

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 08-083008-00005-0000 Fecha: 2010-04-23 15:43:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR T. 117 PATENTEIYII Eje: 379 FASENACIONALII Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 129 129 FOLIOS	
FORMULARIO UNICO DE OPOSICION			
1 OPOSICION A: ☒ Patente de Invencion ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Diseño Industrial ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados ☐ Marca Colectiva ☐ Marca de Certificación ☐ Lema Comercial ☐ Marcas de Productos o Servicios ☐ Denominación de Origen			

JUSTIFICACIÓN

Yo **Dario Cárdenas Navas**, identificado como aparece al pie de mi firma y obrando en mi condición de apoderado de la sociedad **Colombina S.A.**, conformada bajo las leyes de la República de Colombia, domiciliada en el corregimiento de La Paila, Zarzal, Valle del Cauca, Colombia, me permito manifestar a ese Despacho, que estando dentro del término de ley, y por orden expresa de mi representada, presenté oposición a la concesión de la solicitud de patente titulada "**Producto Alimenticio Enriquecido con Calcio**", solicitada por **MISSION PHARMACAL COMPANY y STERLING FOODS LTDA.**, y pido declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el privilegio de patente solicitado.

1. **Interés para Actuar.**

Conforme a lo dispuesto en el **Artículo 42 de la Decisión 486**, el cual establece que: "*Dentro del plazo de sesenta días siguientes a la fecha de la publicación, quien tenga legítimo interés, podrá presentar por una sola vez, oposición fundamentada que pueda desvirtuar la patentabilidad de la invención.*", y estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de mi representada, debido a que la pretendida solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad exigidos por la ley, como se analizará mas adelante. De ser concedida esta patente, atentaría directamente la comercialización que mi representada pretende de productos alimenticios enriquecidos con calcio, los cuales ya se encuentran en el estado de la técnica.

2. **Fundamentos de Hecho.**

- 2.1. El 11 de Agosto de 2008 se presentó, ante la División de Nuevas Creaciones de la Superintendencia de Industria y Comercio (en adelante S/C), la solicitud de Patente de Invención titulada: "**Producto Alimenticio Enriquecido con Calcio**", a nombre de las sociedades **MISSION PHARMACAL COMPANY y STERLING FOODS LTDA.**, organizadas y existente de conformidad con las leyes de los Estados Unidos de América.
- 2.2. El objeto de dicha solicitud de patente, de acuerdo con las reivindicaciones de la misma, es un producto alimenticio enriquecido con calcio que comprende: un producto alimenticio masticable en el que al menos una pieza del producto alimenticio proporciona la IDR recomendada diaria de calcio; en el que el producto alimenticio enriquecido con calcio tiene un gusto, una textura y una sensación en la boca sustancialmente similares a un producto alimenticio no enriquecido con calcio. Además, dicha pieza del producto alimenticio proporciona calcio en el intervalo de 100-1500 mg (ver reivindicación 2). Preferiblemente, proporciona calcio en el intervalo de 100-650 mg (ver reivindicación 3). Aún más preferiblemente, proporciona 500 mg de Calcio (ver reivindicación 4). Y aun más preferiblemente, el calcio es de 100 a 490 mg (reivindicación 5). El producto alimenticio también proporciona vitamina D₃ en un intervalo de 100-2400 UI (ver la reivindicación 6), preferiblemente el intervalo de vitamina D₃ es de 200-1200 UI (ver reivindicación 7). Finalmente, la reivindicación 8 revela que el producto alimenticio está cubierto con un recubrimiento aromatizado.

3. Estado del Arte

La invención reclamada en la solicitud **No. CO 08-083.008** objeto de la presente oposición, no cumple con los requisitos exigidos en el Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, el cual se establece lo siguiente:

"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones sean de productos o de procedimientos en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

En el presente caso, la invención en cuestión **No. CO 08-083.008**, carece de la novedad y la altura inventiva requeridas para poder gozar del privilegio de patente, frente a las enseñanzas de los siguientes documentos, los cuales constituyen el estado del arte más cercano, anterior a la fecha de las prioridades reclamadas que son el 11 de Enero de 2006 (11/01/2006) y el 29 de Agosto de 2006 (29/08/2006).

- El documento **WO 2003/055500 (D1)**, publicado el 10 de Julio de 2003, enseña una composición farmacéutica oral, estable y con características técnicas y organolépticas mejoradas, que contiene de 100 a 4000 UI, de 500 a 1500 mg de Ca elemental, y de 2 a 30 mg de iones fluoruro.
- El texto de la patente **US 6,716,454 (D2)**, concedida el 06 de Abril de 2004, se refiere a una combinación terapéutica de calcio y vitamina en una forma de tableta unitaria, así como el proceso para su preparación y el uso de la misma.
- La solicitud de patente **WO 2005/117829 (D3)**, cuya fecha de prioridad es el 01 de Junio de 2004, de propiedad de la sociedad NYCOMED DANMARK APS, publicada el 15 de Diciembre de 2005, enseña tabletas masticables, para chupar o para tragar que contienen de 100 a 1000 mg de Ca (a partir de carbonato de calcio) y vitamina D.
- El documento de la **Comunicación pública obtenida de la pagina web de la FDA, de la empresa Whitehall-Robins dirigida a la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), fechada el 25 de Junio de 1999 (D4)**, en la cual se notifica a la FDA el contenido de la etiqueta del suplemento dietario denominado **"Caltrate Plus Masticable"**, del cual se encuentra su descripción completa en la página web: http://www.caltrate.com/products/caltrate600dplus_chew.asp, (en adelante esta ficha técnica del Caltrate 600+D plus masticable se denominará **(D5)**), la cual es complemento de la comunicación a la FDA y sirve para demostrar que el producto Caltrate 600+D plus masticable incluye los mismos ingredientes nombrados en la solicitud colombiana objeto de la presente oposición.

4. Novedad

El Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones indica:

"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”

Como ya se demostró anteriormente, los documentos **D1** a **D5** pertenecientes al estado del arte, se refieren a procesos para la producción y obtención de productos alimenticios enriquecidos con calcio. Al llevar a cabo una comparación elemento por elemento de los alimentos y procesos enseñados en cada uno de los documentos D1 a D5 con el objeto revelado en las reivindicaciones de la solicitud **No. 08-083.008**, encontramos que, tanto en los documentos del estado del arte, como en la solicitud en referencia **se emplean los mismos componentes, cada uno de los cuales cumplen la misma funcionalidad dentro del alimento enriquecido con calcio,**

Adicionalmente, se hace uso de cantidades similares de cada uno de los componentes, como se aprecia en la siguiente tabla comparativa:

