



07
02

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE N°

08-30993

TITULO: PROCEDIMIENTO PARA ESTABILIZAR
FORMAS DE ADMINISTRACIÓN FARMACÉUTICAS
QUE CONTENGAN MICROORGANISMOS

CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K9/20 // A61K9/48
A61K47/26 // A61K35/44

SOLICITANTE: MERCK PATENT GMBH

DOMICILIO: DARMSTADT, ALEMANIA

APODERADO: DARIO CARDENAS NAVAS

BOGOTÁ, D.C. 28/03/2008

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-030993-00000-0000

Fecha: 2008-03-28 17:07:08 Dep. 2020 NUECREACIÓN
Tra. 11: PATENTEIYI Eve: 378 FASE NACIONAL
Act. 411 PRESENTACIÓN Folios: 58

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: Merck Patent GMBH

Dirección: Frankfurter Strasse 250 64293 Darmstadt,
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Darmstadt, Alemania

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: 3123600 Fax: 3122410

E-mail: general@cardenasycardenas.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☒

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: DARIO CARDENAS NAVAS

Dirección: Carrera 7 No 71-52 Torre B Piso 9

Teléfono: 3123600 Fax: 3123600

E-Mail: general@cardenasycardenas.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 170666 TP 1250
29

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre:
1. Markus Rudolph
2. Stefan Henke
3. Iris Manneck
4. Holger Peitz
5. Andreas Christ

Dirección:
1. Les Maisous De la Fontaine 1267 Vich, Suiza
2. Bahnhofstrasse 18 57548 Kirchen, Alemania
3. Wilhelm-Jaeger-Strasse 18 64287 Darmstadt, Alemania
4. Hildegard-von-Bingen-Strasse 41 65462 Ginsheim, Alemania
5. Hirschstrasse 14 69115 Heidelberg, Alemania

Nacionalidad:
1. Sueco y Alemán
2. Alemán
3. Alemán
4. Alemán
5. Alemán

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/008468

Fecha Agosto 30, 2006

Publicación Internacional No. WO 2007/036278 A2

Fecha Abril 5, 2007

⑥

Título(54):

PROCEDIMIENTO PARA ESTABILIZAR FORMAS DE ADMINISTRACIÓN
FARMACEÚTICAS QUE CONTENGAN MICROORGANISMOS

⑦

Clasificación Internacional (51):

A61K 9/20 // A61K 9/48 // A61K 4/26

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EUROPA

(32) Fecha

29.09.2005

(31) N° de Solicitud

05021254.7

⑨

Comprobante de Pago No.

08-24-592

Fecha

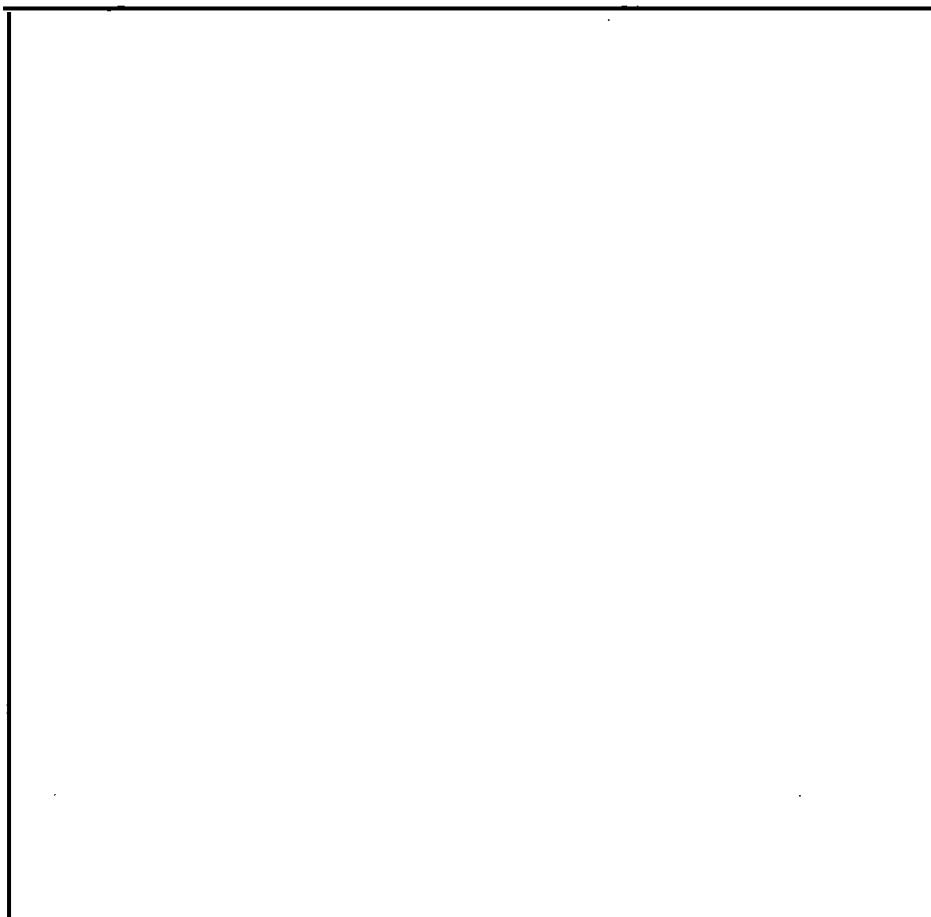
Marzo 28, 2008

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite 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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional 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.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. (Nuevo capítulo reivindicatorio)
- ☐ Otros.

11 FIGURA CARACTERISTICA



12 Solicito la Concesión de la patente

NOMBRE DARIO CARDENAS NAVAS

FIRMA

[Handwritten signature of Dario Cardenas Navas]

C.C. 17006629 BTA TP 1250

C.S.J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-030993-00000-0000

Fecha: 2008-03-26 17:07:08 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTE/II Eje: 378 FASENACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 58

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 24,592
FECHA : MARZO 26 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	VR. PAGO
CARDENAS Y CARDENAS P.S.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	662754387	1076475	26/03/2008	9,425,400.00

***** CONCEPTO *****

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005 01-01 SOLICITUDES	
1. TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
TOTAL :	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____




RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

MIL PESOS

PATENTE DE INVENCION PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **MERCK PATENT GMBH**

(72) Inventor(es) **Markus Rudolph; Stefan Henke; Iris Manneck; Holger Peitz; Andreas Christ**

(74) Apoderado: **DARIO CARDENAS NAVAS**

(30) Prioridad	(31) <i>No. Prioridad</i>	(32) <i>Fecha</i>	(33) <i>País</i>
	05021254.7	29.09.2005	Europa

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **05.04.2007**

Fecha de presentación de la solicitud: **30.08.2006**

N° publicación: **WO 2007/036278 A2**

No. de solicitud **PCT/EP2006/008468**

(54) Título: **PROCEDIMIENTO PARA ESTABILIZAR FORMAS DE ADMINISTRACIÓN FARMACEÚTICAS QUE CONTENGAN MICROORGANISMOS**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA **PATENTE DE INVENCION** **PCT** **MODELO DE UTILIDAD** **DISEÑO INDUSTRIAL**

5

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional :			
(71) Solicitante(s) MERCK PATENT GMBH			
(72) Inventor(es)			
(74) Apoderado:			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) Pais
	05021254.7	29.09.2005	Europa
(85) Fecha límite inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 05.04.2007	
Fecha de presentación de la solicitud: 30.08.2006		No. Publicación WO2007/036278 A2	
No. de solicitud PCT/EP2006/008468			

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Título: PROCEDIMIENTO PARA ESTABILIZAR FORMAS DE ADMINISTRACIÓN FARMACEÚTICAS QUE CONTENGAN MICROORGANISMOS

(57) Resumen:

La invención se refiere a un procedimiento para estabilizar formas de administración farmacéuticas sólidas que contengan al menos una especie de microorganismos, así como un paquete que contenga a su vez un envase y una forma de administración farmacéutica que contenga como mínimo una especie de microorganismos.

Method for stabilising pharmaceutical administration forms comprising microorganisms

The invention relates to a method for stabilising solid pharmaceutical administration forms which comprises at least one species of microorganism, and to a pack comprising packaging and a solid pharmaceutical administration form which comprises at least one species of microorganism.

Microorganisms are frequently present in solid pharmaceutical administration forms, where the latter can be administered orally, vaginally or anally. Thus, for example, probiotic microorganisms are employed in medicaments to be administered orally in order to ameliorate or eliminate symptoms which are caused by disturbed or damaged intestinal flora. A further example are vaginal suppositories comprising microorganism cultures, for example of the *Lactobacillus acidophilus* strain, which are employed for stabilising the vaginal flora and result in a reduction in the frequency of recurrence of urinary tract infections (Reid G. et al.: Influence of three day antimicrobial therapy of lactobacillus vaginal suppositories on recurrence of urinary tract infections, Clin Ther 1992; 14: 11-6).

For the preparations to be effective, it is necessary that the microorganisms present therein are in living form at the time of administration and that they are capable of reproducing. The aim during the preparation of pharmaceutical administration forms comprising microorganisms and during subsequent storage thereof is therefore to maintain the activity of the microorganisms present as far as possible.

Methods for the preparation and storage of medicaments comprising microorganisms are known from the prior art. Thus, for example, EP 0 131 114 A1 describes a *Lactobacillus* preparation by application of a suspension of the bacteria to a pulverulent or granular carrier material and subsequent drying thereof. After preparation, the preparation is introduced into

packaging containing an oxygen-free protective-gas atmosphere in order to maintain the activity of the microorganisms present during storage thereof.

DE 198 19 475 describes a drying method for microorganism cultures which is claimed to increase the long-term storage stability thereof. The target quantity aimed at is a water activity (a_w) in the material being dried of less than 0.15. In order to achieve this target quantity, the material being dried has to be dried in the fluidised-bed process and/or assistants which have an a_w value of ≤ 0.01 must be added.

