoridad considera contienen una enmienda que va más allá de la descripción en la solicitud internacional como se presentó, como es indicado en el inciso 4 de la casilla No 1 y la Casilla Suplementaria b ☐ (enviada a la Oficina Internacional únicamente) un total de (indicar tipo y número de portadores electrónicos) _____, que contiene un lista de secuencias y/o las tablas relacionadas a éstas, en una forma legible en computadora únicamente, como es indicado en la Casilla Suplementaria con relación al Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas)		
4 Este reporte contiene las indicaciones que están relacionadas con los siguientes incisos ☒ Casilla No I Base del reporte ☐ Casilla No II Prioridad ☐ Casilla No III Ningún establecimiento del reporte con respecto a la novedad, actividad inventiva, o aplicabilidad Industrial ☐ Casilla No IV Carencia de unidad de la invención ☒ Casilla No V Declaración razonada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, actividad inventiva o Aplicabilidad industrial, las citas y explicaciones que apoyan tal declaración ☐ Casilla No VI Ciertos documentos citados ☐ Casilla No VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☒ Casilla No VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la solicitud 27 03 2006	Fecha en la que se completa este reporte 20 12 2006	
Nombre y dirección postal de la administración encargada del examen preliminar internacional Oficina Europea de Patentes – P.B.5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk – Pays Bas Tel +31 70 340 -2040 Tx, 31 651 epo nl Tel +31 70 340 - 3016	Oficial Autorizado Muller, Sophie No de teléfono +31 70 340-2080	

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.

SOBRE LA PATENTABILIDAD**PCT/DK2005/000338****Casilla No. I. Base del reporte**

1. Con respecto al idioma, este reporte está basado en

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó
- ☐ Este reporte está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma, que es el idioma de una traducción proporcionada para fines de:
- ☐ búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (bajo las Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional, este reporte está basado en *(hojas de reemplazo que han sido proporcionadas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14, son denominadas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte)*:

Descripción, páginas

1-57 como se depositó originalmente

Reivindicaciones, Nos.

1-74 recibida el 04.05.2006 con carta de 04.05.2006

Dibujos, Hojas.

1/25-25/25 como se presentó originalmente

- ☐ un listado de secuencias y/o cualesquiera tablas relacionadas - ver Casilla Suplementaria Relacionada a Listado de Secuencias.

3. ☐ Las enmiendas han dado como resultado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figs.
- ☐ cualquier tabla(s) relacionada(s) al listado de secuencias (especificar)

4. ☐ Este reporte ha sido redactado como si (algunas de) las enmiendas anexadas a este reporte y listadas en seguida no hubieran sido realizadas, ya que éstas han sido consideradas como más allá de la descripción como se presentó, como se indica en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figs.
- ☐ cualquier tabla(s) relacionada(s) al listado de secuencias (especificar)

* Si el inciso 4 aplica, algunas o todas esas hojas pueden ser marcadas "sustituidas"

242 20

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.

SOBRE LA PATENTABILIDAD

PCT/DK2005/000338

Casilla No. V. Declaración motivada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, actividad inventiva o posibilidad de aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración

1. DECLARACIÓN

NOVEDAD (N)

Sí: Reivindicaciones 1-74
No: Reivindicaciones

ACTIVIDAD INVENTIVA (IS)

Sí: Reivindicaciones 1-74
No: Reivindicaciones

APLICACIÓN INDUSTRIAL (IA)

Sí: Reivindicaciones 1-74
No: Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada

**INFORME PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJAS SEPARADAS)**

Solicitud Internacional No.

PCT/ DK2005/ 000338

Referencia Item 1

Base del informe

El solicitante ha realizado las siguientes enmiendas, en la reivindicación 1 independiente.

- Introducción de la reivindicación original 6 en la reivindicación original 1: Esta enmienda es aceptable de acuerdo con el artículo 34 (2)(b) PCT.
- Adición del termino "compacto" para aclarar que el compuesto que contiene calcio y el alcohol de azúcar han sido sometidos a compactación.

Con base en la pagina 3, renglones 33-35, en la pagina 6, renglones 13-21 y en la descripción en general, solo se puede encontrar para compactos preparados mediante compactación con rodillo.

Otros procedimientos de compactación como golpeado fuerte, también conocidos en el arte y que también conducen a la formación de material particulado que tiene diferentes propiedades técnicas, que las preparadas mediante compactación de rodillo. En consecuencia, esta enmienda no cumple el artículo 34 (2)(b) PCT

El reemplazo del termino "compacto" por "compacto preparado mediante compactación de rodillo" en la presente reivindicación 1, satisfaría los requisitos del artículo 34(2)(b) PCT. Con el fin de agilizar el procedimiento, el resto de la comunicación se basa en las reivindicaciones 1-74 enmendadas como se presentaron con la carta de fecha 4 de Mayo de 2006.

Referencia item 5

Declaración sustentada con respecto de la novedad, paso de la inventiva y aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan esta afirmación.

1. Documentos Citados

Los siguientes documentos se refieren a esta comunicación:

- D1: WO 98/52541 A (WARNER- LAMBERT COMPANY; EOGA, ANTHONY, B.,J, VALIA, KIRTI, H) 26 de Noviembre de 1998 (1998-11-26).
- D2: WO 00/28973 A (NYCOMED PHARMA AS; PIENE, JAN, YNGVAR;SCHMIDT, DINA, DOGGER) 25 de Mayo de 2000 (2000-05-25) Citado por el solicitante.
- D3: FR 2003-194440 (LOFROTH JAN-ERIK ET AL) 16 de Octubre de 2003 (2003-10-16).
- D4: FR-A-2 717 387 (HI PHARMTECH) 22 de Septiembre de 1995 (1195-09-22).
- D5: US-B1-6 475 510 (PALEPU NAGESWARA R AT AL) 5 De Noviembre de 2002 (2002-11-05).

2. Claridad (Art. 6 PCT)

2.1 "A cerca de"

El termino "a cerca de", utilizado en las reivindicaciones 1,2,5,6,9,11,14,16,21,26-30,37-42,44,49,56-58,61,63-66,74 es vago e indefinido y hace oscuro el alcance de la protección. Con el fin de cumplir los requisitos del artículo 6 PCT, se debe suprimir.