Alimento de la Solicitud 08-083.008	WO 2003/055500 (D1)	US 6,716,454 (D2)	WO 2005/117829 (D3)	Caltrate Plus Chewable (D4) y (D5)
Producto alimenticio masticable Con la IDR diaria recomendada de Calcio.	Una composición farmacéutica oral, estable y con características técnicas y organolépticas mejoradas.	Una combinación terapéutica de calcio y vitamina en una forma de tableta unitaria, para tragar.	Una tableta* que contiene calcio y un alcohol de azúcar (sorbitol, manitol, inositol, etc.), con un sabor y una sensación en la boca aceptable	Tabletas masticables en tres agradables sabores, que contienen carbonato de calcio, vitamina D y seis nutrientes menores adicionales para la formación saludable de los huesos.
Calcio limitado al intervalo de 100-1500 mg	Contiene de 100 a 4000 UI, de 500 a 1500 mg de Ca elemental, y de 2 a 30 mg de iones fluoruro	Contiene calcio que proviene de una sal de calcio, al menos una vitamina D y excipientes.	La sal de calcio es carbonato de calcio (reivindicación 23 de D3). Contenido de calcio entre 100 – 1000 mg (reivindicación 27 de D3)	Contiene 600 mg de calcio (a partir de carbonato de calcio)
Calcio limitado al intervalo de 100-650 mg			Contenido de calcio: 150–800 mg	

			200-700 mg 200-600 mg 200-500 mg (reivindica- ción 27 de D3)	
Calcio limitado a 500 mg			Reivindica- ción 27 de D3	
Calcio limitado al intervalo de 100 a 490 mg			Reivindica- ción 27 de D3	
Contiene además de 100-2400 UI de vitamina D ₃			Contiene además vitamina D o K (reivindica- ción 32 de D3).	Contiene 400 UI de vitamina D.
vitamina D ₃ limitada al intervalo de 200-1200 UI				
El producto está cubierto con un recubrimiento aromatizado.			La tableta tiene una película de recubrimien- to de polímero hidrofóbico o hidrofilico (reivindica- ción 36 de D3).	

* **Tabletas masticables, para chupar o para tragar, según la reivindicación 38 del documento D3.**

Al observar y analizar en detalle la tabla anterior, se puede apreciar, que la solicitud No. 08-083.008, revela tabletas masticables compuestas por carbonato de calcio y adicionalmente vitamina D₃, que ya eran previamente conocidas en el estado del arte. Así, como puede evidenciarse en los cinco documentos que hacen parte del estado del arte más cercano al objeto que se pretende patentar, incluido en la solicitud ya mencionada, no existe un nivel de novedad suficiente para que la misma sea admitida a registro.

Las tabletas expuestas en los documentos D3, D4 y D5 revelan tabletas masticables **idénticas** a las mencionadas de forma muy general en la reivindicación independiente 1 y en las reivindicaciones dependientes de la solicitud **08-083.008**.

Es de anotar que el alcance de la reivindicación 1 de la solicitud en cuestión resulta extremadamente amplia y general, toda vez que la caracterización allí realizada se podría incluir en cualquiera de las tabletas que ya se encuentran disponibles en el mercado. Lo anterior puede deducirse de la lectura de la reivindicación independiente 1, la cual dice lo siguiente:

"Producto alimenticio enriquecido con calcio que comprende: un producto alimenticio masticable en el que al menos una pieza del producto alimenticio proporciona la IDR recomendada diaria de calcio; en el que el producto alimenticio enriquecido con calcio tiene un gusto, una textura y una

sensación en la boca sustancialmente similares a un producto alimenticio no enriquecido con calcio.”.

Esta forma de caracterización tan general y amplia hace que cualquier formulación comestible que contenga una cualquiera de las diferentes sales de calcio este dentro del alcance de dicha reivindicación. Sin embargo, si se tienen en cuenta las diferentes realizaciones descritas en las reivindicaciones dependientes, se puede hacer una comparación con un producto un poco más específico.

En efecto, en las reivindicaciones dependientes de la solicitud **08-083.008**, el producto alimenticio enriquecido en calcio se puede caracterizar por su contenido de calcio en el intervalo más amplio que va de 100 mg hasta 1500 mg, donde dicho calcio proviene en su totalidad de la sal carbonato de calcio. Adicionalmente, se incluye un contenido de vitamina D₃ en un intervalo de 200 a 1200 UI, y un recubrimiento aromatizado.

Ahora bien, al comparar el producto específico de la solicitud en cuestión con lo revelado en el documento **D3**, se encuentra que en ambos casos se revela un producto alimenticio masticable en donde el aporte de calcio lo proporciona la sal carbonato de calcio. También, se encuentra en ambos casos el empleo de vitamina D como enriquecedora de las cápsulas que se comercializan en el mercado. La diferencia principal entre el producto contenido en la solicitud de registro aquí debatida y aquel indicado en el documento **D3** es simplemente la cantidad de calcio presente en el producto final. Por su parte, la cantidad de calcio en el producto del documento **D3** se debe encontrar entre 100 hasta un máximo de 1000 mg, mientras que en la solicitud aquí objetada, el rango de la cantidad de calcio incluida en la misma oscila entre 100 y 1500 mg.

En cuanto al tema de patentes, debe tenerse en cuenta que una revelación específica afecta la novedad de una patente cuya cobertura sea más general. Sin embargo, no sucede lo mismo en una situación a la inversa, puesto que una reivindicación general no puede afectar a una reivindicación específica. Así, en este caso la descripción más específica se encuentra en el documento **D3**, mientras que la solicitud colombiana aquí objetada, reclama un alcance mucho más amplio y general que la del documento antes mencionado.

Así, y teniendo en cuenta lo anterior, la solicitud de registro aquí debatida carece completamente de novedad frente a lo revelado en el documento **D3**, conocido en el estado del arte desde el 15 de Diciembre de 2005, fecha que resulta ser anterior a la fecha de prioridad reclamada por los solicitantes de la patente No. 08-083.008.

Es necesario que el Despacho tenga en cuenta que en el mercado, y por ende en el estado del arte, existe dentro del segmento de los productos para el tratamiento y prevención de la osteoporosis, un producto que ha sido comercializado en los Estados Unidos desde finales de los años 90, el cual se pone de presente en el documento **D4**. Dicho producto fue puesto en conocimiento de la FDA (Food and Drug Administration) desde el 25 de Junio de 1999, se le conoce en el mercado como “**Caltrate Plus Masticable**”, y resulta idéntico a lo que se pretende proteger con la solicitud Colombiana aquí objetada.

El documento **D5** complementa dicha información al mostrar de forma más detallada la composición del producto mencionado en **D4**. Así bien, los documentos **D4** y **D5** demuestran que el producto **Caltrate Plus Masticable** contiene específicamente como componentes principales 600 mg de Ca (provenientes de carbonato de calcio) y 400 UI de vitamina D₃.

Las tabletas del producto **Caltrate Plus Masticable** contienen un recubrimiento aromatizado y son comercializadas en tres sabores diferentes, con lo que se obtiene una ventaja en cuanto a sabor y textura al masticado agradable para el consumidor. Dicha característica, presentada como novedosa en el presente caso, se encuentra indicada en la reivindicación 1 y en la descripción de la solicitud Colombiana No. **CO 08-083.008**.

