

OK



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. 06-119767

54. TÍTULO FORMA DE ADMINISTRACION ORAL CON BACTERIAS
PROBIOTICAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE MERCK PATENT GMBH

DOMICILIO 64293 DARMSTADT, 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: 06-119767 - 00000-UNDO
 Esp: Feb 2006-11-27 17:48:00 Dep. 2020 NUECREACIONES
 TRL 11 PATENTE/YS
 EYE 375 FASE NACIONAL
 AD 411 PRESENTACION Folio: 66

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**
SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

 Nombre: **MERCK PATENT GMBH**
 sociedad constituida y existente bajo las
 leyes de la República Federal de Alemania.

 Dirección: Frankfurter Str. 250
 64293 Darmstadt
 República Federal de Alemania

 Domicilio: 64293 Darmstadt
 República Federal de Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

 Nombre: **EMILIO FERRERO**
 Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
 Teléfono: 347 36 11
 Fax: 211 86 50
 E-mail: clientes@camyp.com.
 Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

 Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

 1. **Markus RUDOLPH**
 An der Aue 11
 63263 Neu-Isenburg
 República Federal de Alemania
 3. **Iris MANNECK**
 Wilhelm-Jaeger-Strasse 18
 64287 Darmstadt
 República Federal de Alemania

 2. **Stefan HENKE**
 Bahnhofstrasse 16,
 57548 Kirchen,
 República Federal de Alemania

5

PCT (86)

 Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/004835

 Fecha: 4 de mayo de 2005

 Publicación Internacional No. WO 2005/117921 A1

 Fecha: 15 de diciembre de 2005

6

Título (54)
FORMA DE ADMINISTRACION ORAL CON BACTERIAS PROBIOTICAS

7

Clasificación Internacional (51) A61K 35/74

8

Prioridad

 SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

28 de mayo de 2004

(31) Número de Solicitud

10 2004 026 706.5

9

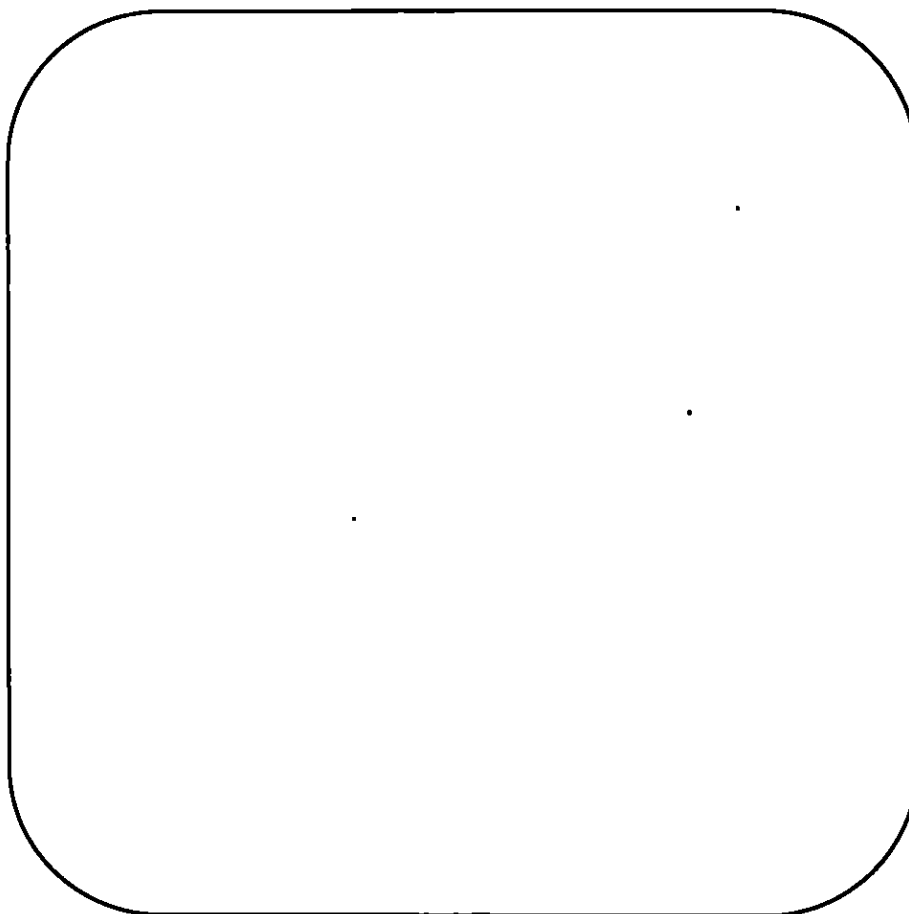
Comprobante de pago No.: 06-86.304
Fecha: 8 de noviembre de 2006

10

Anexos:

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

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/117921 A1
2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN
FASE INTERNACIONAL**

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- F- ATTORNEY

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

MERCK PATENT GMBH

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

Darmstadt, República Federal de Alemania

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

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

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

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

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 unfair competition, for which purpose I (we) authorize them and all persons to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentions and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, 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

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.

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

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

Firma

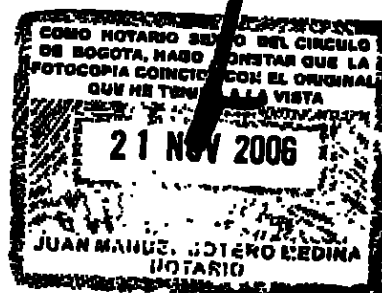
Signature

Merck Patent GmbH
i.V.

i.V.


Dr. Eiermann


Dr. Lang



CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de Dr. Volker Eiermann y Dr. Ulrich Lang es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de Representantes de la compañía MERCK PATENT GMBH sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de la República Federal de Alemania que la dirección de dicha compañía es Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, República Federal de Alemania y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

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

Dado y firmado en Darmstadt

El 14 noviembre 2005

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of Dr. Volker Eiermann and Dr. Ulrich Lang is authentic, that the signatory currently acts in the position of Representatives of the company MERCK PATENT GMBH a company currently existing and organized under the laws of Germany that the address is Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Germany and that the signatory has the power to grant this document.

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

Given and signed in Darmstadt

On 14 NOV. 2005


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


APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:	2. This public document
3. has been signed by	4. acting in the capacity of
5. bears the seal/stamp of	

Certified

5. at	6. the
7. by	
8. No.	
9. Seal/stamp	10. Signature

.....

COMO NOTARIO SEÑAL DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 NOV 2005
JUAN MANUEL SOIERO MADINA
NOTARIO

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

- 1) Mr. Dr. Volker Eiermann
- 2) Mr. Dr. Ulrich Lang

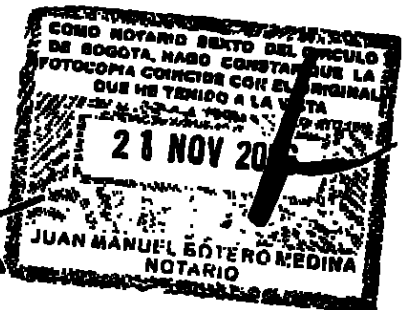
business address: D-64293 Darmstadt, Frankfurter Straße 250,
both Identified by German identity card.

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

Darmstadt, the 14th day of November 2005



Alexander Pfeiffer
Pfeiffer -
notary Public



APOSTILLE (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. Land: Bundesrepublik Deutschland	Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von ...	<i>Alexander Pfeiffer</i>
3. in seiner Eigenschaft als ...	Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel / Stempel des ...	Notars <i>Alexander Pfeiffer in Darmstadt</i>
Bestätigt	
5. in Darmstadt	am <i>14. Nov. 2005</i>
7. durch den Präsidenten des Landgerichts	
8. Land: 910 E 2/1 - ...	<i>1930/05...</i>
9. Siegel / Stempel	
10. Unterschrift	
In Vertretung	<i>[Signature]</i>
Schlichter Vizepräsidentin	



COMO NOTARIO CERTO DEL C.I.R.U.
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

21 NOV 2006

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

8

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

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

Merck Patent GmbH

i.V.
(Firma ilegible)
Dr. Elermann

i.V.
(Firma ilegible)
Dr. Lang

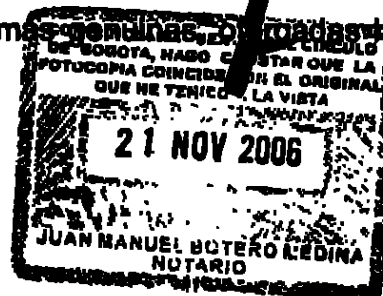
CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) otorgada en inglés y español con respecto a autenticidad de las firmas del Dr. Volker Elermann y del Dr. Ulrich Lang y la existencia legal de MERCK PATENT GMBH.

Dado en Darmstadt el 14 de noviembre de 2005

Expediente No. 580/2005

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

1. Sr. Dr. Volker Elermann
2. Sr. Dr. Ulrich Lang



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

4

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

Darmstadt, 14 de noviembre de 2005

(Firma ilegible)

(Sello del Sr. ALEXANDER PFEIFFER, Pfeiffer

NOTARIO DE DARMSTADT

Notario público

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

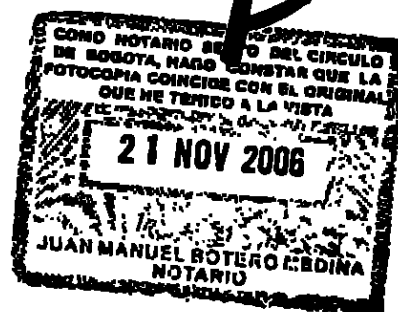
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