2.2 Falta de característica esencial

Es claro con base de la descripción de la pagina 3, renglón 33- pagina 4, renglón 28 que el proceso de compactación con rodillo es esencial para la definición de la presente invención.

Como la reivindicación 1 independiente no contiene esta característica, no cumple el requisito de acuerdo con el Artículo 6 PCT, tomado en combinación con la norma 6.3 (b) PCT, que cualquier reivindicación independiente debe contener todas las características técnicas esenciales a la definición de la invención.

El solicitante, por tanto, debe especificar en la reivindicación independiente 1, que el compacto se prepara con compactación de rodillo.

3. Novedad (Art. 33 (2) PCT)

La presente aplicación parece ser nueva sobre el primer arte, porque ningún documento del arte anterior revela un material particulado que comprenda un compacto de un compuesto que contiene calcio como sustancia activa y alcohol de azúcar que tenga un tamaño promedio de partícula de a lo sumo 150 micra (Art 33(2) PCT)

4. Paso de Inventiva (Art. 33(3) PCT)

D5 es considerado como el mas cercano al arte anterior

Revela (ver columna 3, renglones 21-57) una tableta de dispersión rápida que comprende granulados compactados, que contienen un medicamento mezclado con un excipiente seleccionado de xilitol, manitol, maltodextrina o sorbitol, o una combinación de los mismos. En particular, en el ejemplo 6, las tabletas son producidas por compresión de gránulos hechos por compactación de rodillo de una mezcla que comprende 70 % w/w carbonato de calcio y 16% w/w xilitol

La reivindicación 1 independiente presenta, difiere de D5 en que el alcohol de azúcar tiene un tamaño promedio de partículas de a los sumo 150 micras.

El uso de un alcohol de azúcar que tiene un tamaño de partículas reducido, se sometió a un proceso de compactación con rodillo junto con un compuesto que contiene calcio., tiene los siguientes sorprendente efectos técnicos:

- el incremento de la dureza de la tableta (ver figura 4)
- una estabilidad aceptable, cuando una disminución de la estabilidad se hubiera esperado normalmente con la disminución del tamaño de las partículas del alcohol de azúcar (ver ejemplo 19)

El problema objetivo de la aplicación por tanto podrá considerarse como la provisión de una formulación mejorada del material particulado que comprende un compuesto que contiene calcio y un alcohol de azúcar preparado, mediante compactación con rodillo, que conduce a la formulación de tabletas que tiene un aumento de la dureza y estabilidad aceptable

Ningún documento del arte anterior sugiere el uso de un alcohol de azúcar que tenga un tamaño reducido de partículas en la preparación de una material particulado para obtener tabletas con aumentos de la dureza y la estabilidad aceptables. La solicitud, por tanto, parece ser inventiva sobre el arte anterior (Artículo 33(3) PCT)

5. Aplicabilidad Industrial

Las reivindicaciones 1- 74 cumplen el criterio de aplicabilidad industrial estipulado en el artículo 33(4) PCT.

REIVINDICACIONES

1. Un material particulado que comprende una compactación de uno ó más compuestos que contienen calcio, regularmente conformados, como una sustancia activa y uno o más alcoholes de azúcar farmacéuticamente aceptables que tienen una microestructura, caracterizado porque uno o más alcoholes de azúcar tiene un tamaño de partícula medio de a lo más aproximadamente 150 μm , tal como por ejemplo, a lo más aproximadamente 110 μm , a lo más aproximadamente 100 μm , a lo más aproximadamente 90 μm , a lo más aproximadamente 80 μm , a lo más aproximadamente 70 μm , a lo más aproximadamente 60 μm , a lo más aproximadamente 50 μm , a lo más aproximadamente 40 μm , a lo más aproximadamente 30 μm , a lo más aproximadamente 20 μm , ó aproximadamente 10 μm .
2. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, cuando es comprimido con tabletas que contienen 100% p/p del alcohol de azúcar, tiene una pendiente de correlación entre la resistencia a la trituración (medida en N) y la presión por compresión (medida en N) de 7×10^{-3} o más, tal como por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 10×10^{-3} hasta aproximadamente 30×10^{-3} .
3. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable tiene propiedades de aglutinación.
4. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque uno o más compuestos que contienen calcio están en la forma de cristales que contienen un área superficial específica por debajo de 1.5 m^2 tal como, por ejemplo, 1.3 m^2/h o menos, 1.1 m^2/h o menos, 0.9 m^2/h o menos, 0.7 m^2/h o menos.
5. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la concentración del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable en el material particulado es al menos aproximadamente 5% p/p tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 10% p/p, al menos aproximadamente 15% p/p o al menos aproximadamente 20% p/p.
6. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, empleado tiene un tamaño de partícula medio en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 150 μm , tal como por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 110 μm , o de aproximadamente 5 a aproximadamente 80 μm .
7. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el alcohol de azúcar es sorbitol o isomaltita o mezclas de los mismos.
8. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque el alcohol de azúcar es sorbitol.
9. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque el tamaño de partícula medio está en un intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 μm , tal como por ejemplo, de aproximadamente 35 a aproximadamente 45 μm ó de aproximadamente 30 a aproximadamente 45 μm .
10. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque el alcohol de azúcar es isomaltita.
11. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque el tamaño de partícula medio está en un intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 μm , tal como, por ejemplo, de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 μm ó de aproximadamente 20 a aproximadamente 35 μm .

12. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende un alcohol de azúcar seleccionado del grupo que consiste de manitol, xilitol, maltitol, inositol, lactitol, y mezclas de los mismos.
13. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende una mezcla de sorbitol y xilitol.
14. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque la proporción en peso entre el sorbitol y el xilitol está en un intervalo de aproximadamente 1:0.1 a aproximadamente 1:1.5 tal como, por ejemplo, aproximadamente 1:1.
15. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende una mezcla de isomaltita y xilitol.
16. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque la proporción en peso entre la isomaltita y el xilitol están en un intervalo de aproximadamente 1:0.1 a aproximadamente 1:1.5 tal como, por ejemplo, aproximadamente 1:1.
17. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el compuesto contiene calcio es una sal de calcio.
18. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la sal de calcio es carbonato de calcio.
19. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque el carbonato de calcio tiene una forma y un tamaño de partícula medio correspondiente a aquel de Scoralite 1B o Merck 2064.
20. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque el carbonato de calcio es Scoralite 1B o Merck 2064.
21. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el contenido del compuesto que contiene calcio en el material particulado está en un intervalo de aproximadamente 40% a aproximadamente 100% p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente 45% a aproximadamente 98% p/p, de aproximadamente 50% a aproximadamente 95% p/p, de aproximadamente 55% a aproximadamente 90% p/p o al menos aproximadamente 60% p/p, al menos aproximadamente 65% p/p, al menos aproximadamente 70% p/p o al menos aproximadamente 75% p/p.
22. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque una foto SEM de material particulado – cuando es comprimido en una tableta – muestra que una superficie de una partícula deformada del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable está en estrecho contacto con las superficies de los cristales de uno o más compuestos que contienen calcio.
23. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende además uno o más excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables o una o más sustancias terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activas.
24. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende además vitaminas o minerales tales como vitamina D o una vitamina K o magnesio.
25. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende uno o más segundos compuestos que contienen calcio, seleccionado del grupo que consiste de citrato de calcio, lactato de calcio, fosfato de calcio incluyendo fosfato tricálcico, gluconato de calcio, bisglicinato de calcio, citrato-maleato de calcio, hidroxipatita, incluyendo solvatos, y mezclas de los mismos.

217-25

26. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque tiene una capacidad de flujo tal que – cuando las tabletas son preparadas a partir del material particulado opcionalmente mezclado con a lo más 10% p/p, tal como, por ejemplo, a lo más aproximadamente 7.5% p/p o a lo más aproximadamente 5% p/p de un deslizante utilizando una máquina tableteadora que opera al menos a 300 tabletas por minuto – la aparición en masa de las tabletas obtenidas cumple los requerimientos dados en la Pharmacopea Europea

27. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque el tiempo de residencia durante la preparación de las tabletas es a lo más de 1 segundo.

28. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque contiene de aproximadamente 60 a aproximadamente 95% p/p del compuesto que contiene calcio y de aproximadamente 5 a aproximadamente 40% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, con la condición de que la suma no exceda 100% p/p

29. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque contiene de aproximadamente 60 a aproximadamente 94% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 65% a aproximadamente 80% p/p de compuesto que contiene calcio, de aproximadamente 5 a aproximadamente 35% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 15 a aproximadamente 30% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable y de aproximadamente 1 a aproximadamente 15% p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o sustancias activas, con la condición de que la suma de los ingredientes llegue al 100% p/p.

30. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado porque contiene de aproximadamente 65% a aproximadamente 80% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 70% a aproximadamente 75% p/p del compuesto que contiene calcio y de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25% p/p de sorbitol o isomaltita o mezclas de los mismos.

31. Una forma de dosis sólida, caracterizada porque comprende un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 y opcionalmente uno o más excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables.

32. Una forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada porque es para la administración oral.

33. Una forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 31 ó 32, caracterizada porque está en la forma de una dosis unitaria o una forma de dosis unitaria múltiple

34. Una forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 33, caracterizada porque está en la forma de tabletas, cápsulas, sacos, esferas, pellas o similares.

35. Una forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 34, caracterizada porque está en la forma de tabletas.

36. Una forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 35, caracterizada porque las tabletas tienen una forma y dimensiones esencialmente como se muestra en la figura 24 de la presente.

37. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-36, caracterizada porque contiene de uno o más compuestos que contienen calcio, correspondiente a aproximadamente 250 hasta aproximadamente 1000 mg de calcio.

38. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-37, caracterizada porque la cantidad de uno o más compuestos que contienen calcio corresponde a aproximadamente 400 hasta aproximadamente 600 mg de calcio

39. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-38, caracterizada porque la concentración total de uno o más compuestos que contienen calcio en la forma de dosis que está en un intervalo de aproximadamente 40% a aproximadamente 99% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 45% a aproximadamente 98% p/p, de aproximadamente 50% a aproximadamente 95% p/p, de aproximadamente 55% a aproximadamente 90% p/p o al menos aproximadamente 60% p/p, a al menos 65% p/p, al menos aproximadamente 70% p/p.

40. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-39, caracterizada porque la concentración total del material particulado contenido en la forma de dosis es de aproximadamente 65% a aproximadamente 100% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 70% a aproximadamente 98% p/p, de aproximadamente 75% a aproximadamente 95% p/p, de aproximadamente 80% a aproximadamente 95%, o de aproximadamente 85% a aproximadamente 95% p/p.

41. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-40, caracterizada porque contiene aproximadamente 60 a aproximadamente 95% p/p del compuesto que contiene calcio y de aproximadamente 5 a aproximadamente 40% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, con la condición de que la suma no exceda 100% p/p.

42. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-41, caracterizada porque contiene de aproximadamente 60 a aproximadamente 94% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 65% a aproximadamente 80% p/p de compuesto que contiene calcio, de aproximadamente 5 a aproximadamente 35% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 15 a aproximadamente 30% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable y de aproximadamente 1 a aproximadamente 15% p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o sustancias activas, con la condición de que la suma de los ingredientes llegue al 100% p/p

43. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-42, caracterizada porque una foto SEM de una superficie fracturada de la forma de la dosis sólida muestra que una superficie de una partícula deformada del alcohol de azúcar está en estrecho contacto con la superficie del cristal de uno o más compuestos que contienen calcio.

44. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-43, caracterizada porque la resistencia a la trituración de las tabletas, cuando son almacenadas en cajas de petri abiertas a 25°C y 60% de humedad relativa, cambia a lo más 50%, tal como, por ejemplo, a lo más aproximadamente 40%, a lo más aproximadamente 30%, a lo más aproximadamente 20%, a lo más aproximadamente 15%, a lo más aproximadamente 10% durante un periodo de tiempo que inicia 5 días después de la fabricación y corre durante el periodo de almacenamiento restante un mes, preferentemente 3 meses.

45. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-44, caracterizada porque está en la forma de una tableta masticable, chupable y/o tragable.

46. Una forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada porque tiene un sabor aceptable con respecto a la dulzura, sabor y sensación de yeso, cuando es probada por un panel de prueba sensorial profesional/experto de al menos 6 personas.

47. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-46, caracterizada porque comprende edulcorante seleccionado del grupo que consiste de dextrosa, fructosa, glicena, glucosa, isomalt, lactitol, lactosa, maltitol, maltosa, manitol, sorbitol, sucrosa, tagatosa, trehalosa, xilitol, alitame, aspartame, acesulfam potásico, ácido ciclámico, sal de ciclamato (por ejemplo, ciclamato de calcio, ciclamato de sodio), neohesperidina dihidrochalcona, taumatina, sacarina, sal de sacarina (por ejemplo, sacarina de amonio, sacarina de calcio, sacarina de potasio, sacarina de sodio) y mezclas de los mismos.

48. Un proceso para la preparación de un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, caracterizado porque comprende la compactación por rodillo de

una composición que comprende un compuesto que contiene calcio de forma regular, y uno o más alcoholes de azúcar farmacéuticamente aceptables que tienen una microestructura.

49. Un proceso de conformidad con la reivindicación 48, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, cuando es comprimido con tabletas que contienen 100% p/p del alcohol de azúcar, tiene una pendiente de correlación entre la resistencia a la trituración (medida en N) y la presión por compresión (medida en N) de 7×10^{-3} o más, tal como por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 10×10^{-3} hasta aproximadamente 30×10^{-3} .

50. Un proceso de conformidad con la reivindicación 48 ó 49, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable tiene propiedades aglutinantes.

51. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-50, caracterizado porque uno o más compuestos que contienen calcio están en la forma de cristales que tienen una forma redondeada o cúbica.

52. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-51, caracterizado porque el compuesto que contiene calcio es una sal de calcio.

53. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-52, caracterizado porque la sal de calcio es carbonato de calcio.

54. Un proceso de conformidad con la reivindicación 53, caracterizado porque el carbonato de calcio tiene una forma y un tamaño de partícula medio correspondiente a aquel de Scoralite 1B o Merck 2064.

55. Un proceso de conformidad con la reivindicación 54, caracterizado porque el carbonato de calcio es Scoralite 1B o Merck 2064.

56. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-55, caracterizado porque la concentración del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable en la composición que es sometida a compactación por rodillo, es al menos de aproximadamente 5% p/p tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 10% p/p, al menos aproximadamente 15% p/p o al menos aproximadamente 20% p/p.

57. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-56, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable empleado tiene un tamaño de partícula medio de a lo más aproximadamente $150 \mu\text{m}$ tal como, por ejemplo, a lo más $110 \mu\text{m}$, a lo más aproximadamente $100 \mu\text{m}$, a lo más aproximadamente $90 \mu\text{m}$, a lo más aproximadamente $80 \mu\text{m}$, a lo más aproximadamente $70 \mu\text{m}$, a lo más aproximadamente $60 \mu\text{m}$, a lo más aproximadamente $50 \mu\text{m}$, tal como, por ejemplo, aproximadamente $40 \mu\text{m}$.

58. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-57, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, empleado tiene un tamaño de partícula medio en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente $150 \mu\text{m}$ tal como, por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente $110 \mu\text{m}$ o de aproximadamente 5 a aproximadamente $80 \mu\text{m}$.

59. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-58, caracterizado porque el alcohol de azúcar es sorbitol o isomaltita o mezclas de los mismos.

60. Un proceso de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado porque el alcohol de azúcar es sorbitol.

61. Un proceso de conformidad con la reivindicación 60, caracterizado porque el tamaño de partícula medio del sorbitol está en un intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente $50 \mu\text{m}$, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 35 a aproximadamente $45 \mu\text{m}$.

62. Un proceso de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado porque el alcohol de azúcar es isomaltita.

63. Un proceso de conformidad con la reivindicación 62, caracterizado porque el tamaño de partícula medio de la isomaltosa está en un intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 μm , tal como, por ejemplo, de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 μm .

64. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-63, caracterizado porque la composición que es sometida a compactación por rodillo contiene aproximadamente 60 a aproximadamente 95% p/p del compuesto que contiene calcio y de aproximadamente 5 a aproximadamente 40% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, con la condición de que la suma no exceda 100% p/p.

65. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-64, caracterizado porque la composición que es compactada por rodillo contiene de aproximadamente 60 a aproximadamente 94% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 65% a aproximadamente 80% p/p de compuesto que contiene calcio, de aproximadamente 5 a aproximadamente 35% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 15 a aproximadamente 30% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable y de aproximadamente 1 a aproximadamente 15% p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o sustancias activas, con la condición de que la suma de los ingredientes llegue al 100% p/p.

66. Un proceso de conformidad con la reivindicación 65, caracterizado porque la composición contiene de aproximadamente 65% a aproximadamente 80% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 70% a aproximadamente 75% p/p del compuesto que contiene calcio y de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25% p/p de sorbitol o isomaltosa o mezclas de los mismos.

67. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-66, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable empleado es desaglomerado antes de mezclarlo con el compuesto que contiene de calcio

68. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-67, caracterizado porque comprende además un paso de mezclar a la composición que ha sido sometida a compactación por rodillo, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables o aditivos y/o una o más sustancias activas.

69. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-68, caracterizado además porque comprende un paso de conformar el material particulado obtenido en una forma de dosis sólida

70. Un proceso de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado porque la forma de dosis sólida es como se define de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-47.

71. Un proceso para preparar una tableta que comprende un compuesto que contiene calcio, caracterizado porque comprende:

- i) preparar un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 ó 48-70,
- ii) mezclar opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o un aditivo y/o una o más sustancias activas, y
- iii) comprimir el material en tabletas.