Adicionalmente, y bajo el entendido de que las tabletas del producto de **Caltrate Plus Masticable** tienen 600 mg de Ca y 400 UI de vitamina D₃, en su composición, resulta innegable que dicha composición pueda ser modificada a los mismos intervalos reclamados por la patente solicitada, lo que constituye una prueba más de la falta de novedad desde el punto de vista técnico del producto pretendido en la solicitud objetada.

En consecuencia, las revelaciones contenidas en los documentos **D3** y **D4**, complementado con el documento **D5** (pues se trata del mismo producto descrito en los dos documentos), demuestran de forma completamente irrefutable que existen en el estado del arte un producto disponible comercialmente desde el año 1999, como lo prueba la comunicación a la FDA, y además una solicitud de patente publicada en el año 2005, que hacen que la materia objeto ahora recamada en la solicitud de patente **CO 08-083.008**, fuera previamente conocida en su totalidad, y que evidencian su completa falta de Novedad, por lo cual no se cumple con dicho requisito de patentabilidad exigido en los artículos 14 y 16 de la Decisión 486.

5. Nivel Inventivo

"Artículo 18. - Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

El nivel inventivo de la solicitud de registro de patente que se solicita bajo el número de expediente de la referencia se encuentra afectado por las mismas razones expuestas en el numeral anterior, toda vez que, al encontrarse el producto **Caltrate Plus Masticable** en el mercado, y de paso en el estado de la técnica desde 1999, **no existen argumentos para alegar un nivel inventivo superior** al señalado en los documentos **D3**, **D4** y **D5**.

A continuación se presentará de forma muy breve que en el estado del arte, existen claras indicaciones y/o enseñanzas que permiten a una persona, con conocimientos básicos en la materia, llegar a obtener el mismo producto al que se llega con la descripción de la invención incluida en las reivindicaciones y descripción contenidas en la presente solicitud de registro.

Los documentos **D1** y **D2**, anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud Colombiana objeto de oposición, muestran claramente indicaciones y enseñanzas necesarias para llegar a resolver el problema técnico planteado por el solicitante de la invención contenida en el Expediente No. 08-083.008.

Basta una lectura de los documentos **D1** y **D2** en los cuales se puede encontrar que en los mismos se indican las ventajas que se obtienen al combinar en una sola forma de consumo oral (una tableta bien sea masticable, para chupar, o para tragar) el calcio junto con la vitamina D₃.

La descripción del documento **D2** enseña dichas ventajas, entre las cuales se encuentra una característica que permite mejorar la absorción de calcio y así prevenir y/o tratar la osteoporosis y demás enfermedades óseas asociadas con la pérdida de masa ósea.

Por su parte, el documento **D1** enseña a lo largo de su descripción y sus reivindicaciones, particularmente la reivindicación 1, formas específicas de dosificación oral como tabletas masticables, efervescentes, que presentan propiedades técnicas y organolépticas mejoradas, incluyendo las propiedades reclamadas en la solicitud aquí objetada, respecto de un sabor y textura adecuadas para la masticación.

Lo anterior es evidente a partir de lo revelado en las páginas 5, línea 10 y 6, línea 30 del documento **D1**, en las cuales se resuelven el problema de absorción de calcio como el de de palatividad (sabor, textura, dureza al masticar, etc.) del objeto de la invención. Es evidente que, de acuerdo con lo revelado en **D1** y **D2**, cualquier persona con un conocimiento básico en la materia encontraría en dichos documentos, bien sea individual o conjuntamente considerados, las indicaciones suficientes para diseñar una tableta masticable que permita proporcionar el calcio necesario para la absorción en los huesos y a la vez permitir una ingesta fácil y rápida debido a las propiedades de masticación mejoradas y al agradable sabor y texturas de dichas tabletas masticables.

En vista de lo anterior, es evidente que cuando el solicitante intenta resolver el problema técnico de la palatividad (textura y sabor), sin afectar la disponibilidad del calcio y las características de absorción del calcio en los huesos, está recurriendo a un simple ajuste de las características de una formulación oral masticable ya conocida, la cual tiene ciertas propiedades de palatividad (sabor, textura, etc.) que le permiten brindar una masticación mejorada, tal y como se comprueba en la descripción y ejemplos del documento **D1**.

En consecuencia, el producto alimenticio objeto de la solicitud Colombiana **No. 08-083.008** en cuestión no cumple con el requisito de altura o nivel inventivo, establecido por los Artículos 14 y 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, toda vez que en la misma existen conocimientos que se encuentran en el estado del arte de la industria de los suplementos masticables nutricionales enriquecidos con calcio, anterior a la fecha de presentación de la solicitud de patente invocada como prioritaria.

6. Conclusiones.

Es así como resulta evidente que, a la luz de las formulaciones de los productos alimenticios masticables enseñados en los documentos **D3** a **D5**, que la solicitud de patente aquí objetada carece de novedad, debido a que en dichos documentos se prueba la existencia de formulaciones orales masticables enriquecidas con calcio (tales como tabletas masticables) con todos y cada uno de los detalles técnicos que comprenden la invención reivindicada en el documento colombiano **No. 08-083.008**, las cuales se encuentran no solo en el mercado desde hace más de 10 años, sino también en el estado de la técnica relevante para el sector de los productos alimenticios.

Adicionalmente, se ha demostrado que dentro de las enseñanzas del estado del arte anterior a la presente solicitud (ver documentos D1 y D2), ya existían indicaciones suficientemente claras y precisas que permiten a cualquier persona medianamente versada en la materia llevar a cabo los reemplazos y las modificaciones necesarias para obtener las propiedades de masticación y textura, junto con la disponibilidad de Calcio y las mejoras en absorción de calcio, que brinda el empleo de la vitamina D₃, y que son deseables en las tabletas y alimentos para evitar las deficiencias de calcio.

Por lo tanto, la solución propuesta por el solicitante del expediente 08-083.008, ***no solo ya era conocida, sino que además resulta obvia y evidente a partir de dichos conocimientos contenidos en los documentos D1 y D2 que también son pertenecientes al estado del arte anterior***, toda vez que son anteriores a la fecha de prioridad de la solicitud objetada. En vista de lo anterior, resulta innegable que dicha solicitud de patente carece por completo de (i) novedad y (ii) nivel inventivo, por lo que no cumple los requisitos exigidos en los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, normatividad vigente en nuestro país en materia de patentes.

7. Petición

- Declarar **FUNDADA** la presente oposición presentada por COLOMBINA S.A.
- **NEGAR** el privilegio de patente de invención solicitado por la sociedad MISSION PHARMACAL CO. Y STERLING FOODS LTD., solicitud que se tramita bajo el expediente No. 08-083.800.