The methods known from the prior art for increasing the storage stability are unsatisfactory at least for one of the following reasons:

1. the methods are technically very complex;
2. the requirement of the water activity of the assistants is too high;
3. the storage stability of the administration forms is too low;
4. the methods are commercially too expensive;
5. the methods cause thermal damage to the microorganism cultures and/or the assistants and active compounds.

The object of the present invention was to provide a method which no longer has the described disadvantages of the prior art. In particular, the method should be simple and inexpensive to carry out, allow the use of assistants having any water activity, not result in thermal stressing of the microorganisms and the administration form comprising them and have the effect that the activity of the microorganisms is substantially retained over the entire storage time of the medicament, i.e. until it is taken by the patient.

Surprisingly, the object has been achieved by introducing a solid administration form comprising microorganisms which has been prepared in accordance with the prior art into packaging in the inner wall(s) of which an

absorbent and at least one channel former is embedded over at least part of the area. The present invention therefore relates to a method for stabilising a solid pharmaceutical administration form comprising at least one microorganism culture which is characterised in that the solid pharmaceutical administration form is introduced into packaging in the inner wall(s) of which an absorbent and at least one channel former is embedded over at least part of the area. After introduction of the solid pharmaceutical administration form into the packaging, the latter is sealed, for example by means of a lid. Inner wall(s) is taken to mean the inward-facing surface of the wall(s) of the packaging, i.e. the surface(s) of the packaging which is (are) in contact with the solid pharmaceutical administration form present therein.

The method can be used for all solid pharmaceutical administration forms which are in the solid physical state at room temperature and are intended, for example, for oral, anal or vaginal administration. All solid pharmaceutical administration forms which are intended for direct administration after removal from the packaging, such as, for example, tablets, dragees, hard capsules, granules, pellets, powders, pellets, suppositories, but also those which have to be converted into the administrable form before administration, such as, for example, dried juices, for example in the form of powders which have to be converted into solution before administration, are encompassed. The pharmaceutical administration form is preferably a tablet, a dragee, a hard capsule, a granular product, a suppository, a pellet or a powder. Hard capsules have shells without added plasticiser, can be divided into an upper and lower part and consist, for example, of gelatine or starch.

Pharmaceutical administration form above and below is taken to mean a term for various technical administration forms as are known for the administration of medicaments to humans or animals. The expression pharmaceutical administration form is thus independent of a particular legal status and is in no way restricted to medicaments, ingredients which may be present are various substances, such as, for example, medicaments, food supple-

ments and/or functional ingredients. Examples of pharmaceutical administration forms for the purposes of the present invention can be in the form of medicaments and food supplements.

Microorganisms which may be present are all microorganisms which either usually occur themselves in the healthy human or animal body or have a health-promoting action on the healthy, impaired or sick human or animal body. Microorganisms which may be present are, for example, bacteria, fungi and/or yeasts.

Preferred microorganisms are living yeasts, such as, for example, *Saccharomyces boulardii*, and/or bacteria, particularly preferably bacteria, very particularly preferably probiotic bacteria, such as, for example, lactobacilli, bifidobacteria and/or streptococci. Particular preference is given here 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*.

Suitable packaging is polymeric containers. Absorbents and channel formers may be present together either directly in the inner wall(s) of the polymer forming the container or may be applied as a layer to the inner wall(s) of the polymeric container. Absorbents and channel formers can likewise be embedded in an inlay, which is introduced into the packaging as an insert, so that at least part of the inner walls of the packaging are lined therewith.

For the purposes of the present invention, containers are both single-dose containers, such as, for example, blister packs, and also multidose containers, such as, for example, screw-lid containers or tablet tubes.

Polymers which can be employed as a mixture with absorbents and channel formers are, in particular, thermoplastics, such as, for example, polyolefins, such as polyethylene and/or polypropylenes, polyisoprenes, polybutadienes, polybutenes, polysiloxanes, polyamides, ethylene-vinyl acetate copolymers, ethylene-methacrylate copolymers, polystyrenes, polyesters, polyanhydrides, polyacrylate nitriles, polysulfonates, polyester amides, polyacrylate esters, propylene-maleic anhydride, polyethylene-maleic anhydride, polyethylene-urethanes, polyethylene-ethylvinyl alcohols, polyethylene-nylon and/or polyurethanes. The walls provided on their inner surface with absorbents and channel formers have, based on the total weight of the mixture of polymer, channel formers and absorbents, a polymer content of 10 - 90% by weight.

The absorbents present can basically be drying agents of any type, i.e. moisture-binding binders. Three groups of drying agents come into consideration:

The first group contains chemical substances which form hydrates with water. Examples of chemical substances of this type are anhydrous salts, which tend to absorb water or moisture and form a stable hydrate in the process. Moisture is bound and the liberation thereof is prevented by a chemical reaction.

The second group of drying agents contains substances which are reactive. The substances react with water or moisture by forming a new substance. The newly formed substances are normally stable at low temperatures, which is only reversible on expenditure of high energy. Drying agents of this type are used principally for drying solvents and as water-absorbent material in polymers which themselves have to remain in a moisture-reduced state.

The third group of drying agents binds the moisture by physical adsorption. The drying agent comprises particles having fine capillaries into which the moisture is drawn. The pore size of the capillaries and the density thereof in the drying agent determine the absorption properties here. Examples of drying agents of this type are molecular sieves, silica gels, certain synthetic

polymers, such as, for example, those which are used in baby nappies, and starches. Drying agents from the third group are preferably present in the packaging since they are substantially inert and are water-insoluble. Molecular sieves having a pore size of 3 to 15 ångström and/or silica gels having a pore size of 24 ångström are particularly preferred here.

Channel formers which come into consideration are hydrophilic substances, such as, for example, polyglycols, ethylvinyl alcohols, glycerol, polyvinyl alcohols, polyvinylpyrrolidone, vinylpyrrolidone, N-methylpyrrolidone, polysaccharides, saccharides and/or sugar alcohols. Preferred polyglycols are polyethylene glycol and/or polypropylene glycol. Saccharides which can be used are, for example, glucose, mannose, galactose and/or fructose. Suitable sugar alcohols are, for example, mannitol, sorbitol, hexitol, dulcitol, xylitol, ribitol and/or erythrol. Polysaccharides are taken to mean, for example, dextrans and/or hydrolysed starch.

In the inner walls provided with absorbents and channel formers, the channel formers can have a proportion of 10 - 40% by weight, based on the total weight of the mixture of polymer, channel formers and absorbents.

Absorbents and channel formers are embedded in the inner wall(s) of the container over part of the area or over the entire area. Over part of the area means that at least part of the total area of the container forming the inner wall(s) contains absorbents and channel formers. Over the entire area means that the entire area of the container forming the inner walls contains absorbents and channel formers. According to an advantageous embodiment, absorbents and channel formers are present in at least 10%, preferably in at least 50%, particularly preferably in at least 90%, of the inner walls, based on the total inside area of the container.

Polymers which comprise absorbents and channel formers, and containers made therefrom which can be used as packaging for the method according to the invention, are known from the prior art and are described, for example, in WO 97/32663 A1, EP 1000873 A2 and WO 03/086900 A1.

EP 1421991 A1, WO 00/76879 A1. Packaging which can be employed for the method of the present invention is commercially available and is offered, for example, by Capitol Specialty Plastics Inc., 2039 McMillan Street Auburn, Alabama, USA, under the trade name Activ-Vial, or by Süd Chemie, Ostenrieder Str. 15, 85368 Moosburg, Germany, under the trade name 2 AP Multipolymer.

The method according to the invention enables the inexpensive provision of stable, solid pharmaceutical administration form comprising at least one microorganism culture. These can be prepared, for example, using inexpensive raw materials which cannot be used as starting material in accordance with the prior art owing to their high water activity values or have to be dried in additional steps before and/or after conversion into the pharmaceutical administration form.

Surprisingly, the method according to the invention also enables the provision of marketable products comprising solid pharmaceutical administration forms comprising at least one microorganism culture which were hitherto unsuitable for marketing in accordance with the prior art since they have inadequate storage stability. After transfer of the administration form into the packaging, water is removed continuously and over a long period from the administration form by the absorbent present in the inner wall(s) of the packaging. The removal of water takes place over a large area and under mild conditions and thus results in stabilisation of the solid pharmaceutical administration form during storage thereof.

Stabilisation of a solid pharmaceutical administration form comprising at least one microorganism culture which is comparable with the method according to the invention cannot readily be achieved even with drying after preparation, since extended drying under comparably mild conditions cannot be carried out in practice for time and cost reasons and drying at elevated temperature results in damage to the pharmaceutical administration form, in particular to the microorganism cultures present therein.

13

The stabilising action of the method according to the invention is based on the influence of the packaging on the solid pharmaceutical administration form, which can thus be provided in a storage-stable form. The achievement of the action according to the invention thus requires that the solid pharmaceutical administration form is present in the packaging, i.e. administration form and packaging together are in the form of a pack.

The invention therefore also relates to a pack comprising packaging in the inner wall(s) of which at least one channel former is embedded together with at least one absorbent over at least part of the area, and a solid pharmaceutical administration form comprising at least one microorganism culture, as described above and below.

The pack may contain any solid pharmaceutical administration form comprising at least one microorganism culture. According to a preferred embodiment of the invention, the pack contains, as solid pharmaceutical administration form, a solid pharmaceutical administration form intended for oral administration, in particular a tablet, a dragee, a hard capsule, a granular product, a suppository or a powder. The pharmaceutical administration form present in the pack may comprise microorganisms in any number which is necessary for the respective purpose. The solid pharmaceutical administration form present in the pack 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.

After peroral administration, probiotic microorganisms are largely deactivated during prior passage through the stomach before their health-promoting action can be achieved in the human or animal intestine. In order to ensure an adequately high activity of the probiotic microorganisms in the human and animal intestine, it is therefore preferred for the solid, oral pharmaceutical administration form present in the pack to be provided with a coating which protects the microorganisms against deactivation during passage through the stomach, but then dissolves in the intestine, so that

14

the microorganisms are liberated there. Suitable coatings are all systems, preferably pH-controlled, such as, for example, gastric juice-resistant coatings, i.e. coatings made from materials which are insoluble in the acidic gastric juice and are soluble in the (more alkaline) intestine, or time-controlled coatings, i.e. coatings which dissolve after a predetermined period after oral administration to the human or animal, independently of the pH of the respective environment, this period being set so that it corresponds to the duration of passage of the administration form from ingestion of the preparation to arrival thereof at the target site of the intestine. Alternatively, the microorganisms themselves instead of the entire solid pharmaceutical administration form may also be provided with the protective coating.