72. Un proceso de conformidad con la reivindicación 71, caracterizado porque la compresión en el paso iii) es realizada a una fuerza de compresión que es ajustada con respecto al diámetro y la altura deseada de la tableta, de modo que la fuerza de compresión aplicada es a lo más de aproximadamente 80 kN tal como, por ejemplo, a lo más aproximadamente 70 kN, a lo más aproximadamente 60 kN, a lo más aproximadamente 50 kN, a lo más aproximadamente 40 kN, a lo más aproximadamente 30 kN, a lo más aproximadamente 20 kN cuando las tabletas que tienen un diámetro de aproximadamente 16 mm y una altura

resultante de a lo más aproximadamente 10 mm, tales como, aproximadamente 9 mm, aproximadamente 8 mm o aproximadamente 7 mm, son obtenidas.

73 Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 71 ó 72, caracterizado porque es para la preparación de una tableta que comprende

- i) carbonato de calcio,
- ii) sorbitol y/o isomaltá,
- iii) una vitamina D, y
- iv) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

74. Un proceso de conformidad con la reivindicación 73, caracterizado porque la tableta comprende

- i) de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% de carbonato de calcio,
- ii) de aproximadamente 5 a aproximadamente 30% p/p de sorbitol y/o isomaltá,
- iii) de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 1% p/p de una vitamina D, y
- iv) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables,

con la condición de que la cantidad total de los ingredientes corresponda a aproximadamente a 100% p/p



P43/01 CO 30
222

ASSIGNMENT

We, the undersigned,

Jacob Mathiesen
Rørholmsgade 23
DK-9500 Hobro
DENMARK

Peder Mohr Olsen
Lindevej 5
DK-4970 Kirke Hyllinge
DENMARK

Carsten Martini Nielsen
Vandtårnsvej 20
DK-2860 Søborg
DENMARK

Poul Egon Bertelsen
Joensuuvej 120
Himmelev
DK-4000 Roskilde
DENMARK

(hereinafter referred to as the Assignors)

Grundofg. 227015 02 0000.0003 14.03.2007 RA
60000-00270/2007 300,00 K

hereby confirm that in consideration of the sum of one dollar and other good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, we have assigned all our rights, title and interest in and to the invention entitled

"Particulate comprising a calcium-containing compound and a sugar alcohol"

for which a Colombian patent application was filed on 22 December 2006 under No. 06 128784 based on PCT/DK2005/000338 claiming priority from Danish patent application No. PA 2004 00813 filed on 24 May 2004 to

Nycomed Pharma AS
Drammensveien 852
NO-1385 Asker
Norway

Grundofg. 346700 04 0000.0017 16.03.2007 RA
60100-00242/2007 300,00 K

a limited company existing under the laws of Norway (hereinafter referred to as the Assignee).

This Assignment covers all countries of the world and the Assignee is hereby entitled to file applications in any country at its discretion and to abstain from seeking patent protection in any and all countries, if it so desires.

This Assignment also includes the Assignee's right to claim priority under the Paris Convention or any other multilateral or bilateral treaties.

The Assignors hereby agree to execute any additional assignments and other documents required in connection with the prosecution of the patent applications as well as to perform any additional acts necessary to enable the Assignee or its successors, legal representatives and assigns, to enjoy the full rights of this assignment, including applying for a patent for the invention in the United States of America, and assigning the U S patent application and any patent or patents issuing thereon to the said Assignee or its successors, legal representatives and assigns.

Grundofg. 347058 04 0000.0017 19.03.2007 RA
60100-00245/2007 300,00 K

Place and date:

Randers, 14.03.2007

Assignors:

Jacob Mathiesen

Roskilde, 16.03.2007

Carsten Martini Nielsen

Roskilde 19.03.2007

Peder Mohr Olsen

Roskilde 19.03.2007

Poul Egon Bertelsen

Place and date

ÅKER 29.03.2007

Assignee:
Name and capacity

Per S. Thoresen

Managing Director



This is to certify that **Jacob Mathiesen** today in my presence at the Notarial Office approved and signed the above document. No conspicuous corrections or addenda were found in the document.

Jacob Mathiesen has proved his identity by showing VISA-card and tourist health insurance certificate.

The Court in Randers, 14.03.2007.

Birgit S. Riishuus
Birgit S. Riishuus
Notary Public



This is to certify that Carsten Martine Nielsen today in my presence at the Notarial Office approved and signed the above document. No conspicuous corrections or addenda were found in the document in addition to those marked by my signature.



Carsten Martine Nielsen has proved his identity by showing passport.

The Court in Roskilde, 16. marts 2007

Annette Soelberg
Annette Soelberg
Notary Public



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Danmark
Country: Denmark
Dette offentlige dokument / This public document
2. er underskrevet af / has been signed by
Birgit Schibman Rishuus
3. i egenskab af / acting in the capacity of
Notar / Notary Public
4. er forsynet med segl/stempel af / bears the seal/stamp of
Randers Ret skreds / Randers County Court

Attesteret / Certified

5. i København
at Copenhagen
6. den 21. marts 2007
the 21 marts 2007
7. af Udenrigsministeriet
by the Ministry of Foreign Affairs of Denmark
8. Nr. / N° DNK-00010096
9. Segl/stempel / Seal/stamp:
10. Underskrift / Signature:

Oda Jensen
Oda Jensen



This is to certify that Peder Mohr Olsen and Poul Egon Bertelsen today in my presence at the Notarial Office approved and signed the above document. No conspicuous corrections or addenda were found in the document.



Peder Mohr Olsen have proved their identities by showing passport.
Poul Egon Bertelsen have proved their identities by showing driving licence.