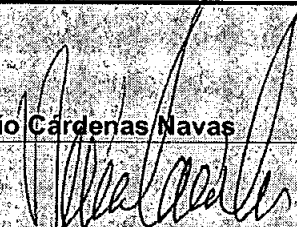
8. Pruebas

Para probar los hechos en que se fundamentan las pretensiones de la presente oposición, solicitó a ese Despacho, se sirva tener como pruebas, las siguientes:

- Copia informal del documento de la solicitud de patente **WO 2003/055500 (D1)**, publicado el 10 de Julio de 2003.
- Copia informal del documento de la patente **US 6,716,454 (D2)**, concedida el 06 de Abril de 2004.
- Copia informal del documento de la solicitud de patente **WO 2005/117829 (D3)**, cuya fecha de prioridad es el 01 de Junio de 2004.
- Copia informal del documento de la **Comunicación de la empresa Whitehall-Robins dirigida a la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), fechada el 25 de Junio de 1999 (D4)**, en la cual se describe el producto "Caltrate Plus Chewable"; y
- Copia informal de la página web: http://www.caltrate.com/products/caltrate600dplus_chew.asp **(D5)**.
- Muestra física del producto Caltrate Plus masticable.

9. Anexos.

- Recibo oficial de caja No. **10-026.763** del día 9 de Abril de 2010 correspondiente al pago de la tasa por la oposición presentada.
- Copia de la oposición para traslado al solicitante.
- Poder especial a mi conferido por parte de Colombina S.A.
- Certificado de Cámara y Comercio de mi representada, la compañía Colombina S.A.

7	CONCEPTO DE OPOSICION Comprobante de pago No. <u>10-026.763</u>	SI ☒ NO ☐	Fecha: <u>09.04.2010</u>
8	ANEXOS ☒ Comprobante de pago de la tasa. ☒ Poderes, si fuere el caso. ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición. Solicito a este Despacho que se tengan en cuenta las pruebas que junto con este escrito se allegan. ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso. ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal, cuando el solicitante sea persona jurídica. ☒ Tasa de Prórroga ☒ Copias de Traslado.		
Nombre y firma Nombre: <u>Dario Cárdenas Navas</u> Firma:  C.C. <u>17.066.629</u> de Bogotá TP. <u>1.250</u> del C. S de la J.			

scepeda
F/OP P-012

10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 26,763
FECHA : ABRIL 9 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-083008- -00005-0000

Fecha: 2010-04-23 15:43:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 129

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CARDENAS Y CARDENAS P.I.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	354697523	09/04/2010	3,150,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES ✓	
12		MARCAS Y LENAS COMERCIALES ✓	295,000.00
		TOTAL :	\$ 295,000.00

SON: DOSCIENTOS NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

CARDENAS & CARDENAS

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

ABOGADOS

08-083008

N²^{da.} Notaría

Carrera 27 No.7-09
Tels.: 554 10 12 - 554 10 13
554 28 87 - 554 28 68
Call - Colombia

00338



República de Colombia
Dpto. del Valle del Cauca

SEGUNDA Copia de la Escritura Público No. **3843** de fecha **25** de **OCTUBRE** de **2001**

Que se expide para **DARIO CARDENAS NAVAS Y OTROS**

CONTRATO:

PODER ESPECIAL

OTORGANTES:

COLOMBINA S.A

Jaime Jordán Mejía
Notario Segundo de Call



3843

10218

AA 13192369



ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3843

TRES MIL OCHOCIENTOS CUARENTA Y TRES.-

CONTRATO: PODER ESPECIAL.

PODERDANTE: COLOMBINA S.A.

APODERADOS: DARIO CARDENAS NAVAS,

EDUARDO CARDENAS CABALLERO,

BERNARDO P. CARDENAS MARTINEZ, JAMES VALDIRI REYES, LUZ
HELENA ADARVE GOMEZ, JUANITA ACOSTA GOMEZ, ANA MARIA RUIZ
RUEDA.

En la ciudad de Cali, capital del Departamento del Valle, República de
Colombia, a los VEINTICINCO, (25) días del mes de octubre del año dos mil uno

(2001), ante mí JAIME JORDAN MEJIA, Notario Público Número Segundo, de
éste Círculo, compareció el señor HERNAN DARIO MEJIA ALVAREZ,

colombiano, varón, mayor de edad, vecino y residente en Cali, de estado civil
casado, identificado con la cédula de ciudadanía número 16.651.014 de Cali,

hábil para contratar, a quien conozco personalmente y manifestó: PRIMERO:

Que obra en este acto en calidad de Representante Legal de la sociedad

COLOMBINA S.A., la cual acredita con fotocopia autenticada del certificado de
constitución y gerencia expedido por la Cámara de Comercio de Tuluá, que

protocoliza con la presente escritura. SEGUNDO: Que en tal calidad y por

medio de este instrumento público confiere poder especial, amplio y suficiente a

los doctores DARIO CARDENAS NAVAS, con cédula de ciudadanía número

17.066.629 de Bogotá y/o EDUARDO CARDENAS CABALLERO, con cédula de

ciudadanía número 19.210.431 de Bogotá y/o BERNARDO P. CARDENAS

MARTINEZ, con cédula de ciudadanía número 79.306.465 y/o JAMES VALDIRI

REYES, con cédula de ciudadanía número 19.413.234 de Bogotá y/o LUZ

HELENA ADARVE GOMEZ, con cédula de ciudadanía número 41.575.435 de

Bogotá y/o JUANITA ACOSTA GOMEZ, con cédula de ciudadanía número

52.618.636 de Usaquén y/o ANA MARIA RUIZ RUEDA, con cédula de

ciudadanía número 39.790.288 de Usaquén, abogados titulados de la firma

Cárdenas & Cárdenas Abogados Propiedad Intelectual Ltda., con domicilio en la

carrera 7 71-52 Torre B, Piso 9 de Bogotá D.C., Colombia, para tramitar

conjunta o separadamente ante las oficinas y autoridades nacionales de

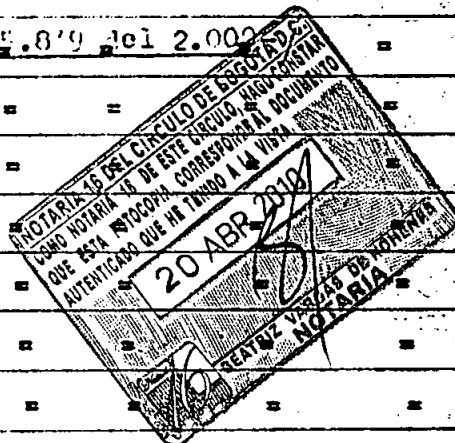


Colombia que correspondan, la obtención de registros de Propiedad Intelectual el registro de marcas, patentes, modelos, diseños industriales, depósitos de nombre comercial y de enseñas comerciales, registros sanitarios y derechos de autor, así como la tramitación de renovaciones, cesiones, oposiciones, cambios de nombre o domicilio del titular, renunciaciones y licencias de los mismos, a cuyo efecto les faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, formular descripciones, enmiendas, presentar recursos, oposiciones y apelaciones; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todos los demás pagos determinados por la ley; recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar todas las medidas que creyere conducentes al resguardo de los derechos de esta compañía, pasando los antecedentes a los tribunales; quedan facultados para tomar intervención como demandantes o como demandados ante las autoridades competentes, pudiendo transigir, someter a árbitros, desistir, renunciar, percibir, conciliar, reponer, apelar, y todas las demás facultades legales que resulten necesarias, y por el presente declara desde ahora válido y bueno cuanto dichos apoderados hicieron en su beneficio, dándoles así mismo la facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones. Para efectos del artículo 597 y 543 del Código de Comercio Colombiano los apoderados quedan facultados para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales. Leído que fue en todas sus partes se firma en señal de aprobación ante el suscrito Notario. ORIGINAL

ELABORADO EN LAS HOJAS DE PAPEL NOTARIAL NUMEROS: AA 13192369

Y AA 13192368 entre líneas "(25)" VALE.