According to a furthermore preferred embodiment, the solid pharmaceutical administration form present in the pack, in particular if it is intended for oral administration, comprises further nutrition-relevant additives in addition to the probiotic microorganisms. Nutrition-relevant additives which may be present are preferably vitamins, mineral substances, trace elements, dietary fibre, enzymes, plant extracts, proteins, carbohydrates and/or fats. If the oral administration form comprises nutrition-relevant additives whose digestion begins as early as in the stomach, such as, for example, proteins, it is important that these nutrition-relevant additives are at least not completely enclosed by the coating.

Oral pharmaceutical administration forms which comprise probiotic microorganisms and further, nutrition-relevant additives are known from EP 931 543 A1. As described therein, formulations which comprise probiotic microorganisms together with the nutrition-relevant additives described are unstable. In order nevertheless to provide an oral administration form comprising probiotic microorganisms and nutrition-relevant additives, it is proposed that the probiotic microorganisms and the nutrition-relevant additives be distributed over layers of a multilayered tablet which are separated from one another. In order to achieve good stability, the layer com-

prising microorganisms should have a very low water content, which is achieved by drying the microorganism cultures and the carrier material very carefully before they are mixed. However, the requisite drying of microorganisms and carrier material and the formulation as multilayered tablet is complex in equipment terms and time-consuming and overall results in high manufacturing costs.

Surprisingly, it has been found that solid pharmaceutical administration forms comprising at least one microorganism culture and nutrition-relevant additives can be provided in a storage-stable form without microorganisms and carrier material being pre-dried and/or the microorganisms and the nutrition-relevant additives being present in layers which are in each case separated from one another by introducing the solid pharmaceutical administration form comprising the microorganisms and nutrition-relevant additives into packaging in the inner wall(s) of which at least one channel former is embedded together with at least one absorbent over at least part of the area, giving a pack comprising said packaging and the solid pharmaceutical administration form comprising microorganisms. The invention therefore also relates to a pack comprising packaging in the inner wall(s) of which at least one channel former is embedded together with at least one absorbent over at least part of the area, and a solid pharmaceutical administration form comprising at least one microorganism culture and at least one nutrition-relevant additive. The nutrition-relevant additive(s) and the microorganisms may advantageously be present in the pharmaceutical administration form present in the pack as a mixture with one another without this resulting in an unstable product. The restriction described in the prior art to formulations having a layered structure, in particular to a multilayered tablet, does not apply.

Vitamins which are preferably present in the solid pharmaceutical administration form present in the pack according to the invention are vitamin A (β -carotene), carotinoids, vitamin D, vitamin C, vitamin E, vitamins of the B complex and/or vitamin K, and related compounds thereof having compa-

16

rable activity. Vitamins of the B complex which may preferably be present are folic acid, tetrahydrofolic acid and/or derivatives thereof, in particular (6S)-tetrahydrofolic acid, 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolic acid, 5-formyl-(6S)-tetrahydrofolic acid, 10-formyl-(6R)-tetrahydrofolic acid, 5,10-methylene-(6R)-tetrahydrofolic acid, 5,10-methenyl-(6R)-tetrahydrofolic acid and/or 5-formimino-(6S)-tetrahydrofolic acid. The amount of vitamins generally depends on the recommended minimum required dose for the particular vitamin, although 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.

Mineral substances which are preferably present in the solid pharmaceutical administration form present in the pack according to the invention are inorganic or organic sodium, potassium, calcium, magnesium, zinc and/or iron salts which are suitable for consumption and are 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 solid pharmaceutical administration form, is preferably from 20 to 40% by weight. The solid administration form preferably comprises silicon, chromium, manganese, iodine, molybdenum and/or selenium as trace elements.

The dietary fibre present in the solid pharmaceutical administration form present in the pack according to the invention is preferably soya bran, corn bran, wheat bran and/or whole grain, particularly preferably soya bran. The proportion of dietary fibre, based on the total weight of the solid pharmaceutical administration form, is preferably 2 to 50% by weight.

Preferred enzymes or coenzymes are lipases and/or proteases or coenzyme Q, superoxide dismutase and/or glutathione peroxidase, which promote the 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 solid pharmaceutical administration form present in the pack according to the invention may in addition comprise further prebiotic substances, preferably oligofructose and/or other oligosugars.

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

The solid pharmaceutical administration form present in the pack according to the invention preferably comprises, as proteins, soya protein and/or dairy protein and/or, as fats, fats which comprise polyunsaturated fatty acids.

The solid pharmaceutical administration form present in the pack according to the invention may in addition, depending on the embodiment, comprise conventional assistants and additives. The choice of the assistants and/or additives also depends on the food regulations in the country in which the solid pharmaceutical administration form present in the pack is to be used. Assistants and/or additives used, for example for tablets, multilayered tablets, dragees, hard capsules, granules, pellet preparations and/or powders, are starch (for example corn starch), talc, microcrystalline cellulose, lactose, highly disperse silicon dioxide, polyvinylpyrrolidone and/or cellulose powder. Further constituents which may be present 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. Furthermore, the solid pharmaceutical administration form present in the pack may 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, dietary fibre, 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 prepared by various methods known to the person skilled in the art. These methods are known, for example, from H. Sucker, P. Fuchs, P. Speiser, "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:

3-layered tablet analogously in EP 931 543 A1 comprising probiotic bacteria

Production:

Mixtures of 3% by weight of bacterial preparation (comprising *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*), 10.5% by weight of inulin, 8.6% by weight of calcium phosphate, 5.7% by weight of cellulose, 2.3% by weight of assistants (disintegrants, release agents) (1st layer), mineral substances, trace elements, dyes, disintegrants, release agents, cellulose (2nd layer) and vitamins, trace elements, disintegrants, release agents and cellulose (3rd layer) (percentage data in each case based on the total tablet weight) are pressed successively in a 3-layered tablet press (rotary machine) from E. Hata to give an oblong-shaped 3-layered tablet having the dimensions 18 mm x 8 mm. The tablets obtained are subsequently provided with a film coating (from aqueous solution comprising hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose and a release agent), the coating was 5% by weight, based on the weight of the core, corresponding to 11 mg/cm² of tablet surface. Coated 3-layered tablets are obtained, each having a weight of 1050 mg.

Storage and testing:

The stability of the film tablets is checked in durability studies. To this end, film tablets are either introduced into packaging in the inner wall of which a channel former is embedded together with an absorbent (packaging A) or into a polypropylene canister with screw lid (packaging B) and stored at 40°C/75% r.h. After predetermined times, the tablets are removed, and the microorganism count present in each case is determined by the Koch pour plate method by counting. The results are shown in Table 1 (average of three batches)

Test parameter	Start	<u>Storage condition</u>	
		<u>40°C/75% r.h.</u>	
		13 weeks	26 weeks
		Packaging A	
Probiotic cultures [KBE]	$1.4 \cdot 10^8$	$5.9 \cdot 10^7$	$4.6 \cdot 10^7$
		Packaging B	
Probiotic cultures [KBE]	$1.4 \cdot 10^8$	$2.5 \cdot 10^3$	$<1.0 \cdot 10^3$

Table 1

Example 2

Tablet comprising bacteria, vitamins and mineral substances

Production:

A mixture of 50% by weight of sorbitol, 7.7% by weight of vitamin mixture, 24% by weight of mineral substances, 3% by weight of bacterial preparation (comprising *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*), 6% by weight of release agents, 4.5% by weight of dyes, 2.3% by weight of acidifiers, 2.22% by weight of aromas and 0.06% by weight of sweeteners is pressed in a Fette E1 eccentric press to give a slightly curved, round tablet having a weight of 1000 mg and a diameter of 15 mm.

The storage and stability testing is carried out analogously to Example 1. Packaging B in this example is a polypropylene canister with screw lid and a desiccant capsule. The results are shown in Table 2.

Test parameter	Start	<u>Storage condition</u>	
		<u>40°C/75% r.h.</u>	
		13 weeks	26 weeks
		Packaging A	
Probiotic cultures [KBE]	$5.3 \cdot 10^7$	$3.9 \cdot 10^7$	$3.0 \cdot 10^7$
		Packaging B	
Probiotic cultures [KBE]	$5.3 \cdot 10^7$	$5.4 \cdot 10^6$	$<1.0 \cdot 10^3$

Table 2

Example 3**Granules comprising a bacterial preparation**

A bacterial preparation was granulated with an aqueous gelatine solution in the Glatt GPCG 3 granulator (0.5 mm nozzle) at a feed-air temperature of 65°C, an exhaust-air temperature of about 45°C and a spray rate of 12 g/min.

Example 4**Hard gelatine capsule containing a bacterial preparation**

A mixture of 98% of bacterial preparation, 1% of ascorbic acid and 1% of inulin was introduced into hard gelatine capsules (size 0).

Example 5

Hard gelatine capsule containing a bacterial preparation

A mixture at least comprising a bacterial preparation (comprising *Lactobacillus casei*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*) was introduced into hard gelatine capsules (size 0).

The storage and stability testing is carried out analogously to Example 1. Packaging B in this example is an organic polymer/aluminium blister pack. The results are shown in Table 3.

Test parameter	Start	<u>Storage condition</u>	
		<u>40°C/75% r.h.</u>	
		13 weeks	26 weeks
		Packaging A	
Probiotic cultures [KBE]	$1.1 \cdot 10^{10}$	$2.8 \cdot 10^9$	$1.6 \cdot 10^9$
		Packaging B	
Probiotic cultures [KBE]	$1.1 \cdot 10^{10}$	-	$<1.0 \cdot 10^3$

Table 3

23

Example 6

Hard gelatine capsule containing a bacterial preparation

A mixture of a bacterial preparation (comprising Lactobacillus GG), micro-crystalline cellulose and magnesium stearate was introduced into hard gelatine capsules (size 0).