The Court in , Roskilde 19. marts 2007


Annette Soelberg
Notary Public

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Danmark
Country: Denmark
Dette offentlige dokument / This public document
2. er underskrevet af / has been signed by
Annette Soelberg
3. i egenskab af / acting in the capacity of
Notar / Notary Public
4. er forsynet med segl/stempel af / bears the seal/stamp of
Roskilde Retskreds / Roskilde County Court

Attesteret / Certified

5. i København
at Copenhagen
6. den 21. marts 2007
the 21 marts 2007
7. af Udenrigsministeriet
by the Ministry of Foreign Affairs of Denmark
8. Nr. / N° DNK-00010097
9. Segl/stempel / Seal/stamp:
10. Underskrift / Signature:

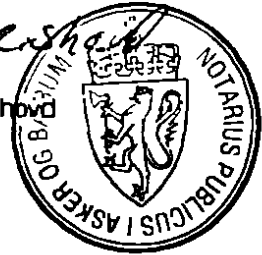
Oda Jensen





The undersigned Notary Public hereby certifies that Per S Thoresen has signed this document.
The signature is certified on the basis of the signature deposited in our register of signatories.
Asker og Bærum tingrett, 29 March 2007

Gro Regine Rishovd
Notary Public
Gro Regine Rishovd
Konsulent



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 6 octobre 1961)

- 1 Country. Norway
- 2 This public document has been signed by
Gro Regine Rishovd
- 3 acting in the capacity of
Notary Public
- 4 bears the seal/stamp of
the Notary Public in Asker and Bærum

Certified

- | | |
|--|-----------------------|
| 5 at Oslo | 6. the 29 03 2007 |
| 7 by the Governor of the counties of Oslo and Akershus | |
| 8 No 4208 | 10. Signature: |
| 9. Seal/Stamp: | <i>Toril Schigger</i> |



83
225

CESION

Nosotros, los abajo firmantes,

Jacob Mathiesen
Rørholmsgade 23
DK-9500 Hobro
Dinamarca

Peder Mohr Olsen
Lindevej 5
DK-4970 Kirke Hyllinge
Dinamarca

Carsten Martini Nielsen
Vandtårnsvej 20
DK-2860 Søborg
Dinamarca

Poul Egon Bertelsen
Joensuuvej 120
Himmelev
DK-4000 Roskilde
Dinamarca

(en adelante los cedentes)

confirmamos que en compensación de la suma de un dólar y otras valiosas compensaciones cuyo recibo y suficiencia se reconocen aquí, hemos cedido todos nuestros derechos, título e interés en la invención titulada

"PARTICULADO QUE COMPRENDE UN COMPUESTO QUE CONTIENE CALCIO Y UN ALCOHOL DE AZÚCAR"

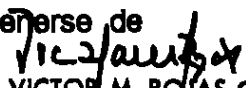
para la cual se presentó en Colombia una solicitud de patente el 22 de diciembre de 2006 bajo el número 06 128784 con base en PCT/DK2005/000338, reivindicando prioridad de patente danesa, solicitud No. PA 200400813 archivada el 24 de mayo de 2004

a.

Nycomed Pharma AS
Drammensveien 852
NO-1385 Asker
Noruega

Una compañía limitada existente de acuerdo con las leyes de Noruega (en adelante el Cesionario)

Esta cesión comprende todos los países del mundo y el Cesionario tiene derecho a presentar solicitudes en cualquier país según su criterio y a abstenerse de buscar protección de patente en cualquier país, si así lo desea.


VICTOR M. ROJAS G.
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0286
Minjusticia 1997

226

Esta Cesión también incluye el derecho del cesionario para reivindicar prioridad de acuerdo con la Convención de París o cualesquiera otros tratados multilaterales o bilaterales.

Los Cedentes convienen otorgar cesiones adicionales y otros documentos requeridos en relación con la prosecución de las solicitudes de patentes así como a realizar otros actos necesarios para permitir al cesionario y sus sucesores, representantes legales y cesionarios, a usufructuar los derechos de esta cesión, incluyendo solicitar una patente de la invención en los Estados Unidos de América, y ceder la solicitud de patentes en los Estados Unidos y la expedición de una o varias patentes al mencionado Cesionario o sus sucesores, representantes legales y cesionarios.

Lugar y Fecha.

Cedentes

Randers, 14 – 03 – 2007

Firma Jacob Mathiesen

Roskilde, 19 – 03 – 2007

Firma. Carsten Martine Nielsen

Roskilde, 19 – 03 – 2007

Firma: Peder Mohr Olsen

Roskilde, 19 – 03 – 2007

Firma: Poul Egon Bertelsen

Lugar y Fecha

Cesionarios y Calidad

Asker, 29 – 03 – 2007

Firma. Per S. Thoresen
Director Administrativo

Se certifica que **Jacob Mathiesen** hoy en mi presencia en el Despacho Notarial aprobó y firmó el documento anterior. No se encontraron correcciones o adiciones visibles en el documento además de las marcadas con mi firma
Peder Mohr Olsen se ha identificado con su VISA y Certificado de Seguros de Salud como Turista

La Corte en Randers, marzo 14 - 03 - 2007

Birgit S. Riishuus

Notario Público

Se certifica que **Carsten Martine Nielsen** hoy en mi presencia en el Despacho Notarial aprobó y firmó el documento anterior. No se encontraron correcciones o adiciones visibles en el documento además de las marcadas con mi firma


VICTOR M. ROJAS G.
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0286
Minjusticia 1997

35
27

Carsten Martine Nielsen se ha identificado mediante su pasaporte
La Corte en Roskilde,, marzo 16 - 03 - 2007
Annette Soelberg
Notano Público

APOSTILLE

(Convención de la Haya de octubre 5, 1961)

- 1 País. Dinamarca
- 2 El presente documento público ha sido firmado por:
Birgit Schioidan Riishuus
3. Actuando en calidad de Notano Público
4. Lleva el sello / estampilla de la Corte del condado de

Certificado

- 5 En: Copenhagen
- 6 El 21 marzo2007
- 7 Por el Ministeno de Asuntos Exteriores de Dinamarca
8. Número DKN-00010096
9. Sello / Estampilla
10. Firmado: Oda Jensen

Se certifica que Peder Mohr Olsen y Poul Egon Bertelsen hoy en mi presencia en el Despacho Notarial aprobaron y firmaron el documento anterior No se encontraron correcciones o adiciones visibles en el documento además de las marcadas con mi firma

Peder Mohr Olsen se ha identificado mediante su pasaporte
Poul Egon Bertelsen se identificó con su licencia de conducción

La Corte en Roskilde,, marzo 19- 03 - 2007

Annette Soelberg
Notano Público

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES
857216
Cada
Firma aparece en el
documento en el
caso de las funciones
designadas

PO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
2007 MAY 30 P 12:00
BAM
JEFE DE LEGALIZACIONES
, BOGOTA D.C.