Derechos \$30.000 Resolución E.8'9 del 2.002



CCT 0093736

10219

031
A: 02 DE OCTUBRE DE 2001 HORA: 10:23:57:83 PAGINA 01
0029875007

REPUBLICA DE COLOMBIA

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION

SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE TULUA

C E R T I F I C A :

OMBRE:
COLOMBINA S.A.

FILIADO

OMICILIO: ZARZAL VALLE

DIRECCION COMERCIAL: LA PAILA

DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: LA PAILA

UDAD: ZARZAL

ATRICULA NRO: 008640-04

C E R T I F I C A :

IT No. 890,301,884 -5

C E R T I F I C A :

INSTITUCION: POR ESCRITURA NRO. 48 DEL 21 DE
ENERO DEL AÑO 1932, NOTARIA SEGUNDA DE CALI
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 11 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO
1984 BAJO EL NRO. 00178 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA
SOCIEDAD DENOMINADA:
FABRICA DE DULCES COLOMBINA LIMITADA

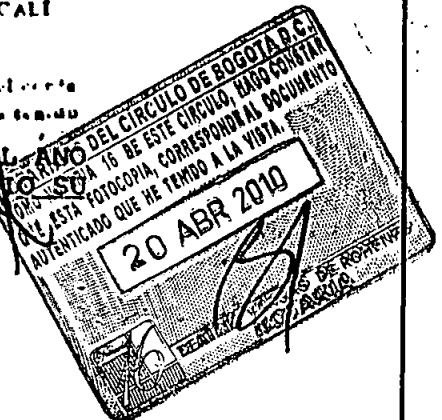
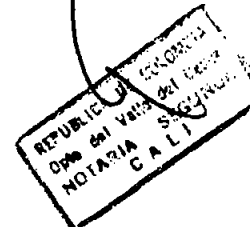
NOTARIA SEGUNDA
C A L I

EL NOTARIO SEGUNDO DE CALI

C E R T I F I C A : C E R T I F I C A

OR ESCRITURA NRO. 008 DEL 11 DE ENERO
DEL AÑO 1939, NOTARIA UNICA DEL CIRCULO DE ZARZAL
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 11 DE SEPTIEMBRE
1984 BAJO EL NRO. 00179 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMARON
OMICILIO DE: CALI
ZARZAL

JAIIM JORDAN M.
NOTARIO SEGUNDO



021831

FECHA: 02 DE OCTUBRE

DE 2001 HORA: 10:23:57:83 0020875007

PAGINA 10

C E R T I F I C A :

QUE POR LA ESCRITURA NRO. 8416 DEL
DE NOVIEMBRE DEL AÑO 1985, NOTARIA SEGUNDA DE CALI -----
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 27 DE NOVIEMBRE DEL AÑO
1985 BAJO EL NRO. 00378 DEL LIBRO IX. LA SOCIEDAD CAMBIO SU
NOMBRE DE:
FABRICA DE DULCES COLOMBINA LIMITADA
POR EL DE:
COLOMBINA S.A.

C E R T I F I C A :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NRO. 8416 DEL 14 DE NOVIEMBRE
DEL AÑO 1985, NOTARIA SEGUNDA DE CALI -----
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 27 DE NOVIEMBRE DEL AÑO
1985 BAJO EL NRO. 00378 DEL LIBRO IX. LA SOCIEDAD SE TRANS-
FORMO DE LIMITADA----- EN ANONIMA-----
BAJO EL NOMBRE DE:
COLOMBINA S.A.

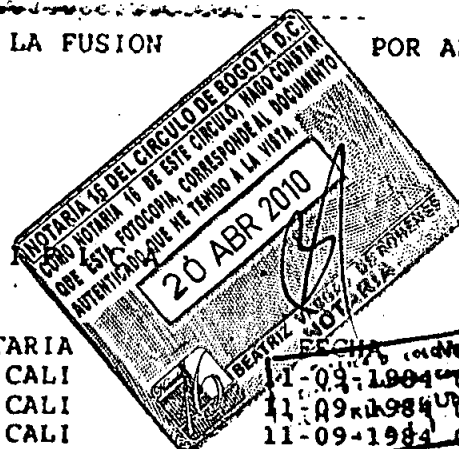
C E R T I F I C A :

QUE EL 30 DE DICIEMBRE DEL AÑO 1997 BAJO EL NRO. 00345 DEL LIBRO
IX, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA PUBLICA
NRO. 6822 DEL 30 DE DICIEMBRE DEL AÑO 1997
NOTARIA NOVENA DE CALI -----
MEDIANTE LA CUAL SE APROBO LA FUSION POR ABSORCION
(ABSORBENTE):
COLOMBINA S.A.
Y (ABSORBIDA):
ARLEQUIN S.A.

C E R T

REFORMAS:

ESCRITURA No.	FECHA	NOTARIA
5315	14-08-1984	02 CALI
1767	15-04-1957	02 CALI
7674	28-12-1962	01 CALI
8016	30-11-1964	01 CALI
6528	04-12-1965	02 CALI
3634	25-07-1970	02 CALI
8624	28-12-1971	02 CALI
5129	31-08-1972	02 CALI
8402	28-12-1973	02 CALI



FECHA 11-09-1984 00201 IX
11-09-1984 00187 IX
11-09-1984 00192 IX
11-09-1984 00194 IX
EL NOTARIO 11-09-1984 00198 IX
11-09-1984 00204 IX
11-09-1984 00211 IX
Que se presento 11-09-1984 00212 IX
de 11-09-1984 00214 IX
a la vista. Cali 1984 00214 IX