COLO 09266-841-011-8

WPCL 9266 - ID 405

DIC 07/05

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

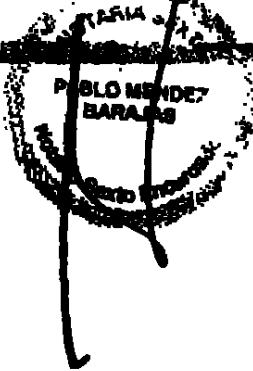


COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Maria Elvira Martelo

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 12 DIC 2005



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

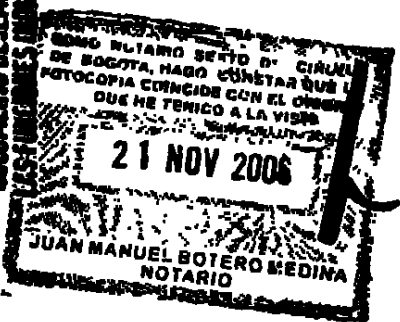
2005 DIC 12 P.M. 4:5

Pablo
JEFE DE LEGALIZACION
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

396379

Maria Elvira Martelo
CITA FIRMA AUSENTE EN EL
DOCUMENTO DESENTENSA
DE LOS INTERESES ENCONCORDAS



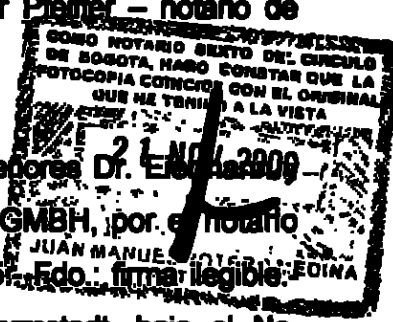
TRADUCCION OFICIAL No. 11059

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

Traducción de la legalización y apostilla en alemán que se encuentran a continuación de un documento de ratificación, representación y poder, escrito en español e Inglés, por medio del cual MERCK PATENT GMBH, domiciliada en Frankfurter Strasse 250, 64293, Darmstad, República Federal de Alemania, ratifica las solicitudes de patentes No. 05.099.907 y 05.105.388 presentadas por Emilio Ferrero el 3 y 14 de octubre 2005, respectivamente, y nombra como sus representantes a EMILIO FERRERO tpa 31929, GONZALO PERDOMO tpa 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa 832, domiciliados en la Carrera 4. No. 72-35, Bogotá. Dado y firmado por los señores Dr. Eiemann y Dr. Lang, representantes legales de dicha firma. Hay dos firmas ilegible de los mencionados señores.

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

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



LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No 599 Minjusticia

APOSTILLE
(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por Alexander Pfeiffer

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello oficial del notario de Darmstadt, Alexander Pfeiffer

Certificado

5. en Darmstadt

6. el 16 de noviembre de 2005

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 910 E 2/1 1930/05

9. Sello

(sello redondo No.3, en tinta –

El Presidente del Tribunal Regional
de Darmstadt)

10. Firma

Fdo.: ilegible

Schichor

Vicepresidente

24/11/2005 13:30
NOT. S. C. 1 230 (2005)
JUR. 36 04
01/11/2005 13:30

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

Bogotá, 9 de diciembre de 2005

C. 2013



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

Herber Priaga de
Herber

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTA FE DE BOGOTA, 13 DIC 2005



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

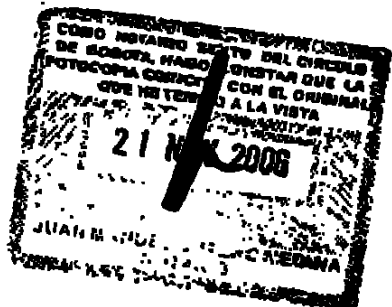
2005 DEC 13 P 2:00

EFECTUACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D.C.

NUMERO DE REGISTROS
EXTERIORES

32063

Amica
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



CAVELIER

374

300

11063
12

AB GADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

→

domiciliado(s) en

→

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de
la invención:

Forma de administración oral que
contiene bacterias probióticas

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(emos), sin
limitación, a favor de la sociedad

Merck Patent GmbH

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Alemania

domiciliada en

Darmstadt, Alemania

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de
invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

Markus Rudolph, Stefan Henke, Iris Manneck

of c/o Merck Patent GmbH, Frankfurter Str. 250, 64293 Darmstadt,
Germany

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

Orale Darreichungsform enthaltend probiotische Bakterien

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

Merck Patent GmbH

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Germany

domiciled in Darmstadt, Germany

all rights inherent to said invention and that the above mentioned
company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding
patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/ Given and signed this

Markus Rudolph

Markus Rudolph

Stefan Henke

Stefan Henke

Iris Manneck

Iris Manneck

13

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

Notario Público / Notary Public

On this _____ day of _____ 200_____
before me, a Notary Public of _____
personally appeared _____

to me known, and known to me to be the person(s) who executed that foregoing document, and who has (have) legal capacity to execute it.

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. **Country:**
- This public document**
2. **has been signed by**
3. **acting in the capacity of**
4. **bears the seal/stamp of**

Certified

5. at 6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp 10. Signature

```
*****
```

15

No. 46 of the document scroll for 2005 (E)

I hereby certify that the foregoing document was signed in my presence by

1. Mr. Markus Rudolph,
2. Mr. Stefan Henke,
3. Mrs. Iris Manneck,

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

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

Darmstadt, this 24th day of January 2005




(Dr. Ebner, notary public)

Kostenberechnung

Geschäftswert: € 3.410,00

Gebühr gem. §§ 32, 45 KostO
(Unterschriftbeglaubigung)

€ 10,00

Auslagen gem. §§ 137, 152 KostO
16 % MwSt.

€ 2,58

Gesamt

€ 2,01
€ 14,57


(Dr. Ebner, notary public)

15

TRADUCCIÓN FICIAL No. 17/10.06 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante resolución 2879 de 1999 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por el cual la invención "*Forma de administración oral que comprende bacterias probióticas*" es cedida por sus inventores a la sociedad **MERCK PATENT GMBH**:

No. 46 del libro de documentos de 2005 (E)

Por el presente certifico que el documento anterior fue firmado en mi presencia por

1. Sr. Markus Rudolph
2. Sr. Stephan Henke
3. Sra. Iris Manneck

cuya dirección comercial para todos es: D-64293 Darmstadt, Frankfurter Strasse 250, identificados con tarjetas de identidad alemanas.

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

Darmstadt, 24 de enero de 2005

[Firma ilegible]

Dr. Ebner, Notario Público

Sello en alemán, cuya traducción se anexa a la presente.

[Firma ilegible]

Dr. Ebner, Notario Público

Apostilla otorgada en Alemania el 25 de enero de 2005 bajo el No. 167/05 firmada por Im Auftrag.

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

COLO 09266-841-016-7

WPCL 9266 - ID 434

OCT 20/06

María E. Martelo
TRADUCCIÓN No. 17/10.06
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

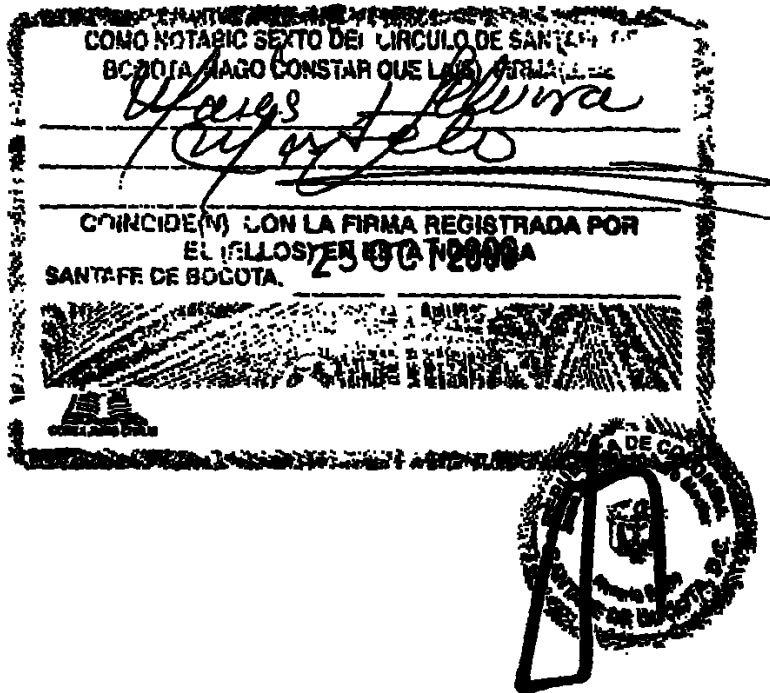
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 OCT 25 P 12:10

406
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

51038360
Wanda Riquelme
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE SEMPERNA
LAS FUNCIONES INDICADAS



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Dr. Wolfgang Ebner
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Stempel/Unterschrift des Notars
Dr. Wolfgang Ebner in Darmstadt

Bestätigt

5. in Darmstadt
6. am **25. Jan. 2005**
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter 910 C 2/1 - **162/05**



10. Unterschrift

Im Auftrag

Wollenreuther
Vorsitzender Richter

TRADUCCION OFICIAL No. 11634

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

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual los señores

Markus Rudolph, Stefan Henke, Iris Manneck.

domiciliados

**c/o Merck Patent GmbH, Frankfurter Strasse 250,
64293 Darmstadt, Alemania**

declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención

Forma de administración oral que comprende bacterias probióticas

y que ceden en plena propiedad y sin reserva ni limitación alguna todos sus derechos sobre la misma a la sociedad Merck Patent GmbH, domiciliada en Darmstadt, Alemania, la cual podrá solicitar y obtener a su nombre el registro de la patente correspondiente en la República de Colombia, ejerciendo todos los derechos que a ello corresponde. Hay tres firmas ilegibles de los mencionados señores.

Sigue certificación en inglés de las firmas antecedentes por el notario Dr. Ebner, notario de Darmstadt, bajo el No. 46 de 2005 del 24 de enero de 2005.