Vicente
VICTOR M. ROJAS G.
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0286
Minjusticia 1997

APOSTILLE

(Convención de la Haya de octubre 5, 1961)

- 1 País. Dinamarca
2. El presente documento público ha sido firmado por
Annette Soelberg
- 3 Actuando en calidad de Notario Público
- 4 Lleva el sello / estampilla de la Corte del condado de Roskilde

Certificado

5. En Copenhagen
- 6 El 21 marzo2007
7. Por el Ministerio de Asuntos Exteriores de Dinamarca
8. Número DKN-00010097
- 9 Sello / Estampilla
- 10 Firmado: Oda Jensen

El suscrito Notario Público certifica que Per S Thoresen ha firmado este documento y la firma se certifica con base en el facísimil registrado de los signatarios.

Asker og Bærum tingrett, 29 de marzo de 2007

Firmado / Sello Notario

Notario Publico

2001 MAY 30 PM 12:03
Jefe de Legitimaciones
BOGOTÁ

Vicente
VICTOR M. ROJAS G.
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0286
Minjusticia 1997

37
229

APOSTILLE

(Convención de la Haya de octubre 5, 1961)

- 1 País. Noruega
2. El presente documento público ha sido firmado por
Gro Regine Rishovd
- 3 Actuando en calidad de Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla del Notario Público en Asker

Certificado

- 5 En: Oslo
- 6 El 29 03.2007
- 7 Por el gobernador de los condados de oslo y akershus
8. Número 4208
9. Sello / Estampilla
- 10 Firmado.

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES
8 5 1 2 2 3
CUBA
RECIBE EN EL
DEPARTAMENTO DE
LAS FIRMAS INDICADAS

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
2001 MAY 30 P 12: 06
BGM
JEFE DE LEYATIZACIONES
BOGOTA D.C.

Victor M. Rojas G.
VICTOR M. ROJAS G.
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0286
Minjusticia 1997



PODER

Yo(nosotros), abajo firmado(s) NYCOMED PHARMA AS, domiciliada en Drammensveien 852 NO-1385, Asker, Noruega, por el presente conferimos poder especial, amplio y suficiente al Doctor JESUS ABELARDO CARDENAS ALFARO, domiciliado en la ciudad de Bogotá D.C., República de Colombia, para que nos represente ante cualquier entidad o persona, ejerza o no jurisdicción, especialmente ante las de orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: 1) Obtención de patentes de invención, patentes de modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado y circuitos integrados, registro de marcas, lemas comerciales, nombres comerciales, nombres de dominio, renovaciones, prórrogas, traspasos, cambios de nombre, cambios de domicilio, cancelaciones, registro de contratos de licencia de uso de esos derechos; 2) Obtención de licencias y registros sanitarios y variedades vegetales, renovaciones, modificaciones, traspasos, cambios de nombre, cambios de domicilio, registro de contratos; 3) Obtención de registros y licencias relacionados con la propiedad intelectual; 4) Acciones de oposición, cancelación, nulidad, caducidad, amparo administrativo y los juicios civiles, comerciales, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con esos derechos; acciones y juicios que promovamos o se nos promuevan; y, 5) para que en todos los asuntos arriba determinados, pueda sustituir este mandato, transigir, desistir, cancelar, recibir, pagar derechos o tasas, renunciar, reasumir y en general ejercer todas las actividades propias de este mandato.

Dado y firmado hoy de del año 2006 en

By

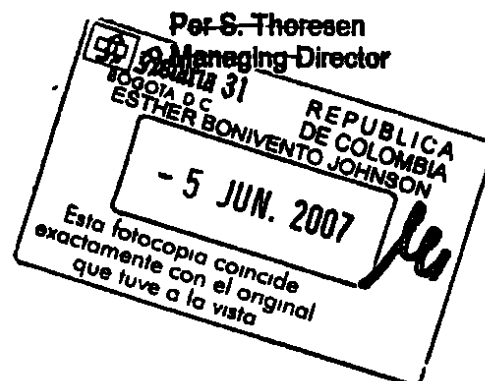
Per S. Thoresen
Managing Director

(Sello)
(Seal)

POWER OF ATTORNEY

I(we), the undersigned NYCOMED PHARMA AS, domicile in Drammensveien 852 NO-1385, Asker, Norway, hereby grant ample, special and sufficient power to the attorneys JESUS ABELARDO CARDENAS ALFARO, domiciled in the city of Bogotá D.C., Republic of Colombia to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially those administrative, administrative contention and judicial, in all matters concerning the following: 1) Obtainment invention patents, utility models, industrial designs, layout designs and integrated circuits, registration of trademarks, commercial slogans, commercial names, renewals, extensions, assignments, changes of name or domicile, cancellations, registration of licences of use; 2) Obtainment of licences and sanitary registrations, and vegetable varieties, renewals, assignments, changes of name or domicile, contract registration; 3) Obtainment of registrations and licences related to the copyright; 4) Actions of opposition, cancellation, nullity, caducity, administrative injunction proceedings; civil, commercial, penal, administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by us or against us; and 5) That in all the above matters they may substitute the power of attorney, compromise, desist, cancel, receive, pay rights or taxes, renounce, reassume and developed all of these power activities in general.