JAIME JORDAN M.
NOTARIO SEGUNDO

CCT 0093737

10220

1831

PAGINA 03

CHA: 02 DE OCTUBRE DE 2001 HORA: 10:23:57:83 0020875007

994	17-05-1974	02	CALI	11-09-1984	00215	IX
928	30-06-1976	02	CALI	11-09-1984	00218	IX
999	04-07-1979	02	CALI	11-09-1984	00222	IX
113	22-01-1981	02	CALI	11-09-1984	00224	IX
107	06-06-1983	02	CALI	11-09-1984	00229	IX
09	27-12-1940	01	ZARZAL	11-09-1984	00180	IX
037	07-12-1953	02	CALI	11-09-1984	00181	IX
192	29-04-1954	02	CALI	11-09-1984	00183	IX
249	20-03-1957	02	CALI	11-09-1984	00186	IX
143	12-03-1958	02	CALI	11-09-1984	00188	IX
330	26-03-1960	02	CALI	11-09-1984	00190	IX
783	25-07-1963	01	CALI	11-09-1984	00193	IX
003	19-06-1964	01	CALI	11-09-1984	00195	IX
523	30-03-1965	02	CALI	11-09-1984	00196	IX
390	28-11-1967	02	CALI	11-09-1984	00200	IX
844	03-08-1971	02	CALI	11-09-1984	00209	IX
126	20-12-1973	02	CALI	11-09-1984	00213	IX
364	28-10-1982	02	CALI	11-09-1984	00220	IX
013	17-05-1984	02	CALI	11-09-1984	00232	IX
031	21-03-1969	01	CALI	11-09-1984	00233	IX
194	22-12-1953	02	CALI	11-09-1984	00182	IX
903	28-12-1965	02	CALI	11-09-1984	00198	IX
542	01-07-1966	02	CALI	11-09-1984	00199	IX
213	26-12-1966	02	CALI	11-09-1984	00201	IX
595	31-12-1968	02	CALI	11-09-1984	00202	IX
717	10-04-1968	02	CALI	11-09-1984	00203	IX
563	09-10-1970	02	CALI	11-09-1984	00205	IX
348	23-12-1970	02	CALI	11-09-1984	00207	IX
428	30-12-1970	02	CALI	11-09-1984	00208	IX
415	17-12-1971	02	CALI	11-09-1984	00210	IX
389	31-12-1974	02	CALI	11-09-1984	00216	IX
390	31-12-1974	02	CALI	11-09-1984	00217	IX
762	31-12-1976	02	CALI	11-09-1984	00219	IX
218	10-11-1977	01	CALI	11-09-1984	00220	IX
500	04-07-1979	02	CALI	11-09-1984	00221	IX
949	10-04-1981	02	CALI	11-09-1984	00225	IX
950	10-04-1981	02	CALI	11-09-1984	00226	IX
144	21-07-1982	02	CALI	11-09-1984	00227	IX
581	30-04-1983	02	CALI	11-09-1984	00230	IX
782	30-06-1980	02	CALI	11-09-1984	00223	IX
423	26-11-1956	02	CALI	11-11-1984	00185	IX
197	27-09-1985	02	CALI	04-10-1989	00305	IX
416	14-11-1985	02	CALI	27-11-1985	00378	IX
957	30-06-1988	02	CALI	EL 20-07-1988	00206	IX
835	27-06-1989	02	CALI	04-07-1989	00511	IX
375	31-05-1991	02	CALI	17-06-1991	00038	IX
972	11-05-1992	02	CALI	21-05-1992	00129	IX
934	02-06-1993	02	CALI	11-06-1993	00157	IX
633	19-04-1996	02	CALI	11-06-1996	00064	IX
228	25-04-1997	02	CALI	16-05-1997	00162	IX

REPUBLICA DE COLOMBIA
VALLE DEL CAUCA
NOTARIA SEGUNDA
C A L I

EL 20-07-1988 00206 IX
04-07-1989 00511 IX
17-06-1991 00038 IX
21-05-1992 00129 IX
11-06-1993 00157 IX
11-06-1996 00064 IX
16-05-1997 00162 IX

JAIME JORJA M.
NOTARIO SEGUNDO

EL CIRCULO DE BOBILLO
DE ESTE CIRCULO INSCRIBIENDO
DE ESTE CIRCULO CORRESPONDIA AL DOCUMENTO
20 ABR 2010
BEATRIZ VARGAS DE HERNANDEZ
NOTARIA

021831

FECHA: 02 DE OCTUBRE

DE 2001 HORA: 10:23:57:83

PAGINA 34
0020875007

4985

17-12-1997 02 CALI

05-01-1998 00004 IX

1394

11-05-2000 02 CALI

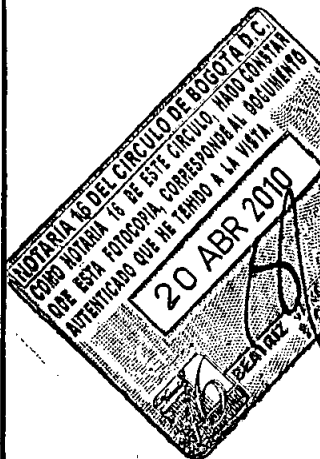
22-05-2000 00157 IX

C E R T I F I C A :

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA Y SU DURACION
HASTA EL 25 DE ABRIL DEL AÑO 2047

C E R T I F I C A :

OBJETO: LA SOCIEDAD TENDRA COMO OBJETO PRINCIPAL LA FABRICACION Y COMERCIALIZACION DE TODA CLASE DE PRODUCTOS ALIMENTICIOS ENLATADOS DE CUALQUIER ESPECIE, DE LICORES Y DERIVADOS, AZUCAR, CACAO, HARINA DE TRIGO, HARINA DE MAIZ Y DEMAS CEREAL, FRUTAS, VEGETALES, CARNES Y CIGARRILLOS. ADEMÁS, POR AUTORIZACION DE LA JUNTA DIRECTIVA, CUANDO CONVENGA A LOS INTERESES PODRA CONSTITUIRSE EN GARANTE DE OBLIGACIONES DE TERCEROS, EFECTUAR DONACIONES Y CELEBRAR TODO TIPO DE CONTRATO A TITULO GRATUITO. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRA, LO TANTO, IMPORTAR, EXPORTAR, COMPRAR, VENDER, AGENCIA, DISTRIBUIR, LO MISMO QUE ADQUIRIR BIENES MUEBLES E INMUEBLES, CUALQUIER CLASE, ENAJENARLOS Y GRAVARLOS, TOMAR Y DAR DINERO A INTERES, TOMAR O DAR EN ARRENDAMIENTO TODA CLASE DE BIENES, CUENTA PROPIA O AJENA, CELEBRAR CONTRATOS DE PARTICIPACION, Y SOCIEDAD COMERCIAL DE CUALQUIER CLASE Y REALIZAR ACTOS DE COMERCIO QUE TENGAN RELACION DIRECTA CON EL OBJETO MENCIONADO LE PERMITAN SU CABAL CUMPLIMIENTO. POR ELLO, Y EN DESARROLLO DE SU OBJETO, TAMBIEN PODRA: A) COMPRAR, VENDER Y ALQUILAR EQUIPOS NECESARIOS PARA SU FUNCIONAMIENTO. B) COMPRAR, UTILIZAR, VENDER, IMPORTAR, EXPORTAR, ADQUIRIR Y OBTENER CUALQUIER TITULO, TODA CLASE DE BIENES O SERVICIOS. C) CELEBRAR CONTRATOS QUE TENGAN POR OBJETO CONSTITUCION DE DERECHOS REALES PRINCIPALES O ACCESORIOS SOBRE INMUEBLES; CONSTITUIR Y ACEPTAR PRENDAS E HIPOTECAS; TOMAR O DAR DINERO EN MUTUO, SIN REALIZAR OPERACIONES DE INTERMEDIACION FINANCIERA, RESPECTO A OPERACIONES RELACIONADAS CON SU OBJETO Y DAR EN GARANTIA SUS BIENES MUEBLES E INMUEBLES; D) GIRAR, ADQUIRIR, COBRAR, ACEPTAR, PROTESTAR, CANCELAR O PAGAR LETRAS DE CAMBIO, CHEQUES, PAGARES Y EN GENERAL, CUALESQUIERA TITULOS VALORES O ACEPTARLOS EN PAGO; E) CELEBRAR CONTRATOS DE SOCIEDAD CON PERSONAS NATURALES Y JURIDICAS, YA SEA MEDIANTE LA CONSTITUCION DE OTRAS EMPRESAS, LA ADQUISICION DE ACCIONES O CUOTAS O PARTES DE INTERES; F) CONSTITUIR EMPRESAS UNIPERSONALES. G) OBTENER TODOS LOS TIPOS DE DERECHOS, REGISTROS Y PRIVILEGIOS, EN COLOMBIA Y EN EL EXTRANJERO, RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL, INTELLECTUAL. H) SOLICITAR LA ADMISION DE LA SOCIEDAD A LA CELEBRACION DE PROCESOS CONCURSALES. I) CELEBRAR CUALQUIER CLASE DE NEGOCIOS, ACTOS O CONTRATOS CONDUCTANTES PARA