LUZ ARRAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 599 del 6 de marzo 1978

Costas	
Valor del negocio: 3.410.00	
Derechos según Art. 32, 45 KostO	€ 10,00
(legalización de firma)	
Gastos seg. Art. 137, 152 KostO	€ 2,58
16% IVA	€ 2,01
<u>Total</u>	<u>€ 14,57</u>

Fdo.: firma ileg.
(Dr. Ebner, notario público)

APOSTILLE
(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)

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

Certificado

- | | |
|---|---------------------------|
| 5. en Darmstadt | 6. el 25 de enero de 2005 |
| 7. por el Presidente del Tribunal Regional | |
| 8. bajo el No 167 / 05 | |
| 9. Sello | 10. Firma |
| (sello redondo No.3, en tinta –) | |
| El Presidente del Tribunal Regional de Darmstadt) | Fdo.: ilegible |
| | Wellenreuther |
| | Juez Presidente |

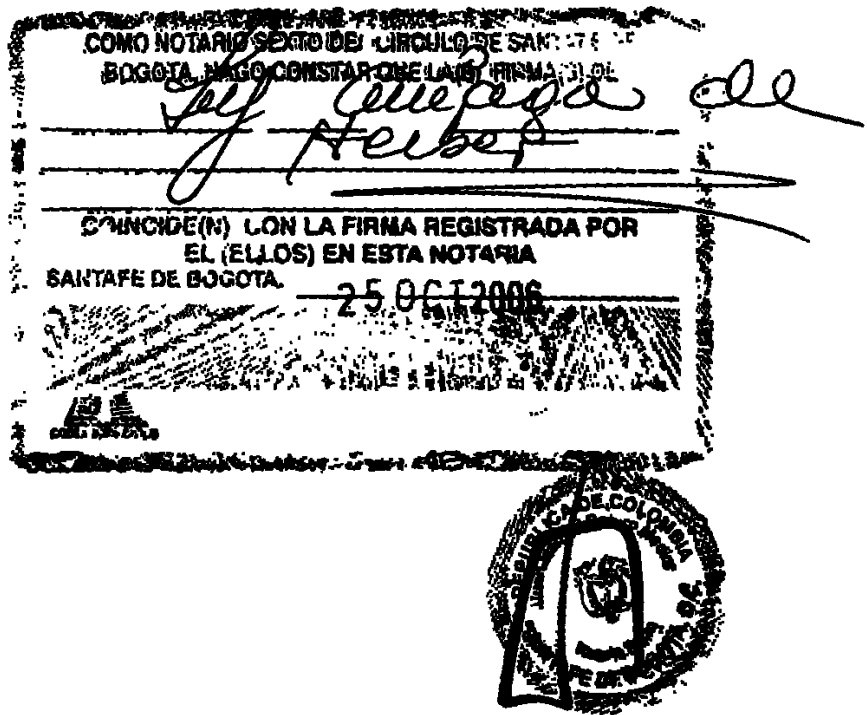
ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 21 de octubre de 2006.
C. 1704

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma manuscrita]
Resolución No.599 Art. 56 de la Ley 1712 de 2004

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2006 OCT 25 P 12:10
JCS
Jefe de LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
510383
Cuya FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organisation
International Bureau

(43) International Publication Date
15 December 2005 (15.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number:
WO 2005/117921 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 35/74,
A23L 1/03, 1/30, A61K 9/36

(21) International Application Number: PCT/EP2005/004835

(22) International Filing Date: 4 May 2005 (04.05.2005)

(25) Filing Language: German

(26) Publication Language: German

(30) Priority Data:
10 2004 026 706.5 28 May 2004 (28.05.2004) DE

(71) Applicant (for all designated States except US): MERCK
PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Str. 250, 64293
Darmstadt (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): RUDOLPH, Markus
[DE/DE]; An der Aue 11, 63263 Neu-Isenburg (DE).
HENKE, Stefan [DE/DE]; Bahnhofstrasse 16, 57548 Kirchen
(DE). MANNECK, Iris [DE/DE]; Wilhelm-Jaeger-Strasse
18, 64287 Darmstadt (DE).

(74) Common Representative: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Str. 250, 64293 Darmstadt (DE).

(81) Designated states (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GE, GR, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KB,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated states (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: ORAL ADMINISTRATION FORM COMPRISING PROBIOTIC BACTERIA

(57) Abstract: The invention relates to an oral administration form which comprises at least one species of probiotic microorganisms, where it itself and/or the probiotic bacteria is/are provided with a coating which comprises at least two cellulose ethers.

SA
19

Oral administration form comprising probiotic bacteria

The invention relates to an oral administration form which comprises at least one species of probiotic microorganisms, where it itself and/or the probiotic bacteria is/are provided with a coating which comprises at least two cellulose ethers.

Probiotic microorganisms are already employed diversely today in the form of selected foods, food supplement preparations or medicaments in order to ameliorate or eliminate symptoms which causes disturbed or damaged intestinal flora. One problem is the high loss of activity of the probiotic microorganisms of about 97% of the initial value at the end of the small intestine on oral administration. It is therefore necessary to provide a significantly larger amount of the probiotic microorganisms in order to achieve adequately high activity.

DE 1937361 A1 describes an oral administration form comprising probiotic microorganisms in which the loss of activity of the probiotic microorganisms which is associated with the stomach-intestine passage is claimed to be prevented by the use of a gastric juice-resistant coating consisting of shellac. It is disadvantageous in this administration form that the dissolution of the coating material is dependent on a plurality of physiological conditions, such as the intraluminal pH in the gastrointestinal tract, the administration conditions (pre-, postprandial or with a meal), the composition of the meal, the age of the user, diseases, amount of liquid and the simultaneous administration of medicaments, such as, for example, antacids. Furthermore, the use and processing of shellac is not unproblematical since shellac is a natural product and, as a consequence of the natural variations in its composition associated therewith, is not always available in the constant quality necessary for reproducible dissolution behaviour. In the case of increased moisture levels, sticking together can occur in the case of shellac film tablets, meaning that the integrity of the coating may be impaired. Compliance of the user and the efficacy of the probiotic microorganisms are thus possibly not fully guaranteed. Furthermore, shellac can only be processed with organic solvents, which results in increased costs compared with processing of aqueous solutions and may disadvantageously result in residues of organic solvents, which are undesired from a toxicological point of view, remaining in the administration form. In addition, the use of shellac as coating

material requires larger amounts of a softening additive since shellac is unsuitable as coating material without the addition of softeners as a consequence of its very high brittleness and fragility. However, the addition of softeners is problematical since they may escape into the environment from the shellac film during storage of the finished administration form, impairing the properties of the coating and shortening the shelf life of the administration form. In addition, shellac "ages" during storage, i.e. the functional groups present in the shellac may react with one another and thus crosslink, which results in a slowing of the dissolution time of the shellac coating.

The object of the present invention was to provide an oral administration form which liberates the probiotic microorganisms reproducibly in the human and/or animal intestine in order to ensure the activity of the probiotic microorganisms and thus health-promoting action thereof in the intestine. The oral administration form should furthermore have a good shelf life and be simple and inexpensive to produce.

Surprisingly, the object has been achieved by the provision of an oral administration form which comprises at least one species of probiotic microorganisms and which itself and/or in which the probiotic microorganisms is/are provided with a coating which comprises at least two cellulose ethers. The invention therefore relates to an oral administration form comprising at least one species of probiotic microorganisms which is characterised in that it itself and/or in which the probiotic microorganisms is/are provided with a coating which comprises at least two cellulose ethers.

The coating comprising at least two cellulose ethers can be applied from aqueous solutions, meaning that residues of organic solvents can basically be avoided. The addition of softeners in the coating can advantageously be avoided, meaning that the storage stability is not impaired thereby.

The oral administration form is preferably a tablet, a dragee, a capsule, a granular material, a pellet preparation or a powder, particularly preferably a tablet and very particularly preferably a multilayered tablet.

Suitable probiotic microorganisms are all microorganisms which either themselves usually occur in the healthy human or animal body and have a health-promoting action on the healthy, unhealthy or diseased human or animal body.

The probiotic microorganisms employed are preferably living *Lactobacilli*, *Bifidobacteria* and/or *Streptococci*. Particular preference is given to the species *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus bifidum*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus crispatus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium brevis*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilus* and/or *Lactococcus lactis*.

The amount of the probiotic microorganisms in the oral administration form according to the invention should be selected in such a way that the health-promoting action aimed at is ensured. The oral administration form according to the invention preferably comprises 10^3 to 10^{12} , particularly preferably 10^5 to 10^{11} and very particularly preferably 10^7 to 10^{10} probiotic microorganisms. It is advantageous for the stability with respect to the number and activity of living microorganisms if the materials used, in particular the support material in which the probiotic microorganisms are embedded, have the lowest possible water content. The water content is preferably $\leq 3.0\%$ by weight, particularly preferably $\leq 0.1\%$ by weight, based on the weight of the support material.

The cellulose ethers present in the coating of the oral administration form according to the invention are substances which are swellable or form a gel in aqueous media, where the swelling or gel formation takes place to different extents and at different rates depending on the ether substituents present in the respective cellulose ether. The coating of the oral administration form according to the invention comprises at least two cellulose ethers, each having different swelling or gel-formation behaviour, which are matched to one another in such a way that the probiotic cultures present in the oral administration form according to the invention are released in a delayed manner in the intestine after the oral administration form has

32
22

been taken by the user as a consequence of swelling and ultimately dissolution and/or structural detachment of the coating. The delay in the release is substantially independent of the respective pH conditions and is such that it corresponds to the time that the oral administration form requires in order to pass through the stomach in substantially unchanged form and to reach the intestine after being taken by the user. Suitable delay times for the oral administration form according to the invention are those which increase the survival rate of the probiotic microorganisms in the small intestine as far as the terminal ileum by at least 5-fold compared with the uncoated administration form. The duration of the delay is dependent on the type of cellulose ethers present in the coating and can be adjusted to the desired value by variation of the mixing ratios in which they are present with respect to one another and by variation of the layer thickness of the coating. The mixing ratios of the cellulose ethers to one another which are necessary in each case for the desired release profile and the layer thickness which is necessary in each case can be determined and optimised here with reference to experiments in *in-vitro* models, for example the so-called TNO model (dynamic gastrointestinal model, as described in Marteau, P et al. (1997) Survival of Lactic Acid Bacteria in a Dynamic Model of the Stomach and Small Intestine: Validation and the Effects of Bile, J Dairy Sci 80:1031-1037).

In general, a coating comprising two different cellulose ethers comprises the latter in a weight ratio of 0.1 : 99.9 to 99.9 : 0.1. The layer thickness of the coating is generally 0.5 to 20 mg per cm², preferably 5 to 15 mg per cm².

According to an embodiment of the invention, the oral administration form comprises in the coating cellulose ethers which contain, as ether substituents, hydroxyalkyl groups, preferably hydroxyethyl, hydroxypropyl and/or dihydroxypropyl groups, particularly preferably hydroxypropyl groups. Cellulose ethers containing hydroxyalkyl groups as ether substituents which can be employed for the invention are accordingly, for example, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose and dihydroxypropylcellulose.