The storage and stability testing is carried out analogously to Example 1.

The results are shown in Table 4.

Test parameter	Start	<u>Storage condition</u>	
		<u>40°C/75% r.h.</u>	
		13 weeks	26 weeks
		Packaging A	
Probiotic cultures [KBE]	$2.4 \cdot 10^{10}$	$1.2 \cdot 10^8$	$8.7 \cdot 10^7$

Table 4

Example 7

Powder comprising a bacterial preparation

The packaged powder comprises a bacterial preparation (comprising Lactobacillus GG), maltodextrin, sorbitol and sucrose.

The storage and stability testing is carried out analogously to Example 1.

The results are shown in Table 5.

Test parameter	Start	<u>Storage condition</u>	
		<u>40°C/75% r.h.</u>	
		13 weeks	26 weeks
		Packaging A	
Probiotic cultures [KBE]	$5.7 \cdot 10^9$	$4.3 \cdot 10^8$	$1.3 \cdot 10^9$

Table 5

25

Patent Claims

1. Method for stabilising a solid pharmaceutical administration form comprising at least one microorganism culture, characterised in that the solid pharmaceutical administration form is introduced into packaging in the inner wall(s) of which at least one channel former is embedded together with at least one absorbent over at least part of the area.
2. Method according to Claim 1, characterised in that the solid pharmaceutical administration form is tablet, a dragee, a capsule, a granular product, a suppository, a pellet or a powder.
3. Method according to Claim 1 and/or 2, characterised in that the microorganism culture present is probiotic microorganisms.
4. Method according to Claim 3, characterised in that the probiotic microorganisms are lactobacilli, bifidobacteria, 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*.
5. Method according to Claim 1, characterised in that the packaging comprises, as absorbent, a drying agent which binds moisture by physical adsorption.
6. Method according to Claim 5, characterised in that the drying agent is a molecular sieve or silica gel.
7. Pack comprising packaging according to one or more of Claims 1, 5 and 6 and a solid pharmaceutical administration form according to one or more of Claims 1 to 4 comprising at least one microorganism culture.

25A

- 26
8. Pack according to Claim 7, characterised in that the solid pharmaceutical administration form present in the packaging is intended for oral administration.
 9. Pack according to Claim 7 and/or 8, characterised in that the solid pharmaceutical administration form present in the packaging comprises 10^3 to 10^{12} preferably 10^5 to 10^{11} and particularly preferably 10^7 to 10^{10} microorganisms.
 10. Pack according to one or more of Claims 7 to 9, characterised in that the pharmaceutical administration form present in the packaging comprises further nutrition-relevant additives, preferably vitamins, mineral substances, trace elements, dietary fibre, enzymes, plant extracts, proteins, carbohydrates and/or fats.

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

PCT/EP 2006 / 008468

Internationales Aktenzeichen

(30.08.06)

30 AUG 2006

Internationales Anmeldedatum

RO/EP

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)
(max. 12 Zeichen)

P05/172-1g/gs

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Verfahren zur Stabilisierung von pharmazeutischen Darreichungsformen enthaltend Mikroorganismen

Feld Nr. II ANMELDER

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Merck Patent GmbH
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
DE

Telefonnr.:

0 61 51/72-33 28

Telefaxnr.:

0 61 51/72 71 91

Fernschreibnr.:

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☒ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

RUDOLPH, Markus
Les Maisous De la Fontaine
1267 Vich
CH

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

CH

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

☐ Anwalt

☒ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Merck Patent GmbH
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
DE

Telefonnr.:

0 61 51/72-33 28

Telefaxnr.:

0 61 51/72 71 91

Fernschreibnr.:

Registrierungsnr. des Anwalts beim Amt:

☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

HENKE, Stefan
Bahnhofstrasse 16
57548 Kirchen
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

MANNECK, Iris
Wilhelm-Jaeger-Strasse 18
64287 Darmstadt
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

PEITZ, Holger
Hildegard-von-Bingen-Strasse 41
65462 Ginsheim
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

CHRIST, Andrea
Gonsbachstrasse 5
55124 Mainz
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. V BESTIMMUNGEN

Die Einreichung dieses Antrags umfaßt gemäß Regel 4.9 Absatz a die Bestimmung aller Vertragsstaaten, für die der PCT am internationalen Anmeldedatum verbindlich ist, und insoweit verfügbar, für jede Art von Schutzrecht und sowohl für ein regionales als auch für ein nationales Patent.

Dennoch wird

- ☐ DE Deutschland nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt
☐ JP Japan nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt
☐ KR Republik Korea nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt
☐ RU Russische Föderation nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt

(Obenstehende Kästchen können nur angekreuzt werden, um die betreffenden Bestimmungen (unwiderruflich) auszuschließen, falls die internationale Anmeldung, zum Zeitpunkt ihrer Einreichung, in Feld Nr. VI die Priorität einer in dem betreffenden Staat eingereichten früheren nationalen Anmeldung beansprucht, um zu vermeiden, daß diese frühere nationale Anmeldung nach nationalem Recht ihre Wirkung verliert. Siehe die Anmerkungen zu Feld Nr. V für die Folgen solcher nationalen Rechtsvorschriften in diesen Staaten).

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung; Staat oder Mitglied der WTO	regionale Anmeldung;* regionales Amt	internationale Anmeldung; Anmeldeamt
Zeile (1) 29. September 2005 (29.09.2005)	05021254.7		EP	
Zeile (2)				
Zeile (3)				

- ☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist):

- ☐ sämtliche Zeilen ☐ Zeile (1) ☐ Zeile (2) ☐ Zeile (3) ☐ weitere, siehe Zusatzfeld

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde:

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):

ISA / EPA

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):

Datum (Tag/Monat/Jahr)

Aktenzeichen

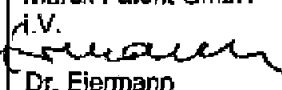
Staat (oder regionales Amt)

Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN

Die Felder Nr. VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an):

Anzahl der
Erklärungen

- ☐ Feld Nr. VIII (i) Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders :
☐ Feld Nr. VIII (ii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten :
☐ Feld Nr. VIII (iii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen :
☐ Feld Nr. VIII (iv) Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika) :
☐ Feld Nr. VIII (v) Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitschädlichkeit :

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE																																																							
Diese internationale Anmeldung enthält: (a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter: <table border="0"> <tr> <td>Antrag (inklusive Erklärungsblätter) :</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Beschreibung (ohne Sequenzprotokoll und/oder diesbezügliche Tabellen) :</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>Ansprüche :</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Zusammenfassung :</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Zeichnungen :</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tellanzahl :</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>Sequenzprotokoll :</td> <td></td> </tr> <tr> <td>diesbezügliche Tabellen :</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2"><i>(für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in elektronischer Form eingereicht wird; siehe unter (c))</i></td> </tr> <tr> <td>Gesamtanzahl :</td> <td>27</td> </tr> </table> (b) ☐ ausschließlich in elektronischer Form (Abschnitt 801(a)(i)) (i) ☐ Sequenzprotokoll (ii) ☐ diesbezügliche Tabellen (c) ☐ auch in elektronischer Form (Abschnitt 801(a)(ii)) (i) ☐ Sequenzprotokoll (ii) ☐ diesbezügliche Tabellen Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden (i) ☐ Sequenzprotokoll: (ii) ☐ diesbezügliche Tabellen: <i>(zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) und/oder 10(ii) in der rechten Spalte angeben)</i> Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):	Antrag (inklusive Erklärungsblätter) :	4	Beschreibung (ohne Sequenzprotokoll und/oder diesbezügliche Tabellen) :	20	Ansprüche :	2	Zusammenfassung :	1	Zeichnungen :		Tellanzahl :	27	Sequenzprotokoll :		diesbezügliche Tabellen :		<i>(für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in elektronischer Form eingereicht wird; siehe unter (c))</i>		Gesamtanzahl :	27	Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Unterlagen bei (kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an) <table border="0"> <tr> <td>1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet:</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>9. ☐ Sequenzprotokoll in elektronischer Form (Art und Anzahl der Datenträger)</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokoll identisch ist</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>10. ☐ Tabellen in elektronischer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokoll (Art und Anzahl der Datenträger)</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater)</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind)</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>11. ☒ Sonstige (einzeln auflühren): Form 1031</td> <td>:</td> </tr> </table> Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: Deutsch	1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung	:	2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht	:	3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht	:	4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):	:	5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift	:	6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet:	:	7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:	:	8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material	:	9. ☐ Sequenzprotokoll in elektronischer Form (Art und Anzahl der Datenträger)	:	(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	:	(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter	:	(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokoll identisch ist	:	10. ☐ Tabellen in elektronischer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokoll (Art und Anzahl der Datenträger)	:	(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	:	(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater)	:	(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind)	:	11. ☒ Sonstige (einzeln auflühren): Form 1031	:
Antrag (inklusive Erklärungsblätter) :	4																																																						
Beschreibung (ohne Sequenzprotokoll und/oder diesbezügliche Tabellen) :	20																																																						
Ansprüche :	2																																																						
Zusammenfassung :	1																																																						
Zeichnungen :																																																							
Tellanzahl :	27																																																						
Sequenzprotokoll :																																																							
diesbezügliche Tabellen :																																																							
<i>(für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in elektronischer Form eingereicht wird; siehe unter (c))</i>																																																							
Gesamtanzahl :	27																																																						
1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung	:																																																						
2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht	:																																																						
3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht	:																																																						
4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):	:																																																						
5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift	:																																																						
6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet:	:																																																						
7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:	:																																																						
8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material	:																																																						
9. ☐ Sequenzprotokoll in elektronischer Form (Art und Anzahl der Datenträger)	:																																																						
(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	:																																																						
(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter	:																																																						
(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokoll identisch ist	:																																																						
10. ☐ Tabellen in elektronischer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokoll (Art und Anzahl der Datenträger)	:																																																						
(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	:																																																						
(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater)	:																																																						
(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind)	:																																																						
11. ☒ Sonstige (einzeln auflühren): Form 1031	:																																																						
Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, DES ANWALTS ODER DES GEMEINSAMEN VERTRETERS Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet. Merck Patent GmbH i.V.  i.V.  Dr. Eiermann Dr. Lang																																																							

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung: (30. 08. 06) 30 AUG 2006	2. Zeichnungen: ☐ eingegangen: ☐ nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA /	6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen
Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P05/172-1g/gs	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2006/008468	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 30/08/2006	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 29/09/2005
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 4 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** beruht die internationale Recherche auf

- ☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde
- ☐ einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache _____, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (Regeln 12.3 a) und 23.1 b)).