Creo el presente instrumento de inscripción en la vida. Cali
JAYNE JORDAN
NOTARIO

CCT 0093738

10221

PAGINA 05

1831

FECHA: 02 DE OCTUBRE

DE 2001 HORA: 10:23:57:83

0020875007

REALIZACION DE LOS FINES SOCIALES, O QUE COMPLEMENTEN SU OBJETO PRINCIPAL. PARAGRAFO: SE ENTENDERAN INCLUIDOS EN EL OBJETO SOCIAL LOS ACTOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON EL MISMO Y AQUELLOS QUE TENGAN COMO FINALIDAD EJERCER LOS DERECHOS O CUMPLIR LAS OBLIGACIONES LEGAL Y CONVENCIONALMENTE DERIVADAS DE LA EXISTENCIA Y ACTIVIDAD DE LA SOCIEDAD.

C E R T I F I C A :

ADMINISTRACION: LA SOCIEDAD SERA ADMINISTRADA POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, LA JUNTA DIRECTIVA, Y LA GERENCIA GENERAL, SEGUN LAS COMPETENCIAS Y FUNCIONES QUE SE SENALEN EN LOS PRESENTES ESTATUTOS. ADEMAS LA SOCIEDAD CONTARA CON UN REVISOR FISCAL QUE ACTUARA COMO FUNCIONARIO PERMANENTE DE VIGILANCIA.

FUNCIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS: SERAN LAS FUNCIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, ADEMAS DE LAS QUE NO ESTAN EXPRESAMENTE ATRIBUIDAS EN LOS ESTATUTOS A OTROS ORGANOS DE LA SOCIEDAD, LAS SIGUIENTES: 1) ESTABLECER LAS MEDIDAS TENDIENTES A ASEGURAR EL CUMPLIMIENTO DEL OBJETO SOCIAL DE LA COMPANIA. 2) CONSIDERAR LOS INFORMES Y PROYECTO QUE LES SOMETA LA JUNTA DIRECTIVA, EL GERENTE GENERAL, EL REVISOR FISCAL Y LAS COMISIONES QUE DESTINE LA MISMA ASAMBLEA. 3) CONSIDERAR Y APROBAR O IMPROBAR LOS ESTADOS FINANCIEROS DE PROPOSITO GENERAL, INDIVIDUAL Y DE PROPOSITO GENERAL CONSOLIDADO, DE FIN DE EJERCICIO Y FENECER O CLOSAR LAS CUENTAS QUE CON ELLOS DEBAN PRESENTARSE. 4) ORDENAR LA CONSTITUCION DE LAS RESERVAS QUE, ADEMAS DE LAS LEGALES, CONSIDERE CONVENIENTES Y SUPRIMIRLAS O CAMBIAR LA DESTINACION DE ESTAS ULTIMAS, CUANDO ASI LO ESTIME CONVENIENTE. 5) DECRETAR, CON ARREGLO A LA LEY, LA DISTRIBUCION DE LAS UTILIDADES QUE RESULTEN ESTABLECIDAS POR EL BALANCE GENERAL, UNA VEZ DEDUCIDAS LAS SUMAS QUE SE DEBEN LLEVAR A LA RESERVA LEGAL O LAS QUE LA MISMA ASAMBLEA ESTABLEZCA; DETERMINAR EL MONTO DE LA UTILIDAD POR REPARTIR EL PLAZO Y LAS DEMAS FORMAS DE PAGO DE LOS DIVIDENDOS. 6) ACORDAR LA FORMA DE CANCELACION DE PERDIDAS, SI LAS HUBIERE. 7) EXAMINAR EL ESTADO DE LA SOCIEDAD Y CONSIDERAR EL INFORME ESPECIAL DE GRUPO EMPRESARIAL Y EL INFORME DE GESTION QUE LE PRESENTEN LOS ADMINISTRADORES. 8) CONSIDERAR LOS INFORMES DEL REVISOR FISCAL. 9) AVALUAR LOS BIENES EN ESPECIE QUE HUBIEREN DE RECIBIRSE EN PAGO DE SUSCRIPCION DE ACCIONES. 10) AUTORIZAR CUALQUIER EMISION DE ACCIONES. 11) DECRETAR EL AUMENTO O LA DISMINUCION DEL CAPITAL SOCIAL CONFORME A LOS PRESENTES ESTATUTOS Y LEY. 12) AUTORIZAR CUALQUIER EMISION DE ACCIONES CON DIVIDENDO PREFERENCIAL Y SIN DERECHO A VOTO, PRIVILEGIADAS Y DE PAGO ORDENAR LA DISMINUCION O SUPRESION DE LOS PRIVILEGIOS ORDENAR QUE SE INICIE LA ACCION SOCIAL DE RESPONSA