According to a preferred embodiment of the invention, at least one of the cellulose ethers present in the coating of the oral administration form also contains alkyl groups, preferably methyl and/or ethyl groups, particularly preferably methyl groups,

as ether substituents besides hydroxyalkyl groups. Suitable cellulose ethers for the invention which also contain alkyl groups as ether substituents besides hydroxyalkyl groups are, for example, ethylhydroxyethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylethylcellulose and hydroxyethylmethylcellulose.

According to a particularly preferred embodiment of the invention, the coating of the oral administration form according to the invention comprises one cellulose ether which contains exclusively hydroxyalkyl groups as ether substituents together with one cellulose ether which also contains alkyl groups as ether substituents besides hydroxyalkyl groups.

The oral administration form according to the invention very particularly preferably comprises hydroxypropylmethylcellulose and hydroxypropylcellulose as cellulose ethers in the coating. Hydroxypropylmethylcellulose and hydroxypropylcellulose may be present here in a weight ratio to one another of 90 : 10 to 10 : 90, preferably in a weight ratio to one another of 30 : 70 to 70 : 30, particularly preferably in a weight ratio of about 35 : 65. Hydroxypropylmethylcellulose and hydroxypropylcellulose are preferably employed as a binary mixture.

The proportion by weight of the cellulose ethers present in the coating, based on the total weight of the oral administration form, is preferably 1 to 20% by weight, particularly preferably 1.5 to 10% by weight and very particularly preferably 3 to 5% by weight.

Besides the cellulose ethers mentioned, the coating may also, for example in order to increase its physical stability, comprise alkylcellulose ethers, such as, for example, methylcellulose or ethylcellulose. If alkylcellulose ethers are present, they are preferably present in an amount of 0.5 to 10% by weight, based on the dry weight of the coating.

It is essential for the oral administration form according to the invention that it is completely surrounded by the coating.

A further preferred embodiment of the oral administration form comprises probiotic microorganisms which are themselves provided with a gastric juice-resistant coat-

ing. To this end, the probiotic microorganisms are dried by various methods known to the person skilled in the art and subsequently provided with the coating.

The coating preferably does not comprise any further adjuvants. On a production scale, it may be helpful to employ a release agent. Preference is then given to the use of stearates, for example magnesium stearate, glycerol monostearate, glyceryl dipalmitostearate or talc. Stearates may be present in a proportion by weight of 1 to 10% by weight, based on the dry weight of the coating, preference is given to about 5% by weight of talc, based on the dry weight of the coating, in a proportion by weight of up to 100% by weight, preferably a proportion by weight of 30 to 50% by weight.

The coating can be applied from aqueous, organic or hydroalcoholic solution. The coating is preferably applied from aqueous solution. The invention therefore also relates to a process for the production of the oral administration form according to the invention which is characterised in that the coating is applied from aqueous solution and/or from organic solution, preferably from aqueous solution. In the case of application of the coating by means of an organic solution, this is preferably carried out from alcoholic solution, particularly preferably from hydroalcoholic solution, i.e. from a mixture of water and alcohol. The alcohol employed is preferably ethanol.

The coating can be applied by conventional methods known to the person skilled in the art, such as, for example, tablet coating, spraying of solutions, dispersions or suspensions, by melt methods or by powder application methods. The coating is preferably applied by means of a drum coater or by the fluidised-bed method, for example by the Wurster method.

The coatings appear clear to opaque. For colouring, coloured pigments, lakes or dyes can be added.

According to a preferred embodiment, the oral administration form according to the invention comprises further nutrition-relevant additives in addition to the probiotic microorganisms. It preferably comprises vitamins, mineral substances, trace elements, roughage, enzymes, plant extracts, proteins, carbohydrates and/or fats. If

the oral administration form comprises nutrition-relevant additives whose digestion already begins in the stomach, such as, for example, proteins, it is important that these nutrition-relevant additives are at least incompletely surrounded by the coating.

Depending on the nutrition-relevant additives employed here, it may be necessary to incorporate them into the oral administration form according to the invention in such a way that they do not come into contact with one another and/or with the probiotic microorganisms. This is preferably achieved by incorporation of the nutrition-relevant additives and/or microorganisms into different layers of a multilayered tablet.

Preferred vitamins are vitamin A (β -carotene), vitamin C, vitamin E, vitamins of the B complex and/or vitamin K. Particularly preferred vitamins are vitamin A, vitamin C and/or vitamin E. The amount of vitamins generally depends on the recommended minimum required dose for the respective vitamin, but this may also be exceeded by on average 50 to 300%. Preferred ranges are between 50 and 300 mg for vitamin C, 10 to 50 mg for vitamin E, ≤ 1.5 mg for vitamin A and 10 μ g to 20 mg for the vitamins of the B complex.

Preferred mineral substances are inorganic or organic sodium, potassium, calcium, magnesium, zinc and/or iron salts which are suitable for consumption, preferably in the form of carbonates, bicarbonates, phosphates, biphosphates, sulfates, bisulfates, chlorides, fluorides, citrates and/or lactates. The proportion of mineral substances, based on the total weight of the oral administration form, is preferably from 20 to 40% by weight. The oral administration form according to the invention preferably comprises silicon, chromium, manganese, iodine, molybdenum and/or selenium as trace elements.

As roughage, the oral administration form according to the invention preferably comprises soya bran, maize bran, wheat bran and/or cereal whole grain, particularly preferably soya bran. The proportion of roughage, based on the total weight of the oral administration form, is preferably 2 to 50% by weight.

Preferred enzymes or coenzymes are lipases and/or proteases or CoEnzym Q, superoxide dismutase and/or glutathione peroxidase, which promote stomach and/or intestinal function and/or metabolism. These can be introduced in an amount known per se and in a form known per se.

The oral administration form may additionally comprise further probiotic substances, preferably oligofructose and/or other oligo sugars.

Preferred plant extracts are dry extracts and here in particular those which comprise bioflavonoids, polyphenols, phytoestrogens and/or saponins, such as, for example, from Echinaceae.

The oral administration form according to the invention preferably comprises, as proteins, soya protein and/or milk protein and/or, as fats, fats which contain polyunsaturated fatty acids.

The oral administration form according to the invention may additionally comprise conventional adjuvants and additives, depending on the embodiment. The choice of adjuvants and/or additives also depends on the food regulations of the country in which the oral administration form according to the invention is to be used. The adjuvants and/or additives used, for example for the tablets, multilayered tablets and/or dragees according to the invention, are starch (for example corn starch), talc, microcrystalline cellulose, lactose, highly disperse silicon dioxide, polyvinylpyrrolidone and/or cellulose powder. Further constituents which can be employed as binders and/or release agents are carbohydrates, such as, for example, mannitol, sorbitol, xylitol, glucose, sucrose, fructose, maltose, dextrose, maltodextrin and/or kaolin, and/or cellulose derivatives, such as, for example, methylcellulose, hydroxypropylcellulose and/or hydroxypropylmethylcellulose, and/or calcium carbonate, calcium stearate, magnesium stearate and/or glycerol stearate. The oral administration form according to the invention may furthermore also comprise dyes, flavours and/or aromas, as well as lubricants, antioxidants and/or stabilisers. The content of these basic substances depends on the one hand on the target content of probiotic microorganisms, vitamins, enzymes, roughage, etc. and on the other hand on criteria which determine the mechanical-physical properties of the oral

administration form, such as, for example, hardness, compressibility, size, colour and/or shape.

The oral administration form according to the invention can be produced by various methods known to the person skilled in the art. These methods are disclosed, for example, in H. Sucker, P. Fuchs, P. Spelser, "Pharmazeutische Technologie" [Pharmaceutical Technology], Stuttgart 1978 or K.H. Bauer, K.H. Frömming, C. Führer, "Pharmazeutische Technologie" [Pharmaceutical Technology], Stuttgart 1986. They are hereby incorporated by way of reference and are thus part of the disclosure.

The examples explain the invention without being restricted thereto.

Example 1

A mixture of 45% of bacteria preparation, 28.7% of tricalcium phosphate, 19% of microcrystalline cellulose, 2% of glyceryl palmitostearate, 0.6% of magnesium stearate and 4.7% of disintegrant was compressed together with a vitamin and mineral substance mixture in an E. Hata rotary tablet press to give a bean-shaped tablet having a core weight of 1.0 g and the dimensions 18.0 mm x 8.0 mm x 7.2 mm. A mixture of 35 parts of hydroxypropylmethylcellulose and 65 parts of hydroxypropylcellulose was subsequently sprayed on from aqueous solution in an O'Hara drum coater with a batch size of 15 kg. The amount of sprayed-on hydroxypropylmethylcellulose/hydroxypropylcellulose mixture was 5% by weight, based on the weight of the core, corresponding to 11.74 mg per cm² of tablet surface.

In an In-vitro experiment in the TNO model, the uncoated tablet cores are compared with the coated tablets from Example 1. The recovery from the initial value of 100% represents the survival rate of the probiotic microorganisms after passing through the stomach and small intestine model.

	Survival rate of Bifidobacteria	
Passage time (min)	Tablet core	Coated tablet
360	2.3%	21.2%

Example 2

A mixture of 65% of bacteria preparation, 20% of tricalcium phosphate, 6% of microcrystalline cellulose, 2% of glyceryl palmitostearate, 0.6% of magnesium stearate and 6.4% of disintegrant was compressed together with a vitamin and mineral substance mixture in a Fette rotary tablet press to give a bean-shaped tablet having a core weight of 1.35 g and the dimensions 21.0 mm x 10.0 mm x 8 mm. A mixture of 50 parts of hydroxypropylmethylcellulose and 50 parts of hydroxypropylcellulose was subsequently sprayed on from aqueous solution in an O'Hara drum coater with a batch size of 15 kg. The amount of sprayed-on hydroxy-

propylmethycellulose/hydroxypropylcellulose mixture was 7% by weight, based on the weight of the core, corresponding to 17.42 mg per cm² of tablet surface.

Example 3

A mixture of 45% of bacteria preparation, 28.7% of tricalcium phosphate, 19% of microcrystalline cellulose, 2% of glyceryl palmitostearate, 0.6% of magnesium stearate and 4.7% of disintegrant was compressed together with a vitamin and mineral substance mixture in an E. Hata rotary tablet press to give a bean-shaped tablet having a core weight of 1.0 g and the dimensions 18.0 mm x 8.0 mm x 7.2 mm. A mixture of 35 parts of hydroxypropylmethycellulose and 65 parts of hydroxypropylcellulose was subsequently sprayed on from aqueous solution in a Pellegrini drum coater with a stomach size of 250 kg. The amount of sprayed-on hydroxypropylmethycellulose/hydroxypropylcellulose mixture was 5% by weight, based on the weight of the core, corresponding to 11.74 mg per cm² of tablet surface.