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

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

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld Nr. 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. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61K9/20 A61K9/48 A61K47/26 A61K35/74 B65D81/26

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61K A61J

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, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, FSTA

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98/41103 A (UCB SA [BE]; MARSHALL COLIN [GB]; SEALBY LESLEY [GB]; TAYLOR LEWIS [GB] 24. September 1998 (1998-09-24) Seite 2, Zeilen 20-35 Seite 3, Zeile 11 Seite 4, Zeilen 19,20; Ansprüche 1-4; Beispiele 1,2	1-10
X	US 4 667 814 A (WAKAMATSU SYUJI [JP] ET AL) 26. Mai 1987 (1987-05-26) Spalte 1, Zeile 56 - Spalte 2, Zeile 14; Beispiel 2	1-4,7-10
A		5,6
A	EP 1 072 258 A (GREITHER PETER [CH]) 31. Januar 2001 (2001-01-31) Absätze [0001], [0007] - [0010], [0012] - [0014], [0020], [0021]; Ansprüche 1,9	1-10
	----- -/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besonders 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

I 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

13. Juni 2007

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

25/06/2007

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 opo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Revolmächtigter Beauftragter

Marttin, Emmeline

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
4 A	WO 2005/063200 A (FERROSAN AS [DK]; HENRIKSEN KRISTIAN LUND [DK]; MORTENSEN HELENE MATHI) 14. Juli 2005 (2005-07-14) Ansprüche 1,20-22,47 -----	1-10
5 A	ANONYMUS: "Desiccant film packages nearing market" IN-PHARMA TECHNOLOGIST.COM, [Online] 24. August 2005 (2005-08-24), XP002437467 Gefunden im Internet: URL: http://www.in-pharmatechnologist.com/news-by-product/news.asp?id=62058&idCat=66&k=alcan--desiccant-packaging [gefunden am 2007-06-11] Seite 1 - Seite 2 -----	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/008468

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9841103	A	24-09-1998	AT 219332 T 15-07-2002
		AU 735833 B2 19-07-2001	
		AU 6387698 A 12-10-1998	
		BR 9808360 A 23-05-2000	
		CA 2283249 A1 24-09-1998	
		CN 1251018 A 19-04-2000	
		DE 69806138 D1 25-07-2002	
		EP 0975232 A1 02-02-2000	
		IN 187910 A1 20-07-2002	
		JP 2001514525 T 11-09-2001	
		NZ 337562 A 27-04-2001	
		ZA 9802197 A 21-09-1998	
US 4667814	A	26-05-1987	DE 3581048 D1 07-02-1991
		EP 0179460 A2 30-04-1986	
		JP 1809474 C 10-12-1993	
		JP 5014584 B 25-02-1993	
		JP 61103445 A 21-05-1986	
EP 1072258	A	31-01-2001	KEINE
WO 2005063200	A	14-07-2005	AU 2004308632 A1 14-07-2005
		CA 2551581 A1 14-07-2005	
		CN 1913905 A 14-02-2007	
		EP 1699474 A2 13-09-2006	

(19) World Intellectual Property Organisation
International Bureau



(43) International Publication Date
5 April 2007 (05.04.2007)

PCT

(10) International Publication Number:
WO 2007/036278 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01) A61K 35/74 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2006/008468

(22) International Filing Date: 30 August 2006 (30.08.2006)

(25) Filing Language: German

(26) Publication Language: German

(30) Priority Data:

05021254.7 29 September 2005 (29.09.2005) EP

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **RUDOLPH**, Markus [DE/CH]; Les Maisons de la Fontaine, CH-1267 Vich (CH). **HENKE**, Stefan [DE/DE]; Bahnhofstrasse 16, 57548 Kirchen (DE). **MANNECK**, Iris [DE/DE]; Wilhelm-Jaeger-Strasse 18, 64287 Darmstadt (DE). **PEITZ**, Holger [DE/DE]; Hildegard-von-Bingen-Strasse 41, 65462 Ginsheim (DE). **CHRIST**, Andreas [DE/DE]; Gonsbachstrasse 5, 55124 Mainz (DE).

(74) Common Representative: **MERCK PATENT GMBH**; Frankfurter Straße 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, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, SL, 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, LV, 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:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

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

(54) Title: METHOD FOR STABILISING PHARMACEUTICAL ADMINISTRATION FORMS COMPRISING MICROORGANISMS

(57) Abstract: The invention relates to a method for stabilising solid pharmaceutical administration forms which comprises at least one species of microorganism, and to a pack comprising packaging and a solid pharmaceutical administration form which comprises at least one species of microorganism.

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

MERCK PATENT GMBH
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
ALLEMAGNEDate of mailing (day/month/year)
11 May 2007 (11.05.2007)Applicant's or agent's file reference
P05/172-1g/gs

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2006/008468International filing date (day/month/year)
30 August 2006 (30.08.2006)

The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

CHRIST, Andreas
Gonsbachstrasse 5
55124 Mainz
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

CHRIST, Andrea
Kirchstrasse 14
69115 Heidelberg
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Righetto Norbert

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 70 80

Telephone No. +41 22 338 74 11

Resumen

La invención se refiere a un procedimiento para estabilizar formas de administración farmacéuticas sólidas que contengan al menos una especie de microorganismos, así como un paquete que contenga a su vez un envase y una forma de administración farmacéutica que contenga como mínimo una especie de microorganismos.

**Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 Darmstadt**

**Procedimiento para estabilizar formas de
administración farmacéuticas que contengan
microorganismos**

La invención se refiere a un procedimiento para estabilizar formas de administración farmacéuticas sólidas que contengan al menos una especie de microorganismos, así como un paquete que contenga a su vez un envase y una forma de administración farmacéutica que contenga al menos una especie de microorganismos.

Muy a menudo, las formas de administración farmacéuticas sólidas contienen microorganismos para administración por vía oral, vaginal o anal. Así por ejemplo, en los medicamentos de administración oral se utilizan microorganismos pro-bióticos a fin de aliviar o eliminar los síntomas provocados por la destrucción de la flora intestinal o los daños sufridos por ésta. Otro ejemplo lo constituyen los supositorios vaginales que contienen cultivos de microorganismos, por ejemplo, de la cepa *Lactobacillus acidophilus*, que se emplean para estabilizar la flora vaginal y que provocan una disminución de la frecuencia de las recidivas en las infecciones de las vías urinarias (Reid G. *et al.*: Influence of three day antimicrobial therapy of lactobacillus vaginal suppositories on recurrence of urinary tract infections, Clin Ther 1992; 14: 11-6).

Para que estas preparaciones surtan efecto es necesario que los microorganismos que contienen se encuentren vivos en el momento de la aplicación y que sean capaces de reproducirse. Por ello, el objetivo de la producción de formas de administración farmacéuticas que contengan microorganismos y de su posterior almacenamiento es mantener tanto tiempo como sea posible la actividad de dichos microorganismos.

La técnica actual conoce procedimientos para la producción y almacenamiento de medicamentos que contienen microorganismos. Así, la patente EP 0 131 114 A1 describe, por ejemplo un preparado de lactobacilos producido mediante la aplicación de una suspensión de bacterias sobre un soporte en polvo o granulado y su posterior secado. Tras su producción, este preparado se introduce en un envase con una atmósfera de gas protector libre de oxígeno para mantener la actividad de los microorganismos que contiene durante su almacenamiento.

La patente DE 198 19 475 describe un procedimiento de secado para cultivos de microorganismos que aumenta su estabilidad de almacenamiento durante períodos prolongados. El parámetro objetivo es una actividad de agua (a_w) en la masa de secado inferior a 0,15. A fin de alcanzar este parámetro objetivo, la masa de secado debe secarse mediante un procedimiento de lecho fluidizado y/o añadirse coadyuvantes que presenten un valor $a_w \leq 0,01$.

Los procedimientos conocidos por la técnica actual para aumentar la estabilidad de almacenamiento no resultan satisfactorios, al menos por uno de los siguientes motivos:

1. los procedimientos presentan una gran complejidad técnica;
2. los requerimientos de actividad del agua que deben presentar los coadyuvantes son demasiado elevados;
3. la estabilidad de almacenamiento de las formas de administración es demasiado reducida;
4. los procedimientos son demasiado costosos desde un punto de vista comercial;
5. los procedimientos provocan daños térmicos en los cultivos de microorganismos y/o en los principios activos y los coadyuvantes.

El objetivo de la presente invención era proporcionar un procedimiento que eliminara las desventajas descritas que presentan las técnicas actuales. En particular, la ejecución del procedimiento debía ser sencilla y económica, permitir el empleo de coadyuvantes de cualquier actividad de agua, no provocar efectos térmicos sobre los organismos ni sobre la forma de administración que los contiene y permitir que la actividad de los microorganismos se mantuviera durante todo el período de almacenamiento del medicamento, es decir, hasta su toma por el paciente.

Sorprendentemente, este objetivo se pudo alcanzar introduciendo una forma de administración sólida que contenía microorganismos, producida mediante técnicas conocidas, en un envase en cuyas paredes interiores se

habían incorporado, al menos parcialmente, un absorbente y como mínimo una sustancia canalizante. Por consiguiente, el objeto de la presente invención es un procedimiento para estabilizar una forma de administración farmacéutica sólida que contiene al menos un cultivo de microorganismos, que se caracteriza porque dicha forma de administración farmacéutica sólida se encuentra en un envase cuyas paredes interiores incorporan, al menos parcialmente, un absorbente y como mínimo una sustancia canalizante. Tras la introducción de la forma de administración farmacéutica sólida en el envase, éste se cierra, por ejemplo con una tapa. Por paredes interiores se entiende la superficie que da hacia el interior de la/s pared/es del envase, es decir, la/s superficie/s del envase que está/n en contacto con la forma de administración farmacéutica sólida que contiene dicho envase.