Given and signed this _____
in



(NOTARY SHOULD EXECUTE ON OTHER SIDE)
(Consular Legalization Necessary)

CERTIFICACION NOTARIAL

NOTARIAL CERTIFICATION

29289

Ante mí, NOTARIO PUBLICO, compareció el señor _____ a quien conozco y me consta que es el representante legal, en su calidad de Presidente, Gerente y/o Director de la compañía _____, una compañía organizada conforme a las leyes de _____, con oficinas en _____ y con facultades para otorgar el presente poder. Todos los datos anteriores me constan por haber examinado los estatutos y demás documentos de dicha compañía de los que doy fe.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he firmado la presente y fijo mi sello notarial, en la ciudad de _____

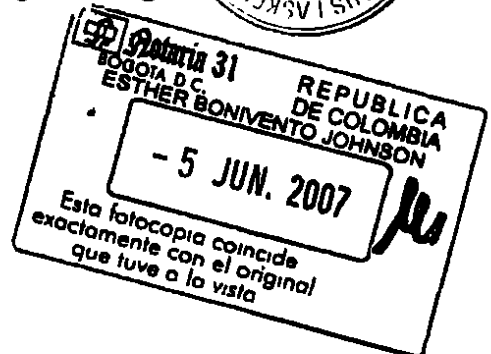
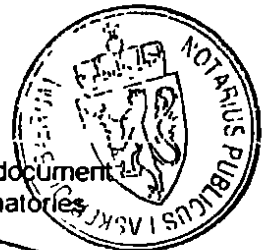
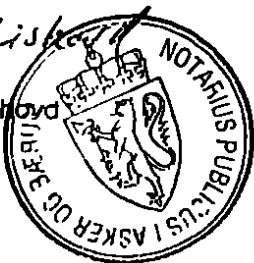
Before me, NOTARY PUBLIC, appeared Per S. Thoresen who I know and I attest that is Managing DIRECTOR of the NYCOMED PHARMA AS an organised corporation according to the law of Norway, with office in Asker and with authority to grant this power of attorney. All the previous facts stated above are true in accordance to the estatutes and documents of the mentioned corporation from which I certify.

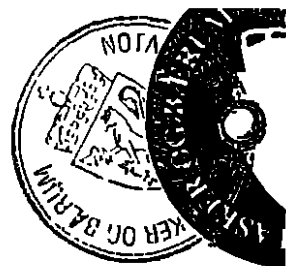
I WITNESS WHEREOF, I sign and place my notary seal herewith in the city of _____

Notary Public (Notario Público) _____

The undersigned Notary Public hereby certifies that Per S Thoresen has signed this document. The signature is certified on the basis of the signature deposited in our register of signatories. Asker og Bærum tingrett, 29 March 2007

Gro Regine Rishovd
Notary Public
Gro Regine Rishovd
Konsulent





APOSTILLE

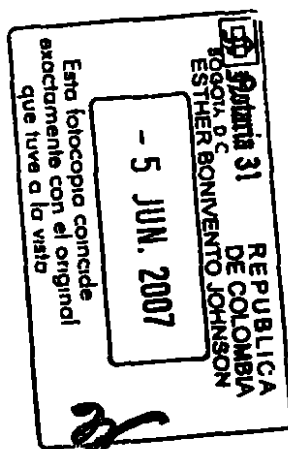
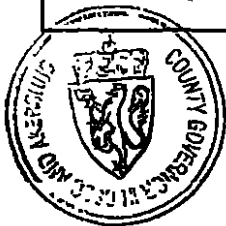
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country Norway
2. This public document has been signed by
Gro Regine Rishovd
3. acting in the capacity of
Notary Public
- 4 bears the seal/stamp of
the Notary Public in Asker and Bærum

Certified

5. at Oslo
- 6 the 29 03 2007
7. by the Governor of the counties of Oslo and Akershus
8. No 4210
10. Signature
9. Seal/Stamp

Toni Schiøtgen



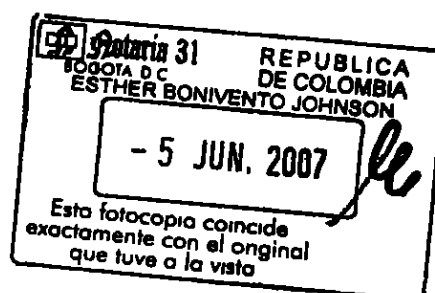
PODER DE ABOGADO

Yo, (nosotros) abajo firmantes **NYCOMED PHARMA AS**, con domicilio en Drammensveien 852NO-1385, Asker, Noruega, otorgamos poder, especial, amplio y suficiente al abogado **JESÚS ABELARDO CARDENAS ALFARO**, con domicilio en la ciudad de Bogotá, D.C., República de Colombia, Para que nos represente ante cualquier entidad o persona, ejerza o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial en todo lo concerniente a los siguientes asuntos 1) Obtención de patentes de invención, patentes de modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado y circuitos integrados, registro de marcas, lemas comerciales, nombres comerciales, nombres de dominio, renovaciones, prórrogas, traspasos, cambio de nombre, cambios de domicilio, cancelaciones, registros de contratos de licencias de uso de esos derechos. 2) Obtención de licencias y registros sanitarios y variedades vegetales, renovaciones, modificaciones, traspasos, cambios de nombre, cambios de domicilio, registro de contratos; 3) Obtención de registros y licencias relacionadas con la propiedad intelectual; 4) acciones de oposición, cancelación, nulidad, caducidad, amparo administrativo, y los juicios civiles, comerciales, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con esos derechos: acciones y juicios que promovamos o se nos promuevan; y 5) para que en todos los asuntos arriba determinados, pueda sustituir este mandato, transigir, desistir, cancelar, recibir, pagar derechos o tasas, renunciar, reasumir y en general ejercer todas las actividades propias de este mandato.

Dado y firmado el en

Firmado

Per S Thoresen
Gerente Director



Vicente Rojas G.
VICTOR M. ROJAS G.
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0286
Minjusticia 1997

44
233

PARA CONSTANCIA DE LOS ANTERIOR, firmo y coloco el sello oficial en la ciudad de

Asker og Bærum tingrett, 29 de marzo de 2007

Notario Publico

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES
857225
Cicla Decs
CLAYTIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE LA SERENA
LAS FUNCIONES INCLUIDAS

(Convención de la Haya de octubre 5, 1961)

-
- 2007 MAY 30 P
- REPUBLICA DE COLOMBIA JOHNSON
- ESTER
- 5 JUN. 2007
- Esta fotocopia coincide exactamente con el original que tuve a la vista

9. Sello / Estampilla

10. Firmado

Victor M. Rojas G
VICTOR M. ROJAS G
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0286
Minjusticia 1997