In an in-vitro experiment in the TNO model, the uncoated tablet cores are compared with the coated tablets from Example 3. The recovery from the initial value of 100% represents the survival rate of the probiotic microorganisms after passing through the stomach and small intestine model.

	Survival rate of Lactobacillus	
Passage time (min)	Tablet core	Coated tablet
360	1.6%	9.7%

Example 4

A mixture of 65% of bacteria preparation, 20% of tricalcium phosphate, 6% of microcrystalline cellulose, 2% of glyceryl palmitostearate, 0.6% of magnesium stearate and 6.4% of disintegrant was compressed together with a vitamin and

mineral substance mixture in a Fette rotary tablet press to give a bean-shaped tablet having a core weight of 1.35 g and the dimensions 21.0 mm x 10.0 mm x 8 mm. A mixture of 35 parts of hydroxypropylmethylcellulose and 65 parts of hydroxypropylcellulose was subsequently sprayed on from aqueous solution in an O'Hara drum coater with a stomach size of 15 kg. The amount of sprayed-on hydroxypropylmethylcellulose/hydroxypropylcellulose mixture was 7% by weight, based on the weight of the core, corresponding to 17.42 mg per cm² of tablet surface.

Example 5

A mixture of 45% of bacteria preparation, 28.7% of tricalcium phosphate, 19% of microcrystalline cellulose, 2% of glyceryl palmitostearate, 0.6% of magnesium stearate and 4.7% of disintegrant was compressed together with a vitamin and mineral substance mixture in an E. Hata rotary tablet press to give a bean-shaped tablet having a core weight of 1.0 g and the dimensions 18.0 mm x 8.0 mm x 7.2 mm. A mixture of 35 parts of hydroxypropylmethylcellulose and 65 parts of hydroxypropylcellulose was subsequently dissolved in water, and 5% by weight of magnesium stearate, based on the polymer dry substance, were subsequently incorporated, and the mixture was sprayed on in a Pellegrini drum coater with a stomach size of 250 kg. The amount of sprayed-on hydroxypropylmethylcellulose/hydroxypropylcellulose mixture was 5% by weight, based on the weight of the core, corresponding to 11.74 mg per cm² of tablet surface.

Example 6

A mixture of 45% of bacteria preparation, 28.7% of tricalcium phosphate, 19% of microcrystalline cellulose, 2% of glyceryl palmitostearate, 0.6% of magnesium stearate and 4.7% of disintegrant was compressed together with a vitamin and mineral substance mixture in an E. Hata rotary tablet press to give a bean-shaped tablet having a core weight of 1.0 g and the dimensions 18.0 mm x 8.0 mm x 7.2 mm. A mixture of 35 parts of hydroxypropylmethylcellulose and 65 parts of

hydroxypropylcellulose was subsequently dissolved in an ethanol/water mixture (70 parts : 30 parts), and 5% by weight of magnesium stearate, based on the polymer dry substance, were subsequently incorporated, and the mixture was sprayed on in a Pellegrini drum coater with a stomach size of 333 kg. The amount of sprayed-on hydroxypropylmethylcellulose/hydroxypropylcellulose mixture was 7% by weight, based on the weight of the core, corresponding to 16.43 mg per cm² of tablet surface.

Example 7

A mixture of 45% of bacteria preparation, 28.7% of tricalcium phosphate, 19% of microcrystalline cellulose, 2% of glyceryl palmitostearate, 0.6% of magnesium stearate and 4.7% of disintegrant was compressed together with a vitamin and mineral substance mixture in an E. Hata rotary tablet press give a bean-shaped tablet having a core weight of 1.0 g and the dimensions 18.0 mm x 8.0 mm x 7.2 mm. A mixture of 35 parts of hydroxypropylmethylcellulose and 60 parts of hydroxypropylcellulose and 5 parts of hydroxyethylcellulose was subsequently sprayed on from aqueous solution in a Bohle drum coater with a batch size of 5 kg. The amount of sprayed-on hydroxypropylmethylcellulose/hydroxypropylcellulose/hydroxyethylcellulose mixture was 5% by weight, based on the weight of the core, corresponding to 11.74 mg per cm² of tablet surface.

Example 8

A mixture of 9.8% of bacteria preparation, 35.0% of inulin, 28.7% of tricalcium phosphate, 18.9% of microcrystalline cellulose, 2.0% of glyceryl palmitostearate, 0.6% of magnesium stearate and 5.0% of disintegrant was compressed together with a vitamin and mineral substance mixture in an E. Hata rotary tablet press to give a bean-shaped tablet having a core weight of 1.0 g and the dimensions 18.0 mm x 8.0 mm x 7.2 mm. A mixture of 65 parts of hydroxypropylmethylcellulose and 35 parts of hydroxypropylcellulose was subsequently dissolved in water, and 5% by weight of magnesium stearate, based on the polymer dry substance, were

subsequently incorporated, and the mixture was sprayed on in a Pellegriini drum coater with a batch size of 333 kg. The amount of sprayed-on hydroxypropyl-methylcellulose/hydroxypropylcellulose mixture was 5% by weight, based on the weight of the core, corresponding to 11.74 mg per cm² of tablet surface.

Patent Claims

1. Oral administration form comprising at least one species of probiotic microorganisms, characterised in that it itself and/or the probiotic microorganisms is/are provided with a coating which comprises at least two cellulose ethers.
2. Oral administration form according to Claim 1, characterised in that it is a tablet, a dragee, a capsule, a granular material or a powder, preferably a tablet and particularly preferably a multilayered tablet.
3. Oral administration form according to Claim 1 or 2, characterised in that the probiotic microorganisms are Lactobacilli, Bifidobacteria and/or Streptococci, preferably Lactobacillus casei, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus reuteri, Lactobacillus bifidum, Lactobacillus gasseri, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus johnsonii, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus fermentum, Lactobacillus paracasei, Lactobacillus crispatus, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium lactis, Bifidobacterium brevis, Bifidobacterium animalis, Bifidobacterium adolescentis, Bifidobacterium infantis, Streptococcus thermophilus and/or Lactococcus lactis.
4. Oral administration form according to one or more of Claims 1 to 3, characterised in that it comprises 10^3 to 10^{12} preferably 10^6 to 10^{11} and particularly preferably 10^7 to 10^{10} probiotic microorganisms.
5. Oral administration form according to one or more of Claims 1 to 4, characterised in that the cellulose ethers present in the coating contain hydroxyalkyl groups, preferably hydroxyethyl, hydroxypropyl and/or dihydroxypropyl groups, particularly preferably hydroxypropyl groups, as ether substituents,.
6. Oral administration form according to Claim 5, characterised in that at least one of the cellulose ethers present in the coating also contains alkyl groups, preferably methyl and/or ethyl groups, particularly preferably methyl groups, as ether substituents besides hydroxyalkyl groups.

7. Oral administration form according to Claim 6, characterised in that the coating comprises a cellulose ether which contains exclusively hydroxyalkyl groups as ether substituents together with a cellulose ether which also contains alkyl groups as ether substituents besides hydroxyalkyl groups.
8. Oral administration form according to Claim 7, characterised in that the cellulose ethers present are hydroxypropylmethylcellulose and hydroxypropylcellulose.
9. Oral administration form according to Claim 8, characterised in that the hydroxypropylmethylcellulose and the hydroxypropylcellulose are present in a weight ratio to one another of 90:10 to 10:90, preferably in a weight ratio of 70:30 to 30:70, particularly preferably in a weight ratio of about 35:65.
10. Oral administration form according to one or more of Claims 1 to 8, characterised in that it comprises further nutrition-relevant additives, preferably vitamins, mineral substances, trace elements, roughage, enzymes, plant extracts, proteins, carbohydrates and/or fats.
11. Process for the production of an oral administration form according to one or more of Claims 1 to 9, characterised in that the coating is applied from aqueous solution and/or from organic solution, preferably from aqueous solution.

Forma de administración oral con bacterias probióticas

La invención se refiere a una forma de administración oral que contiene una especie de microorganismos probióticos; dicha forma y/o las bacterias probióticas están provistas de un revestimiento que contiene al menos dos éteres de celulosa.

Actualmente, los microorganismos probióticos se usan de diversas maneras en determinados alimentos, complementos alimenticios o medicamentos para aliviar o eliminar los síntomas que provocan los trastornos o daños de la flora intestinal. La gran pérdida de actividad de los microorganismos probióticos, la cual equivale aproximadamente al 97% del valor inicial al final del intestino grueso con toma oral, representa un problema. Por ello, para alcanzar una actividad suficientemente elevada es necesario administrar una cantidad considerablemente mayor de microorganismos probióticos.

En la patente DE 1937361 A1 se describe una forma de administración oral con microorganismos probióticos, en la que la pérdida de actividad provocada por el tránsito del estómago al intestino se evitaría con el empleo de un revestimiento resistente a los jugos gástricos hecho de goma laca. El inconveniente de esta forma de administración reside en que la disolución del material de revestimiento depende de varias condiciones fisiológicas, como el valor pH intraluminal del conducto gastrointestinal, las condiciones de toma (preprandial, postprandial o con una comida), la composición de la comida, la edad del usuario, la presencia de enfermedades, la cantidad de líquido y la toma simultánea de medicamentos, como por ejemplo, de antiácidos. Además, el uso y el procesamiento de la goma laca resultan problemáticos, ya que esta sustancia es un producto natural y, debido a las variaciones naturales de su composición, no siempre presenta la calidad uniforme necesaria para una disolución reproducible. En condiciones de humedad elevada puede producirse adhesión de la pastilla con película de goma laca, lo que puede afectar a la integridad del revestimiento. De este modo no quedan garantizadas plenamente la observancia de las instrucciones por parte del usuario ni la efectividad de los microorganismos probióticos. Asimismo, la goma laca sólo puede procesarse con disolventes orgánicos, lo que ocasiona

mayores costes que el procesamiento de soluciones acuosas y puede presentar el inconveniente de que en la forma de administración queden restos de disolvente orgánico que resultan indeseables desde un punto de vista toxicológico. Aparte de ello, el uso de la goma laca como material de revestimiento exige el uso de grandes cantidades de un aditivo ablandador, ya que la goma laca sin adición de ablandadores no puede utilizarse como revestimiento debido a su elevada acritud y fragilidad. Sin embargo, la adición de ablandadores resulta problemática, ya que la forma de administración puede atravesar la película de goma laca y penetrar en el entorno durante su almacenamiento, con lo cual se deterioran las propiedades del revestimiento y se reduce la estabilidad en almacén de la forma de administración. A ello hay que agregar que la goma laca «envejece» durante el almacenamiento, es decir, que los grupos funcionales que contiene pueden reaccionar entre sí y producir una reticulación transversal, lo que a su vez provoca una prolongación del tiempo de disolución del revestimiento de goma laca.