Este procedimiento puede utilizarse con todas las formas de administración farmacéuticas sólidas que a temperatura ambiente se encuentran en estado sólido y se destinan, por ejemplo, a la administración oral, anal o vaginal. Se incluyen todas las formas de administración farmacéuticas sólidas que tras su extracción del envase están destinadas a su administración directa, como por ejemplo, pastillas, grageas, cápsulas duras, granulados, pelets, polvos, supositorios, pero también aquellas que deben transformarse previamente en formas administrables, como por ejemplo, jugos secos, a modo de ejemplo en forma de polvos, que deben transformarse en disoluciones antes de su administración. Las formas de administración farmacéutica preferidas son pastillas, grageas, cápsulas duras, granulados, supositorios, pelets o polvo. Las cápsulas duras poseen una cubierta sin aditivos plastificantes, pueden dividirse en dos mitades, inferior y superior, y están formadas por gelatina o almidón, por ejemplo.

En todo este texto, por forma de administración farmacéutica se entienden las diversas formas de administración técnica conocidas para la administración de fármacos a seres humanos o animales. Así pues, la expresión «forma de administración farmacéutica» es independiente de una situación

jurídica determinada y no se limita en absoluto a los medicamentos, pues puede contener diversas sustancias, como por ejemplo, fármacos, complementos alimenticios y/o ingredientes funcionales. Algunos ejemplos de formas de administración farmacéuticas en el sentido de la presente invención se pueden presentar como medicamentos y complementos alimenticios.

Pueden contener todos los microorganismos que están presentes normalmente en un cuerpo humano o animal sano o bien que tienen un efecto saludable sobre cuerpos humanos o animales sanos, con trastornos o enfermos. Los microorganismos que pueden contener son, por ejemplo, bacterias, hongos y/o levaduras.

Los microorganismos preferibles son levaduras vivas, como por ejemplo, *Saccharomyces boulardii*, y/o bacterias, de preferencia bacterias, y en el mejor de los casos bacterias probióticas, como por ejemplo, lactobacilos, bifidobacterias o estreptococos. Muy especialmente las especies: *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* y/o *Lactococcus lactis*.

Los envases que pueden utilizarse son recipientes de polímeros. Los absorbentes y las sustancias canalizantes pueden estar incorporados directa y conjuntamente en la/s pared/es interior/es del polímero que forma el recipiente o bien aplicarse como una capa sobre la pared interior del recipiente de polímero. Asimismo, el absorbente y las sustancias canalizantes pueden estar incorporados en una incrustación introducida en el envase, de modo que al menos una parte de la pared interior del envase quede revestida por dicha incrustación.

Son recipientes en el sentido de la presente invención tanto los recipientes de dosis única, por ejemplo, los envases por compresión (blísteres), como los recipientes para varias dosis, como por ejemplo los recipientes de tapa rosca o los tubos de pastillas.

Los polímeros que mezclados con los absorbentes y las sustancias canalizantes pueden utilizarse son, en particular, los termoplásticos, como por ejemplo, las poliolefinas, como el polietileno y/o el polipropileno, el poliisopreno, el polibutadieno, el polibuteno, el polisiloxano, la poliamida, los copolímeros de etileno-vinilacetato, los copolímeros de etileno-metacrilato, los poliestiroles, los poliésteres, los polianhídridos, los poliacrilonitrilos, los polisulfonatos, las poliesteramidas, los poliésteres acrílicos, el anhídrido de ácido propilen-maleico, el anhídrido de ácido polietilen-maleico, los uretanos de polietileno, los alcoholes polietilen-etilvinílicos, el nylon de polietileno y/o los poliuretanos. Las paredes provistas de absorbentes y sustancias canalizantes en su superficie interior presentan un contenido en polímeros del 10% al 90% en peso, referido al peso total de la mezcla de polímeros, sustancias canalizantes y absorbentes.

Como absorbente puede utilizarse en principio cualquier tipo de agente secante, es decir, de aglutinante de humedad. Entran en consideración tres grupos de agentes secantes:

El primer grupo contiene sustancias químicas que forman hidratos con el agua. Algunos ejemplos de estas sustancias químicas son las sales anhidridas que tienden a absorber agua o humedad, formando así un hidrato estable. La humedad se absorbe y una reacción química impide su liberación.

El segundo grupo de agentes secantes contiene sustancias reactivas. Estas sustancias reaccionan con el agua o la humedad formando una nueva sustancia. Las sustancias así formadas normalmente son estables a bajas temperaturas y sólo son reversibles mediante el empleo de grandes cantidades de energía. Este tipo de agentes secantes se utiliza sobre todo para secar disolventes y como material para absorber agua en los

polímeros, los cuales deben mantenerse en un estado de humedad reducida.

El tercer grupo de agentes secantes absorbe la humedad por adsorción física. El agente secante contiene partículas provistas de capilares finos en los que penetra la humedad. Las propiedades de absorción están determinadas por el tamaño de los poros de los capilares, así como por su densidad dentro del agente secante. Algunos ejemplos de dichos agentes secantes son los tamices moleculares, los geles de sílice, ciertos polímeros sintéticos, como por ejemplo los utilizados en los pañales para bebés, y los almidones. Se prefiere incorporar en el envase agentes secantes del tercer grupo porque son casi inertes e insolubles en agua. Se prefieren en particular los tamices moleculares con un tamaño de poro de 3 a 15 angströms y/o los geles de sílice con un tamaño de poro de 24 angströms.

Como sustancias canalizantes se tienen en consideración sustancias hidrófilas, como por ejemplo, los poliglicoles, los alcoholes de etilvinilo, la glicerina, los alcoholes de polivinilo, la polivinilpirrolidona, la vinilpirrolidona, la N-metilpirrolidona, los polisacáridos, los sacáridos y/o los alcoholes de azúcares. Entre los poliglicoles se prefieren el polietilenglicol y/o el polipropilenglicol. Como sacáridos se pueden utilizar, por ejemplo, glucosa, manosa, galactosa y/o fructosa. Como alcoholes de azúcares se pueden emplear, por ejemplo, manitol, sorbitol, hexitol, dulcitol, xilitol, ribitol y/o eritrol. Como polisacáridos se entiende, por ejemplo, la dextrina y/o el almidón hidrolizado.

En las paredes interiores provistas de absorbentes y sustancias canalizantes, estas últimas pueden presentar una proporción del 10% al 40% en peso, referido al peso total de la mezcla de polímeros, sustancias canalizantes y absorbentes.

Los absorbentes y sustancias canalizantes se encuentran incorporados total o parcialmente en la superficie de las/s pared/es interior/es del recipiente. Parcialmente significa que al menos una parte de la superficie total que forma la/s pared/es interior/es del recipiente contiene absorbentes y sustancias canalizantes. Totalmente significa que la superficie total que

forma la/s pared/es interior/es del recipiente contiene absorbentes y sustancias canalizantes. En una forma de realización ventajosa, contiene absorbentes y sustancias canalizantes al menos en un 10%, con preferencia al menos en un 50% y con especial preferencia al menos en un 90% de las paredes interiores, referido a la superficie interior total del recipiente.

Las técnicas actuales conocen polímeros que contienen absorbentes y sustancias canalizantes, y recipientes hechos con dichos polímeros que pueden utilizarse para el procedimiento según la invención, y que se describen, por ejemplo en las patentes WO 97/32663 A1, EP 1000873 A2, WO 03/086900 A1, EP 1421991 A1 y WO 00/76879 A1. Los envases que pueden emplearse para el procedimiento de la presente invención están disponibles comercialmente, siendo ofrecidas, por ejemplo, por la empresa Capitol Specialty Plastics Inc., 2039 McMillan Street Auburn, de Alabama, Estados Unidos, con la marca Activ-Vial o por la Streptococcus thermophilus empresa Süd Chemie, Osterrieder Str. 15, 85368 Moosburg, Alemania, con el nombre comercial 2 AP Multipolymer.

El procedimiento según la invención permite la preparación asequible de formas de administración farmacéuticas sólidas estables que contengan al menos un cultivo de microorganismos. Éstas pueden producirse, por ejemplo, con materias primas de bajo precio que, según los conocimientos técnicos actuales, no pueden utilizarse como material de partida debido a sus elevados valores de actividad de agua o que deben secarse en pasos adicionales anteriores y/o posteriores a su procesado como forma de administración farmacéutica.

Sorprendentemente, el procedimiento según la invención también permite preparar productos comercializables de formas de administración farmacéuticas sólidas que contienen al menos un cultivo de microorganismos, que de acuerdo con los conocimientos actuales de la técnica no podían comercializarse debido a su falta de estabilidad de almacenamiento. Tras la introducción de la forma de administración en el envase, los absorbentes integrados en la/s pared/es interior/es del envase absorben continuamente

el agua de la forma de administración durante un período prolongado. Esta absorción de agua tiene lugar en toda la superficie y en condiciones suaves, lo que permite estabilizar la forma de administración farmacéutica sólida durante su almacenamiento.

Un secado posterior a la producción no permite una estabilización de una forma de administración farmacéutica sólida que contenga al menos un cultivo de microorganismos comparable a la que puede obtenerse con el procedimiento según la invención, ya que un secado prolongado no puede realizarse en la práctica en condiciones suaves similares por motivos de tiempo y costes, y un secado a una temperatura superior provoca daños en la forma de administración farmacéutica, especialmente en los cultivos de microorganismos que esta última contiene.

El efecto estabilizador del procedimiento según la invención se basa en la influencia del envase sobre la forma de administración farmacéutica sólida, la cual permite el almacenamiento estable de ésta. Así pues, para lograr el efecto según la invención es necesario que la forma de administración farmacéutica sólida se encuentre dentro del envase, es decir que dicha forma de administración y el envase formen un paquete.