La presente invención pretende ofrecer una forma de administración oral que libere microorganismos probióticos de forma reproducible en el intestino humano y/o animal a fin de garantizar la actividad de dichos microorganismos y, por consiguiente, sus efectos benéficos para la salud en el intestino. Asimismo, dicha forma de administración oral debería presentar una buena estabilidad en almacén, y poder fabricarse de forma sencilla y económica.

Sorprendentemente, este objetivo pudo alcanzarse mediante la elaboración de una forma de administración oral que contiene al menos una especie de microorganismos probióticos; dicha forma y/o los microorganismos probióticos están provistos de un revestimiento que contiene al menos dos éteres de celulosa. Por ello, el objeto de la invención es una forma de administración oral que contiene al menos una especie de microorganismos probióticos que a su vez se caracteriza por que ella misma y/o los microorganismos probióticos están provistos de un revestimiento que contiene al menos dos éteres de celulosa.

El revestimiento formado por al menos dos éteres de celulosa puede obtenerse con soluciones acuosas, con lo que se evita, en principio, la presencia de resi-

duos de disolventes orgánicos. Una de las ventajas del revestimiento consiste en que no es necesario añadir ablandadores, de forma que no se reduce la estabilidad en almacén.

La forma de administración oral preferida es una pastilla, una gragea, una cápsula, un granulado, una preparación en forma de píldora o unos polvos, aunque, de éstas, la forma predilecta es una pastilla y, en particular, una pastilla de varias capas.

Como microorganismos probióticos pueden emplearse todos los microorganismos presentes normalmente en cuerpos sanos de seres humanos o animales y que tengan un efecto benéfico para la salud de los cuerpos sanos o enfermos de seres humanos o animales.

Preferiblemente, se utilizan lactobacilos, bifidobacterias y/o estreptococos como microorganismos probióticos. Se prefieren especialmente las especies *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus bifidum*, *Lactobacillus gasserii*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus crispatus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium brevis*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilus* y/o *Lactococcus lactis*.

La cantidad de microorganismos probióticos de la forma de administración oral a la que se refiere la presente invención debe determinarse de forma que se garantice el efecto beneficioso para la salud que se persigue. La forma de administración oral descrita en la presente invención debe contener entre 10^3 y 10^{12} microorganismos probióticos, preferiblemente entre 10^5 y 10^{11} microorganismos probióticos, y en el caso óptimo entre 10^7 y 10^{10} microorganismos probióticos. Para la estabilidad del número y la actividad de los microorganismos vivos resulta conveniente que los materiales utilizados, en particular el material de soporte en el que están incorporados los microorganismos probióticos, presenten el menor contenido de agua posible. El contenido de agua debe ser

de $\leq 3,0\%$ y, preferiblemente, será de $\leq 0,1\%$ con respecto al peso del material de soporte.

Los éteres de celulosa que contiene el revestimiento de la forma de administración oral descrita en la presente invención son sustancias hinchantes o gellificantes, en las que el hinchamiento o la formación de geles depende de los sustituyentes de éter que contienen los correspondientes éteres de celulosa y se produce a distintas velocidades. El revestimiento de la forma de administración oral descrita en la presente invención contiene al menos dos éteres de celulosa con distintos comportamientos de hinchamiento o formación de gel, compaginados de tal forma que los cultivos probióticos que contiene la forma de administración descrita en la presente invención se liberen tras su ingestión por parte del usuario como consecuencia del hinchamiento y, en última instancia, disolución y/o separación posterior del revestimiento en el Intestino. La liberación retardada no depende de los correspondientes valores de pH y se calcula de tal forma que corresponda al período necesario para que la forma de administración oral, tras su ingestión por el usuario, pase por el estómago sin sufrir modificaciones y llegue al intestino. Con la forma de administración oral descrita en la presente invención pueden emplearse tiempos de retardo que quintuplican al menos el índice de supervivencia de los microorganismos probióticos respecto a otras formas de administración sin revestimiento en el Intestino delgado hasta el Ileón. La duración del retardo depende del tipo de los éteres que contenga el revestimiento y puede ajustarse al valor deseado variando las proporciones de éstos, así como variando el espesor de la capa de revestimiento. Las proporciones de los éteres de celulosa para obtener las características de liberación deseadas, así como los grosores necesarios de la capa pueden determinarse y optimizarse mediante modelos *in vitro*, como por ejemplo, el denominado modelo TNO (dynamic gastrointestinal model, descrito en Marteau, P *et al.* (1997) Survival of Lactic Acid Bacteria in a Dynamic Model of the Stomach and Small Intestine: Validation and the Effects of Bile, J Dairy Sci 80:1031-1037).

Generalmente, el revestimiento contiene los dos éteres de celulosa en una proporción entre 0,1:99,9 y 99,9: 0,1. El grosor de la capa de revestimiento general-

mente varía entre 0,5 y 20 mg por cm^2 , y preferiblemente entre 5 y 15 mg por cm^2 .

En una forma de ejecución de la invención, la forma de administración oral dentro del revestimiento contiene éteres de celulosa que contienen a su vez, en forma de sustituyente de éter, grupos de hidroxialquilos, preferiblemente grupos de hidroxietilos, grupos de hidroxipropilos y/o grupos de dihidroxipropilos, y, en el caso óptimo, grupos de hidroxipropilos. Por consiguiente, como éteres de celulosa con grupos de hidroxialquilos, como sustituyentes de éter, pueden utilizarse, por ejemplo, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y dihidroxipropilcelulosa.

En una forma de ejecución recomendada de la invención, al menos uno de los éteres de celulosa del revestimiento de la forma de administración oral contiene, como sustituyente de éter, aparte de grupos de hidroxialquilos, grupos de alquilos, preferiblemente grupos de metilos y/o de etilos, y en el caso óptimo grupos de metilos. En la invención pueden utilizarse, por ejemplo, etilhidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa y hidroxietilmetilcelulosa como éteres de celulosa que contienen a su vez, como sustituyentes de éter, grupos de alquilos, aparte de grupos de hidroalquilos.

En una de las formas de ejecución de la invención preferidas, el revestimiento de la forma de administración oral descrita en la presente invención contiene un éter de celulosa que, como sustituyente de éter, contiene exclusivamente grupos de hidroxialquilos, así como un éter de celulosa que contiene a su vez, como sustituyente de éter, grupos de alquilos, aparte de grupos de hidroxialquilos.

En el caso óptimo, la forma de administración oral con revestimiento descrita en la presente invención contiene, como éter de celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y hidroxipropilcelulosa. En ese caso, la hidroxipropilmetilcelulosa y la hidroxipropilcelulosa pueden tener una proporción en peso entre 90:10 y 10:90m; preferiblemente la proporción varía entre 30:70 y 70:30, y, en el caso óptimo, dicha proporción equivale aproximadamente a 35:65. Preferiblemente, se utiliza una mezcla binaria de hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

La parte en peso de los éteres que contiene el revestimiento en relación con el peso total de la forma de administración oral debe ser del 1% al 20%, preferiblemente del 1,5% al 10%, y, en el caso óptimo, del 3% al 5% en peso.

Aparte de los éteres de celulosa ya mencionados, el revestimiento puede contener igualmente éteres de alquilcelulosa, como metilcelulosa o etilcelulosa, por ejemplo, para aumentar su estabilidad física. Si contiene éteres de alquilcelulosa, éstos deberán presentar una proporción del 0,5% al 10% en peso con respecto a la masa seca del revestimiento.

Es indispensable que la forma de administración oral descrita en la presente invención esté completamente envuelta por el revestimiento.

Otra forma de ejecución recomendada de la forma de administración oral contiene microorganismos probióticos recubiertos con una capa resistente a los jugos gástricos. Con tal fin, los microorganismos se secan y a continuación se recubren mediante métodos que conocen los técnicos en la materia.

Preferiblemente, el revestimiento no contendrá otras sustancias auxiliares. En la producción sería útil utilizar un agente separador. Con tal fin se prefieren los estearatos, como por ejemplo, el estearato de magnesio, el monoestearato de glicerol, el glicerildipalmitoestearato o talco. La proporción de estearato con respecto a la masa seca del revestimiento puede ser del 1% al 10% en peso y, preferiblemente, dicha proporción equivaldrá aproximadamente al 5% en peso. La proporción de talco con respecto a la masa seca del revestimiento puede ser de hasta el 100% en peso y, preferiblemente, del 30% al 50% en peso.

El revestimiento puede aplicarse mediante una solución acuosa, orgánica o hidroalcohólica. Se prefiere un revestimiento aplicado con una solución acuosa. Por ello, el objeto de la invención es igualmente un procedimiento para elaborar la forma de administración oral descrita en la presente invención que se caracteriza por que el revestimiento se aplica mediante una solución acuosa y/u orgánica y, preferiblemente, una solución orgánica. Si el revestimiento se aplica mediante solución orgánica, ésta será una solución alcohólica y, preferible-

mente, una solución hidroalcohólica, es decir, una mezcla de agua y alcohol. Se prefiere el uso de alcohol etanol.

El revestimiento puede aplicarse mediante procedimientos conocidos, como por ejemplo, elaboración de grageas, pulverización de soluciones, dispersiones o suspensiones, por esmaltado o aplicación de polvo. Preferiblemente, el revestimiento se aplica con un coater de tambor o mediante un procedimiento de capa fluidizada, por ejemplo, el procedimiento Wurster.

Los revestimientos pueden ser transparentes u opacos. Para colorarlos pueden utilizarse pigmentos, lacas o colorantes.

En una forma de ejecución recomendada, la forma de administración oral descrita en la presente invención contiene, además de los microorganismos probióticos, otros aditivos nutricionales. Preferiblemente, contendrá vitaminas, minerales, oligoelementos, fibras, enzimas, extractos vegetales, proteínas, hidratos de carbono y/o grasas. Si la forma de administración oral contiene aditivos nutricionales cuya digestión comienza en el estómago, como por ejemplo, proteínas, es importante que dichos aditivos no estén completamente cubiertos por el revestimiento.

Con tal fin puede ser necesario que estos aditivos se incorporen a la forma de administración oral descrita en la presente invención de tal forma que no tengan contacto entre sí o con los microorganismos probióticos, en función del tipo de aditivos nutricionales utilizados. Este objetivo se alcanza, preferiblemente, incorporando los aditivos nutricionales y/o los microorganismos en distintos estratos de una pastilla de varias capas.

Pueden utilizarse las vitaminas A (β -carotina), C, E, las vitaminas del complejo B y/o la vitamina K. Preferiblemente, se utilizarán las vitaminas A, C y/o E. La cantidad de vitaminas se basa generalmente en la ingesta mínima necesaria recomendada correspondiente a la vitamina de que se trate, si bien ésta puede superarse del 50% al 300%. Para la vitamina C se recomiendan entre 50 y 300 mg, para la vitamina E entre 10 y 50 mg, para la vitamina A $\leq 1,5$ mg y para las vitaminas del complejo B entre 10 μ g y 20 mg.

Los minerales recomendados son sales orgánicas e inorgánicas de sodio, potasio, magnesio, cinc y/o hierro aptas para el consumo, preferiblemente en forma de carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, bifosfatos, sulfatos, bisulfatos, cloruros, fluoruros, citratos y/o lactatos. La proporción recomendada de minerales respecto al peso total de la forma de administración oral es del 20% al 40% en peso. Preferiblemente, la forma de administración oral descrita en la presente invención contiene los siguientes oligoelementos: silicio, cromo, mangano, iodo, molibdeno y/o selenio.

La forma de administración oral descrita en la presente invención puede contener las siguientes fibras: salvado de soja, salvado de maíz, salvado de trigo y/o molienda de cereales y, preferiblemente, salvado de soja. La proporción recomendada de fibras respecto al peso total de la forma de administración oral es del 2% al 50% en peso.

Se recomiendan las siguientes enzimas y coenzimas: lipasas y/o proteasas o coenzima Q, superoxidismutasa y/o glutathionperoxidasa, que fomentan las funciones del estómago y/o el intestino y/o el metabolismo. Éstas pueden incorporarse en las cantidades conocidas y de formas ya conocidas.

La forma de administración oral puede contener además otras sustancias probióticas, preferiblemente oligofructosa y/o otros oligosacáridos.

Como extractos vegetales se recomiendan los extractos secos y, en particular los que contienen bioflavonoides, polifenoles, fitoestrógenos y/o saponina, como por ejemplo, los extractos de equinácea.

La forma de administración oral descrita en la presente invención contiene preferiblemente las siguientes proteínas: proteína de soja y/o proteína de suero de leche, y grasas que contienen ácidos grasos poliinsaturados.

Asimismo, la forma de administración oral descrita en la presente invención puede contener las sustancias auxiliares y aditivos habituales en función de la forma de ejecución. La selección de las sustancias auxiliares y/o aditivos depende igualmente de las disposiciones legales en materia de alimentos del país en el que se deba utilizar la forma de administración oral descrita en la

presente invención. Con las pastillas, pastillas de varias capas y/o grageas descritas en la invención pueden utilizarse las siguientes sustancias auxiliares y aditivos: almidones (por ejemplo, almidones de maíz), talco, celulosa microcristalina, lactosa, dióxido de silicio de alta dispersión, polivinilpirrolidona y/o polvo de celulosa. Pueden utilizarse como aglutinantes y/o separadores los siguientes ingredientes: hidratos de carbono, como por ejemplo, manita, sorbita, xilita, glucosa, sacarosa, fructosa, maltosa, dextrosa, maltodextrina, y/o caolín, y/o derivados de la celulosa, como por ejemplo, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y/o hiroxipropilmetilcelulosa y/o carbonato de calcio, estearato de calcio, de magnesio y/o de glicerina. Además, la forma de administración oral descrita en la presente invención puede contener colorantes, saborizantes y/o aromatizantes, así como lubricantes, antioxidantes y/o estabilizadores. El contenido de estas sustancias básicas se basa, por una parte, en el contenido deseado de microorganismos probióticos, vitaminas, enzimas, fibras etc., y por la otra, en los criterios que determinan las propiedades mecánicas y físicas de la forma de administración oral, como por ejemplo, la dureza, la compresibilidad, el tamaño, el color y/o la forma.

La forma de administración oral descrita en la presente invención puede fabricarse con métodos técnicos ya conocidos. Estos métodos se describen, por ejemplo, en H. Sucker, P. Fuchs, P. Speiser, «Pharmazeutische Technologie», Stuttgart 1978, o bien en K.H. Bauer, K.H. Frömming, C. Führer, «Pharmazeutische Technologie», Stuttgart 1986. Aquí se presentan como referencia, por lo que forman parte de la exposición de la invención.

Los siguientes ejemplos, aunque no sólo ellos, explican la invención.

Ejemplo 1

En una pastilladora redonda de la empresa E. Hata se elaboró una mezcla de 45% de preparación bacteriana, 28,7% de fosfato tricálcico, 19% de celulosa microcristalina, 2% de glicerilpalmitoestearato, 0,6% de estearato de magnesio y 4,7% de explosivo con una mezcla de vitaminas y minerales, con la que se prensó una pastilla pisiforme cuyo núcleo tenía un peso de 1,0 g y unas dimensiones de 18,0 mm x 8,0 mm x 7,2 mm. A continuación se pulverizó una mezcla de 35 partes de hidroxipropilmetilcelulosa y 65 partes de hidroxipropilcelulosa en solución acuosa en un coater de tambor de la empresa O'Hara con una carga de 15 kg. La cantidad de la mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa fue del 5% en peso con respecto al peso del núcleo, lo que corresponde a 11,74 mg por cm² de superficie de la pastilla.

En un ensayo *in vitro* en el modelo TNO se comparan el núcleo no recubierto de la pastilla con las pastillas recubiertas del ejemplo 1. La observación del 100% del valor inicial representa la tasa de supervivencia de los microorganismos probióticos después de su paso por el modelo del estómago y el intestino delgado.

	Tasa de supervivencia de las bifidobacterias	
Tiempo de tránsito (min.)	Núcleo de la pastilla	Pastilla con revestimiento
360	2,3 %	21,2 %

Ejemplo 2

En una pastilladora redonda de la empresa Fette se elaboró una mezcla de 65% de preparación bacteriana, 20% de fosfato tricálcico, 6% de celulosa microcristalina, 2% de glicerilpalmitoestearato, 0,6% de estearato de magnesio y 6,4 % de explosivo con una mezcla de vitaminas y minerales, con la que se prensó una pastilla pisiforme cuyo núcleo tenía un peso de 1,35 g y unas dimensiones de

45

21,0 mm x 10,0 mm x 8 mm. A continuación se pulverizó una mezcla de 50 partes de hidroxipropilmetilcelulosa y 50 partes de hidroxipropilcelulosa en solución acuosa en un coater de tambor de la empresa O'Hara con un lote de 15 kg. La cantidad de la mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa fue del 7% en peso con respecto al peso del núcleo, lo que corresponde a 17,42 mg por cm² de superficie de la pastilla.

Ejemplo 3

En una pastilladora redonda de la empresa E. Hata se elaboró una mezcla de 45% de preparación bacteriana, 28,7% de fosfato tricálcico, 19% de celulosa microcristalina, 2% de glicerilpalmitoestearato, 0,6% de estearato de magnesio y 4,7% de explosivo con una mezcla de vitaminas y minerales, con la que se prensó una pastilla plisforme cuyo núcleo tenía un peso de 1,0 g y unas dimensiones de 18,0 mm x 8,0 mm x 7,2 mm. A continuación se pulverizó una mezcla de 35 partes de hidroxipropilmetilcelulosa y 65 partes de hidroxipropilcelulosa en solución acuosa en un coater de tambor de la empresa Pellegrini dotado de un vientre de 250 kg. La cantidad de la mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa fue del 5% en peso con respecto al peso del núcleo, lo que corresponde a 11,74 mg por cm² de superficie de la pastilla.

En un ensayo *in vitro* en el modelo TNO se comparan el núcleo no recubierto de la pastilla con las pastillas recubiertas del ejemplo 3. La observación del 100% del valor inicial representa la tasa de supervivencia de los microorganismos probióticos después de su paso por el modelo del estómago y el intestino delgado.

	Tasa de supervivencia de los lactobacilos	
Tiempo de tránsito (min.)	Núcleo de la pastilla	Pastilla con revestimiento
360	1,6 %	9,7 %

Ejemplo 4

En una pastilladora redonda de la empresa Fette se elaboró una mezcla de 65% de preparación bacteriana, 20% de fosfato tricálcico, 6% de celulosa microcristalina, 2% de glicerilpalmitoestearato, 0,6% de estearato de magnesio y 6,4 % de explosivo con una mezcla de vitaminas y minerales, con la que se prensó una pastilla pisiforme cuyo núcleo tenía un peso de 1,35 g y unas dimensiones de 21,0 mm x 10,0 mm x 8 mm. A continuación se pulverizó una mezcla de 35 partes de hidroxipropilmetilcelulosa y 65 partes de hidroxipropilcelulosa en solución acuosa en un coater de tambor de la empresa O'Hara dotado de un vientre de 15 kg. La cantidad de la mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa fue del 7% en peso con respecto al peso del núcleo, lo que corresponde a 17,42 mg por cm² de superficie de la pastilla.