Por lo tanto, también es objeto de la presente invención un paquete que comprenda un envase, en cuya/s pared/es interior/es está integrado al menos parcialmente como mínimo una sustancia canalizante con al menos un absorbente, y una forma de administración farmacéutica sólida que contenga como mínimo un cultivo de microorganismos, como se describe aquí anteriormente y a continuación.

El paquete puede contener cualquier forma de administración farmacéutica sólida que a su vez contenga al menos un cultivo de microorganismos. En una forma de ejecución preferible de la invención, el paquete contiene como forma de administración farmacéutica sólida una determinada forma de administración farmacéutica sólida para administración oral, en particular una pastilla, una gragea, una cápsula dura, un granulado, un supositorio o polvo. La forma de administración farmacéutica sólida que con-

tiene el paquete puede contener a su vez la cantidad de microorganismos necesaria para el fin correspondiente. Preferiblemente, la forma de administración farmacéutica sólida contenida en el paquete contiene entre 10^3 y 10^{12} microorganismos probióticos, con especial preferencia entre 10^5 y 10^{11} , y en el mejor de los casos entre 10^7 y 10^{10} .

Tras una administración peroral, gran parte de los microorganismos probióticos son desactivados al pasar por el estómago antes de lograr su efecto saludable en el intestino humano o animal. Por ello, para garantizar una actividad suficientemente elevada de los microorganismos probióticos en el intestino humano o animal es preferible que la forma de administración farmacéutica oral sólida que contiene el paquete esté provista de un recubrimiento que proteja a los microorganismos contra su inactivación al pasar por el estómago, pero que se disuelva en el intestino de forma que los microorganismos puedan liberarse en éste último. Puede utilizarse cualquier recubrimiento, prefiriéndose los sistemas controlados por pH, como por ejemplo, los revestimientos resistentes a los jugos gástricos, es decir, los revestimientos de materiales que no se disuelven en los jugos gástricos ácidos y sí en el intestino (alcalino), o revestimientos controlados por tiempo, es decir, aquellos que tras su administración oral a seres humanos o animales se disuelven tras un tiempo predeterminado, independientemente del pH del entorno, debiéndose ajustar dicho tiempo de manera que se corresponda con la duración del trayecto de la forma de administración desde la toma del preparado hasta su llegada al lugar de destino en el intestino. De forma alternativa, el recubrimiento protector puede aplicarse directamente a los microorganismos, en lugar de a la totalidad de la forma de administración farmacéutica sólida.

Otra forma preferible de ejecución, la forma de administración farmacéutica sólida que contiene el paquete, en particular si está destinada a una administración oral, contiene otros aditivos nutritivos aparte de los microorganismos probióticos. Los aditivos nutritivos que puede contener son preferiblemente vitaminas, minerales, oligoelementos, fibras, enzimas, ex-

tractos vegetales, proteínas, hidratos de carbono y/o grasas. Si la forma de administración oral contiene aditivos nutritivos cuya digestión comienza en el estómago, como por ejemplo las proteínas, es importante que dichos aditivos nutritivos no estén totalmente cubiertos por el recubrimiento protector.

En la patente EP 931 543 A1 se describen formas de administración oral farmacéuticas que contienen microorganismos probióticos y otros aditivos nutritivos. Como se indica en dicha patente, las formulaciones que contienen microorganismos probióticos junto con los aditivos nutritivos antes descritos son inestables. No obstante, a fin de proporcionar una forma de administración oral que contenga microorganismos probióticos y aditivos nutritivos, se propone que los microorganismos probióticos y los aditivos nutritivos se distribuyan en capas separadas de una pastilla multi-capa. Para lograr una buena estabilidad, la capa que contenga los microorganismos debe presentar un contenido de agua sumamente bajo, para lo cual los cultivos de microorganismos y el material de soporte deben secarse minuciosamente antes de su mezcla. Sin embargo, el secado necesario de los microorganismos y del material de soporte, así como la formulación en forma de pastilla multi-capa, resultan técnicamente complejos, requieren mucho tiempo y conllevan elevados costes de producción.

Sorprendentemente se observó que pueden producirse formas de administración farmacéuticas sólidas que contengan al menos un cultivo de microorganismos y aditivos nutritivos con estabilidad de almacenamiento sin secar previamente los microorganismos y el material de soporte, y/o sin que los microorganismos y los aditivos nutritivos deban encontrarse en capas separadas, siempre que la forma de administración farmacéutica sólida que contiene dichos microorganismos y aditivos nutritivos se introduzca en un envase en cuya/s pared/es interior/es se haya integrado, al menos parcialmente, como mínimo una sustancia canalizante junto con al menos un absorbente, de tal modo que se forme un paquete que comprenda dicho envase, así como la forma de administración farmacéutica sólida

que contiene los microorganismos. Por lo tanto, el objeto de la presente invención es igualmente un paquete que comprenda un envase, en cuya/s pared/es interior/es esté integrado al menos parcialmente una sustancia canalizante como mínimo junto con al menos un absorbente, así como una forma de administración farmacéutica sólida que contenga al menos un cultivo de microorganismos y al menos un aditivo nutritivo. Preferiblemente el/los aditivo/s nutritivo/s y los microorganismos contenidos en la forma de administración farmacéutica incluida en el paquete pueden estar mezclados sin que ello provoque inestabilidad en el producto. Con ello se elimina la limitación a formulaciones de estructura estratificada, en particular las pastillas multi-capa, que implican los conocimientos técnicos actuales.

Las vitaminas contenidas preferiblemente en el paquete según la invención que contiene la forma de administración farmacéutica sólida son la vitamina A (β -carotina), las carotenoides, la vitamina D, la vitamina C, la vitamina E, las vitaminas del complejo B y/o la vitamina K, así como composiciones afines a éstas con actividad comparable. Como vitaminas del complejo B pueden contener preferiblemente el ácido fólico, el ácido tetrahidrofólico y/o sus derivados, en particular el ácido (6S)-tetrahidrofólico, el ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, el ácido 5-formil-(6S)-tetrahidrofólico, el ácido 10-formil-(6R)-tetrahidrofólico, el ácido 5,10-metileo-(6R)-tetrahidrofólico, el ácido 5,10-metenil-(6R)-tetrahidrofólico y/o el ácido 5-formimino-(6S)-tetrahidrofólico. La cantidad de vitaminas se basa por regla general en la dosis mínima necesaria recomendada para cada vitamina, si bien ésta puede superarse en un 50% a 300% como promedio. El intervalo para la vitamina C se sitúa 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 contenidos en la forma de administración farmacéutica sólida incluida en el paquete según la invención son preferiblemente sales comestibles orgánicas o inorgánicas de sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc y/o hierro, en particular en forma de carbonatos, bicarbonatos, fosfa-

tos, bifosfatos, sulfatos, bisulfatos, cloruros, fluoruros, citratos y/o lactatos. La cantidad de minerales referida al peso total de la forma de administración farmacéutica sólida asciende preferiblemente al 20% hasta el 40% en peso. Preferiblemente, la forma de administración sólida contiene los siguientes oligoelementos: silicio, cromo, manganeso, yodo, molibdeno y/o selenio.

La forma de administración farmacéutica sólida incluida en el paquete según la invención contiene preferiblemente las siguientes fibras: salvado de soja, salvado de maíz, salvado de trigo y/o cereales triturados, con especial preferencia salvado de soja. La proporción de fibras respecto al peso total de la forma de administración farmacéutica sólida ascenderá preferiblemente al 2% hasta el 50% en peso.

Las enzimas y coenzimas preferibles son lipasas y/o proteasas o bien coenzimas Q, superoxidismutasa y/o glutathionperoxidasa, que facilitan la función del estómago y/o de los intestinos y/o estimulan el metabolismo. Estas sustancias pueden introducirse en las cantidades y formas conocidas.

La forma de administración farmacéutica sólida contenida en el paquete contemplado en la presente invención puede contener además otras sustancias prebióticas, con preferencia oligofructosa y/u otros oligosacáridos.

Como extractos vegetales son preferibles los extractos secos y, en particular aquellos que contienen bioflavonoides, polifenoles, fitoestrógenos y/o saponinas, como por ejemplo, extractos de equinacea.

La forma de administración farmacéutica sólida contenida en el paquete según la invención contiene preferiblemente las siguientes proteínas: proteína de soja y/o proteína de suero de leche, y/o grasas que contienen ácidos grasos poliinsaturados.

La forma de administración farmacéutica sólida contenida en el paquete según la invención puede contener además otros coadyuvantes y aditivos, dependiendo de su forma de ejecución. La elección de los coadyuvantes

y/o aditivos dependerá de la disposiciones de la reglamentación alimentaria del país en el que se utilice la forma de administración farmacéutica sólida contenida en el paquete. Los coadyuvantes y/o aditivos que pueden utilizarse son, por ejemplo, pastillas, pastillas multi-capa, grageas, cápsulas duras, granulados, preparaciones en forma de pelets y/o polvo, almidón (por ejemplo, almidón de maíz), talco, celulosa microcristalina, lactosa, dióxido de silicio de alta dispersión, polivinilpirrolidona y/o celulosa en polvo. Otros ingredientes que pueden utilizarse como aglutinantes o antiaglomerantes son: los carbohidratos, como por ejemplo la manita, la sorbita, la xilita, la glucosa, la sucrosa, la fructosa, la maltosa, la dextrosa, la maltodextrina y/o el caolín y/o los derivados de celulosa, como por ejemplo, la metilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa y/o la hidroxipropilmetilcelulosa y/o el carbonato de calcio, y el estearato de calcio, de magnesio y/o de glicerina. Asimismo, la forma de administración farmacéutica sólida contenida en el paquete puede incluir colorantes, saborizantes y/o aromatizantes, así como lubricantes, antioxidantes y/o estabilizadores. El contenido de estas sustancias básicas se regula por un lado según el contenido deseado de microorganismos probióticos, vitaminas, enzimas, fibras, etc., y por otro lado según los criterios que determinan las propiedades mecánicas y físicas de la forma de administración oral, como por ejemplo, dureza, compresibilidad, tamaño, color y/o forma.