Ejemplo 5

En una pastilladora redonda de la empresa E. Hata se elaboró una mezcla de 45% de preparación bacteriana, 28,7% de fosfato tricálcico, 19% de celulosa microcristalina, 2% de glicerilpalmitoestearato, 0,6% de estearato de magnesio y 4,7% de explosivo con una mezcla de vitaminas y minerales, con la que se prensó una pastilla pisiforme cuyo núcleo tenía un peso de 1,0 g y unas dimensiones de 18,0 mm x 8,0 mm x 7,2 mm. A continuación se elaboró una mezcla de 35 partes de hidroxipropilmetilcelulosa y 35 partes de hidroxipropilcelulosa en solución acuosa, se añadió estearato de magnesio al 5% en peso respecto a la

sustancia seca de polímeros y se pulverizó en un coater de la empresa Pellegrini dotado de un vientre de 250 kg. La cantidad de la mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa fue del 5% en peso con respecto al peso del núcleo, lo que corresponde a 11,74 mg por cm² de superficie de la pastilla.

Ejemplo 6

En una pastilladora redonda de la empresa E. Hata se elaboró una mezcla de 45% de preparación bacteriana, 28,7% de fosfato tricálcico, 19% de celulosa microcristalina, 2% de glicerilpalmitoestearato, 0,6% de estearato de magnesio y 4,7% de explosivo con una mezcla de vitaminas y minerales, con la que se prensó una pastilla pisiforme cuyo núcleo tenía un peso de 1,0 g y unas dimensiones de 18,0 mm x 8,0 mm x 7,2 mm. A continuación, se disolvió una mezcla de 35 partes de hidroxipropilmetilcelulosa y 35 partes de hidroxipropilcelulosa en una mezcla de etanol y agua (70 partes / 30 partes), se añadió estearato de magnesio al 5% en peso respecto a la sustancia seca de polímeros y se pulverizó en un coater de la empresa Pellegrini dotado de un vientre de 333 kg. La cantidad de la mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa fue del 7% en peso con respecto al peso del núcleo, lo que corresponde a 16,43 mg por cm² de superficie de la pastilla.

Ejemplo 7

En una pastilladora redonda de la empresa E. Hata se elaboró una mezcla de 45% de preparación bacteriana, 28,7% de fosfato tricálcico, 19% de celulosa microcristalina, 2% de glicerilpalmitoestearato, 0,6% de estearato de magnesio y 4,7% de explosivo con una mezcla de vitaminas y minerales, con la que se prensó una pastilla pisiforme cuyo núcleo tenía un peso de 1,0 g y unas dimensiones de 18,0 mm x 8,0 mm x 7,2 mm. A continuación se pulverizó una mezcla de 35 partes de hidroxipropilmetilcelulosa, 60 partes de hidroxipropilcelulosa y 5 partes de hidroxietilcelulosa en solución acuosa en un coater de tambor de la empresa Bohle con una carga de 5 kg. La cantidad de la mezcla de hidrox-

propilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa fue del 5% en peso con respecto al peso del núcleo, lo que corresponde a 11,74 mg por cm² de superficie de la pastilla.

Ejemplo 8

En una pastilladora redonda de la empresa E. Hata se elaboró una mezcla de 9,8% de preparación bacteriana, 35% de inulina, 28,7% de fosfato tricálcico, 18,9% de celulosa microcristalina, 2,0% de glicerilpalmitoestearato, 0,6% de estearato de magnesio y 5,0% de explosivo con una mezcla de vitaminas y minerales, con la que se prensó una pastilla pisiforme cuyo núcleo tenía un peso de 1,0 g y unas dimensiones de 18,0 mm x 8,0 mm x 7,2 mm. A continuación se elaboró una mezcla de 35 partes de hidroxipropilmetilcelulosa y 35 partes de hidroxipropilcelulosa en solución acuosa, se añadió estearato de magnesio al 5% en peso respecto a la sustancia seca de polímeros y se pulverizó en un coater de la empresa Pellegrini con un lote de 333 kg. La cantidad de la mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa fue del 5% en peso con respecto al peso del núcleo, lo que corresponde a 11,74 mg por cm² de superficie de la pastilla.

Reivindicaciones

1. Forma de administración oral que contiene al menos una especie de microorganismos probióticos y que se caracteriza por que dicha forma de administración y/o los microorganismos probióticos están provistos de un revestimiento que contiene al menos dos éteres de celulosa.
2. Forma de administración oral descrita en la Reivindicación 1 que se caracteriza por estar formada por una pastilla, una gragea, una cápsula, un granulado o un polvo, preferiblemente una pastilla y, en el caso óptimo, una pastilla de varias capas.
3. Forma de administración oral descrita en las Reivindicaciones 1 o 2 que se caracteriza por que los microorganismos probióticos son lactobacilos, bifidobacterias o estreptococos, y preferiblemente *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus bifidum*, *Lactobacillus gasser*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus crispatus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium brevis*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilus* y/o *Lactococcus lactis*.
4. Forma de administración oral descrita en una o varias de las Reivindicaciones 1 a 3 que se caracteriza por contener entre 10^3 y 10^{12} microorganismos probióticos, preferiblemente entre 10^5 y 10^{11} microorganismos probióticos, y en el caso óptimo entre 10^7 y 10^{10} microorganismos probióticos.
5. Forma de administración oral descrita en una o varias de las Reivindicaciones 1 a 4 que se caracteriza por que los éteres de celulosa que contiene el revestimiento contienen a su vez grupos de hidroxialquilos, preferiblemente grupos de hidroxietilos, hidroxipropilos y/o dihidroxipropilos y, en el caso óptimo, grupos de hidroxipropilos, en forma de sustituyentes de éter.

6. Forma de administración oral descrita en la Reivindicación 5 que se caracteriza por que al menos uno de los éteres de celulosa que contiene el revestimiento contiene a su vez, aparte de grupos de hidroxialquilos, grupos de alquilos, preferiblemente grupos de metilos y/o de etilos y, en el caso óptimo, grupos de metilos, en forma de sustituyentes de éter.
7. Forma de administración oral descrita en la Reivindicación 6 que se caracteriza por que el revestimiento contiene un éter de celulosa que, como sustituyente de éter, contiene exclusivamente grupos de hidroxialquilos, así como un éter de celulosa que contiene, como sustituyente de éter, grupos de alquilos, aparte de grupos de hidroxialquilos.
8. Forma de administración oral descrita en la Reivindicación 7 que se caracteriza por contener, como éteres de celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.
9. Forma de administración oral descrita en la Reivindicación 8 que se caracteriza por que la hidroxipropilmetilcelulosa y la hidroxipropilcelulosa presentan una proporción en peso entre sí de 90:10 a 10:90, preferiblemente de 70:30 a 30:70 y, en el caso óptimo, de aproximadamente 35:65.
10. Forma de administración oral descrita en una o varias de las Reivindicaciones 1 a 8 que se caracteriza por contener otros aditivos nutricionales, preferiblemente vitaminas, minerales, oligoelementos, fibras, enzimas, extractos vegetales, proteínas, hidratos de carbono y/o grasas.
11. Procedimiento de fabricación de una forma de administración oral descrita en una o varias de las Reivindicaciones 1 a 9 que se caracteriza por que el revestimiento se aplica mediante solución acuosa y/u orgánica, y preferiblemente mediante solución acuosa.

Resumen

La invención se refiere a una forma de administración oral que contiene una especie de microorganismos probióticos; dicha forma y/o las bacterias probióticas están provistas de un revestimiento que contiene al menos dos éteres de celulosa.

12
52

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P 04/076-IG/gb	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2005/004835	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 04/05/2005	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 28/05/2004
Anmelder MERCK PATENT GMBH		

Dieser Internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser Internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der Sprache ist die Internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die Internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. ☐ Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz siehe Feld Nr. 1.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld II).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld III).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld Nr. IV angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Hinsichtlich der Zeichnungen

a. Ist folgende Abbildung der Zeichnungen mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

b. ☐ wird keine der Abbildungen mit der Zusammenfassung veröffentlicht.

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K35/74 A23L1/03 A23L1/30 A61K9/36		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RESEARCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K A23L		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, FSTA		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 199 37 361 A1 (MERCK PATENT GMBH) 22. Februar 2001 (2001-02-22) Spalte 2, Zeile 43 - Spalte 5, Zeile 1; Ansprüche 1-11; Beispiele 1-3	1-11
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 016, Nr. 213 (C-0942), 20. Mai 1992 (1992-05-20) & JP 04 041434 A (ASAHI BREWERIES LTD), 12. Februar 1992 (1992-02-12) Zusammenfassung	1-11
A	EP 1 072 258 A (GREITHER, PETER) 31. Januar 2001 (2001-01-31) das ganze Dokument	1-11
☐ Weitere Veröffentlichungen sind die Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 30. September 2005		Abschlusssdatum des internationalen Recherchenberichts 07/10/2005
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 8018 Patentamt 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Beauftragter Toulacis, C

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 19937361	A1	22-02-2001	AT	276746 T	15-10-2004
			AU	770792 B2	04-03-2004
			AU	6158100 A	13-03-2001
			BR	0013110 A	07-05-2002
			CA	2377415 A1	22-02-2001
			CN	1364076 A	14-08-2002
			CZ	20020354 A3	15-05-2002
			WO	0112164 A1	22-02-2001
			EP	1207859 A1	29-05-2002
			HU	0203029 A2	28-12-2002
			JP	2003506481 T	18-02-2003
			MX	PA02000630 A	30-08-2002
			NO	20020676 A	11-02-2002
			PL	353878 A1	01-12-2003
			SK	1632002 A3	04-06-2002
			ZA	200110534 A	30-07-2003
JP 04041434	A	12-02-1992	KEINE		
EP 1072258	A	31-01-2001	KEINE		

88
55

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-119787- -00000-0000
Fec: 2006-11-27 17:48:00 Dep. 2020 NUECREACIONES
TIZ 11. PATENTE/IA
EYE: 376 FASENACIONALI
AGI411 PRESENTACION Folio: 55

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 86,304
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54739450	07/11/2006	47,091,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.
		TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

6010 09266 841 016 7

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

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 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 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 un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Fdo B
Firma Responsable

Fecha 27-nov-6

Camara 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@alc.gov.co
www.alc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

57

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 58

2020
Bogotá D.C.,

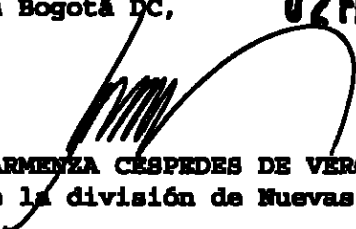
Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK PATENT GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	06 119767
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/004835
	Fecha inicio fase nacional	28/12/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	2519
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

02 FEB. 2007


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

lerazo