La producción de la forma de administración oral según la invención puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos por los expertos en la materia. Estos métodos se describen, por ejemplo, en H. Sucker, P. Fuchs, P. Speiser, *Pharmazeutische Technologie*, Stuttgart, 1978, o en K.H. Bauer, K.H. Frömming, C. Führer, *Pharmazeutische Technologie*, Stuttgart, 1986. Se incluyen aquí como referencia, formando así parte de la exposición de la invención.

Los ejemplos a continuación, que no son exhaustivos, explican la invención.

Ejemplo 1:

Pastilla de tres capas, análoga a la que figura en la patente EP 931 543 A1, que contiene bacterias probióticas.

Producción:

Mezclas al 3% en peso de preparaciones bacterianas (que contienen *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*), 10,5% en peso de inulina, 8,6% en peso de fosfato de calcio, 5,7% en peso de celulosa, 2,3% en peso de coadyuvantes (activadores, antiaglomerantes) (primera capa), minerales, oligoelementos, colorantes, activadores, antiaglomerantes, celulosa (segunda capa), así como vitaminas, oligoelementos, activadores, antiaglomerantes y celulosa (tercera capa) (todos los datos de porcentaje se refieren al peso total de la pastilla) se comprimieron sucesivamente en una prensa (rotativa) para pastillas de tres capas de la empresa E. Hata formando una pastilla oblonga de tres capas de dimensiones 18 mm x 8 mm. A continuación, a las pastillas así obtenidas se les aplicó una película de recubrimiento (hecha de una solución acuosa que contiene hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y un agente antiaglomerante). El recubrimiento ascendió al 5% en peso referido al peso del núcleo, lo que correspondía a 11 mg/cm² de la superficie de la pastilla. Se obtuvieron pastillas de tres capas recubiertas con un peso unitario de 1050 mg.

Almacenamiento y ensayo:

La estabilidad de las pastillas recubiertas se comprobó mediante estudios de estabilidad. Para ello, las pastillas recubiertas se introdujeron en un envase en cuyas paredes interiores se había incorporado una sustancia canalizante junto con un absorbente (envase A), o bien en un frasco de polipropileno con tapa roscada (envase B), los cuales se almacenaron a una temperatura de 40°C/75% HR. Tras los tiempos preestablecidos se extrajeron del almacén y se contó el número de microorganismos que

contenían utilizando el procedimiento de fusión de placas de Koch. Los resultados se presentan en el Cuadro 1 (media de tres cargas).

Parámetro de la prueba	Inicio	<u>Condiciones de almacenamiento</u>	
		<u>40 °C/75 % HR</u>	
		13 semanas	26 semanas
		Envase A	
Cultivos probióticos [KBE]	$1,4 \cdot 10^8$	$5,9 \cdot 10^7$	$4,6 \cdot 10^7$
		Envase B	
Cultivos probióticos [KBE]	$1,4 \cdot 10^8$	$2,5 \cdot 10^3$	$<1,0 \cdot 10^3$

Cuadro 1

Ejemplo 2:

Pastilla que contiene bacterias, vitaminas y minerales.

Producción:

Una mezcla de 50% en peso de sorbita, 7,7% en peso de mezcla de vitaminas, 24% en peso de minerales, 3% en peso de preparación bacteriana (que contiene *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*), 6% en peso de antiaglomerantes, 4,5% en peso de colorantes, 2,3% en peso de acidificantes, 2,2% en peso de aromatizantes y 0,06% de edulcorantes, se comprimió en una prensa excéntrica E1 de la empresa Fette hasta formar una pastilla redonda ligeramente abombada con un peso de 1000 mg y un diámetro de 15 mm.

Se realizó un almacenamiento y un ensayo de estabilidad análogo al descrito en el ejemplo 1. En este ejemplo, el envase B es un frasco de polipropileno con tapa roscada y una cápsula de agente secante. Los resultados se presentan en el Cuadro 2.

Parámetro de la prueba	Inicio	<u>Condiciones de almacenamiento</u>	
		<u>40 °C/75 % HR</u>	
		13 semanas	26 semanas
		Envase A	
Cultivos probióticos [KBE]	$5,3 \cdot 10^7$	$3,9 \cdot 10^7$	$3,0 \cdot 10^7$
		Envase B	
Cultivos probióticos [KBE]	$5,3 \cdot 10^7$	$5,4 \cdot 10^6$	$<1,0 \cdot 10^3$

Cuadro 2

Ejemplo 3:

Granulado que contiene una preparación bacteriana.

En un granulador GPCG 3 (tobera de 0,5 mm) de la empresa Glatt se granuló una preparación bacteriana con una solución acuosa de gelatina a una temperatura de entrada de aire de 65°C, una temperatura de salida de aire de aprox. 45°C y una velocidad de pulverización de 12 g/min.

Ejemplo 4:

Cápsula de gelatina dura que contiene una preparación bacteriana.

Se introdujo una mezcla de 98% de preparación bacteriana, 1% de ácido ascórbico y 1% de inulina en una cápsula de gelatina dura (tamaño 0).

Ejemplo 5:

Cápsula de gelatina dura que contiene una preparación bacteriana

Se introdujo una mezcla que contenía al menos una preparación bacteriana (que contenía a su vez *Lactobacillus casei*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*) en una cápsula de gelatina dura (tamaño 0).

Se realizó un almacenamiento y un ensayo de estabilidad análogo al descrito en el ejemplo 1. En este ejemplo, el envase B es un blíster de polímero orgánico y aluminio. Los resultados se presentan en el Cuadro 3.

Parámetro de la prueba	Inicio	<u>Condiciones de almacenamiento</u>	
		<u>40 °C/75 % HR</u>	
		13 semanas	26 semanas
		Envase A	
Cultivos probióticos [KBE]	$1,1 \cdot 10^{10}$	$2,8 \cdot 10^9$	$1,6 \cdot 10^9$
		Envase B	
Cultivos probióticos [KBE]	$1,1 \cdot 10^{10}$	-	$<1,0 \cdot 10^3$

Cuadro 3

Ejemplo 6:

Cápsula de gelatina dura que contiene una preparación bacteriana

Se introdujo una mezcla de una preparación bacteriana (que contenía *Lactobacillus GG*), celulosa microcristalina y estearato de magnesio en una cápsula de gelatina dura (tamaño 0).

Se realizó un almacenamiento y un ensayo de estabilidad análogo al descrito en el ejemplo 1. Los resultados se presentan en el Cuadro 4.

Parámetro de la prueba	Inicio	<u>Condiciones de almacenamiento</u>	
		<u>40 °C/75 % HR</u>	
		13 semanas	26 semanas
		Envase A	
Cultivos probióticos [KBE]	$2,4 \cdot 10^{10}$	$1,2 \cdot 10^8$	$8,7 \cdot 10^7$

Cuadro 4

Ejemplo 7:

Polvo que contiene una preparación bacteriana

El polvo envasado contiene una preparación bacteriana (que contiene a su vez *Lactobacillus GG*), maltodextrina, sorbita y sacarosa.

Se realizó un almacenamiento y un ensayo de estabilidad análogo al descrito en el ejemplo 1. Los resultados se presentan en el Cuadro 5.

Parámetro de la prueba	Inicio	<u>Condiciones de almacenamiento</u>	
		<u>40 °C/75 % HR</u>	
		13 semanas	26 semanas
		Envase A	
Cultivos probióticos [KBE]	$5,7 \cdot 10^9$	$4,3 \cdot 10^8$	$1,3 \cdot 10^9$

Cuadro 5

Reivindicaciones

1. Procedimiento para estabilizar una forma de administración farmacéutica sólida que contiene al menos un cultivo de microorganismos, caracterizado porque la forma de administración farmacéutica sólida se encuentra en un envase, en cuya/s pared/es interior/es se ha incorporado, al menos parcialmente, como mínimo una sustancia canalizante junto con al menos un absorbente.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la forma de administración farmacéutica sólida es una pastilla, una gragea, una cápsula, un granulado, un supositorio, un pelet o un polvo.
3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y/o 2, caracterizado porque los microorganismos contenidos son microorganismos probióticos.
4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque los microorganismos probióticos son: *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* y/o *Lactococcus lactis*.
5. Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque el envase contiene como absorbente un agente secante que absorbe la humedad por absorción física.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque el agente secante es un tamiz molecular o un gel de sílice.
7. Paquete que contiene un envase según una o varias de las reivindicaciones 1, 5 y 6, así como al menos una forma de administración farmacéutica sólida

que contiene como mínimo un cultivo de microorganismos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4.

8. Paquete según la reivindicación 7, caracterizado porque la forma de administración farmacéutica sólida que contiene el envase está destinada a la administración oral.
9. Paquete según las reivindicaciones 7 y/u 8, caracterizado porque la forma de administración farmacéutica sólida que contiene el paquete contiene a su vez entre 10^3 y 10^{12} microorganismos, preferiblemente entre 10^5 y 10^{11} , y en el mejor de los casos entre 10^7 y 10^{10} .
10. Paquete según una o varias de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizado porque la forma de administración farmacéutica sólida que contiene el paquete contiene otros aditivos nutritivos, preferiblemente vitaminas, minerales, oligoelementos, fibras, enzimas, extractos vegetales, proteínas, carbohidratos y/o grasas.

59-58

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-030993-00000-0000

Fecha: 2008-03-28 17:07:08 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 58

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

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 []

Edson Nacano

Firma Responsable

Fecha 28-03-08

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

60
39

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CARDENAS NAVAS DARIO

REFERENCIA	Radicación No.	8 30993
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/008468
	Fecha inicio fase nacional	29/04/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	5947

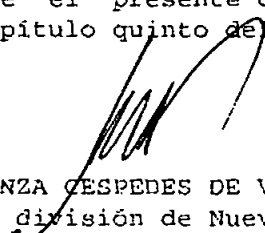
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se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

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

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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

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


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

El anterior, requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 09 MAYO 2008
adpall