REFUNDIDA DE CANCELACION
Del Voto del Jefe
ANANIA SEGUNDO
C A I I

20 ABR 2010
NOTARIA

021831

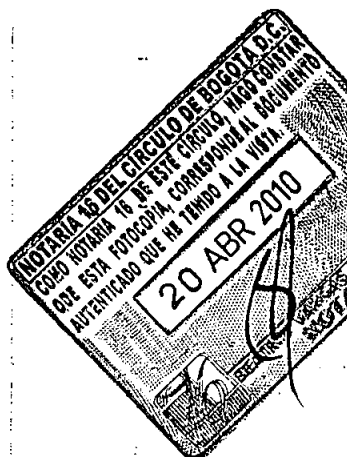
FECHA: 02 DE OCTUBRE

DE 2001 HORA: 10:23:57:83

PAGINA
0020875007

CONTRA LOS ADMINISTRADORES. LA DECISION SE TOMARA POR LA MAYORIA MAS UNA DE LAS ACCIONES REPRESENTADAS EN LA REUNION, E IMPLICARA LA REMOCION DEL ADMINISTRADOR. 14) DESIGNAR COMISIONES ENCARGADAS DE CUMPLIR ALGUNA DE LAS FUNCIONES PROPIAS DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS QUE, POR SU NATURALEZA, FUEREN DELEGABLES. 15) DECIDIR SOBRE LA ESTRUCTURA DE LA REVISORIA FISCAL Y APROBAR EL PRESUPUESTO ANUAL DE ESTA. 16) ELEGIR O REMOVER LIBREMENTE A LOS MIEMBROS DE LA JUNTA DIRECTIVA PRINCIPALES Y SUPLENTE, AL REVISOR FISCAL Y A SUS SUPLENTE EN LUGAR DE ESTE REVISOR, DESIGNAR A UNA ASOCIACION O FIRMA DE CONTADORES PARA QUE DESEMPEÑEN LA REVISORIA DE CONFORMIDAD CON LAS DISPOSICIONES LEGALES. 17) SENALAR LAS REMUNERACIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA Y DEL REVISOR FISCAL Y CONVENIR LAS DE LOS MANDATARIOS A QUIENES ELLA CONFIERA COMISIONES QUE POR SUS CARACTERISTICAS, IMPLIQUEN HONORARIOS. 18) AUTORIZAR LA ENAJENACION DE LA TOTALIDAD O DE PARTE SUSTANCIAL DE LOS BIENES INMUEBLES, MAQUINARIA Y EQUIPO DE LA SOCIEDAD EN CUANTO EL VALOR DE LA NEGOCIACION EXCEDA DE DIECIOCHO MIL (18.000) SALARIOS MINIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES AL MOMENTO DEL RESPECTIVO ACTO O CONTRATO. 19) REFORMAR LOS ESTATUTOS DE LA SOCIEDAD O SU TRANSFORMACION, FUSION O ESCISION CON OTRA U OTRAS COMPANIAS. 21) AUTORIZAR LA INSCRIPCION Y LA CANCELACION DE ACCIONES, BONOS, PAPELES COMERCIALES Y DEMAS VALORES NEGOCIABLES, EMITIDOS POR LA SOCIEDAD, EN EL REGISTRO NACIONAL DE VALORES INTERMEDIARIOS Y EN LAS BOLSAS DE VALORES LEGALMENTE CONSTITUIDAS EN EL PAIS O EN EL EXTRANJERO. 22) DESIGNAR EN CASO DE DISOLUCION DE LA SOCIEDAD UNO O VARIOS LIQUIDADORES, UN SUPLENTE PARA CADA UNO DE ELLOS, REMOVERLOS, FIJAR LA REMUNERACION, IMPARTIR LAS ORDENES E INSTRUCCIONES QUE DETERMINEN LA LIQUIDACION Y PENERER LAS CUENTAS QUE ESTOS PRESENTEN. 23) ADOPTAR EN GENERAL, TODAS LAS MEDIDAS NECESARIAS Y CONDUCENTES AL CUMPLIMIENTO DE LOS ESTATUTOS SOCIALES, EL CABAL DESARROLLO DEL OBJETO SOCIAL Y EL INTERES DE LA SOCIEDAD. 24) LAS DEMAS QUE LE CORRESPONDEN DE ACUERDO CON LAS LEYES.

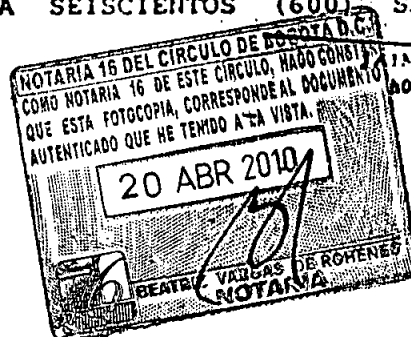
FUNCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA: EN LA JUNTA DIRECTIVA ENTIENDE DELEGADO EL MAS AMPLIO MANDATO PARA ADMINISTRAR LA SOCIEDAD Y POR CONSIGUIENTE, TENDRA ATRIBUCIONES SUFICIENTES PARA ORDENAR QUE SE EJECUTE O CELEBRE CUALQUIER ACTO O CONTRATO COMPRENDIDO EN EL OBJETO SOCIAL Y PARA ADOPTAR LAS DETERMINACIONES NECESARIAS EN ORDEN AL CUMPLIMIENTO DE LOS ESTATUTOS SOCIALES, POR LO QUE ADEMAS DE LAS FUNCIONES ESPECIALES QUE ENCOMIENDE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES: 1) FIJAR LA ORIENTACION GENERAL PARA EL MANEJO DE LOS NEGOCIOS DE LA COMPANIA EN CONFORMIDAD CON LAS DIRECTRICES FIJADAS POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. 2) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS SOCIALES EN GENERAL, TOMAR LAS DETERMINACIONES NECESARIAS PARA QUE LA SOCIEDAD CUMPLA SUS FINES. 3) SOLICITAR INFORMACION SOBRE



de su original
a la vista. Call

JAMES JORDAN M.
NOTARIO SEGUNDO

LABORES A CUALQUIER FUNCIONARIO DE LA COMPANIA DIRECTAMENTE O POR CONDUCTO DEL GERENTE GENERAL. 4) OIR AL GERENTE GENERAL Y REVISOR FISCAL CUANTAS VECES LO ESTIME NECESARIO. 5) AUTORIZAR EL ESTABLECIMIENTO Y LA CLAUSURA DE AGENCIAS Y SUCURSALES Y FIJAR LOS LIMITES DE LAS FACULTADES QUE SE CONFIERAN A SUS ADMINISTRADORES, EN LOS PODERES QUE SE LES OTORGUEN. 6) PROPONER LAS REFORMAS ESTATUTARIAS QUE CREA CONVENIENTES. 7) OIR Y DECIDIR SOBRE LAS RENUNCIAS PRESENTADAS POR LOS FUNCIONARIOS CUYO NOMBRAMIENTO LE COMPETE. 8) AUTORIZAR LA PARTICIPACION DE LA COMPANIA EN OTRAS SOCIEDADES. 9) AUTORIZAR LA CREACION DE EMPRESAS UNIPERSONALES. 10) REGLAMENTAR LA COLOCACION DE ACCIONES Y BONOS DE LA COMPANIA. 11) NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE EL GERENTE GENERAL Y SUS DOS SUPLENTE, SENALAR SU REMUNERACION Y DECIDIR SOBRE SUS RENUNCIAS, VACACIONES Y LICENCIAS. 12) AUTORIZAR INVERSIONES EXTRAORDINARIAS EN CASOS DE URGENCIA PARA GARANTIZAR EL NORMAL DESENVOLVIMIENTO DE LA COMPANIA. 13) EXAMINAR EN CUALQUIER TIEMPO LOS LIBROS DE CONTABILIDAD, LA CORRESPONDENCIA Y, EN GENERAL, LOS DOCUMENTOS DE LA SOCIEDAD, ASI COMO EL ESTADO DE SUS BIENES, Y EXAMINAR Y APROBAR O IMPROBAR EL PRESUPUESTO GENERAL Y LAS CUENTAS DE LA SOCIEDAD PRESENTADAS POR EL GERENTE GENERAL. 14) CONVOCAR A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS PARA SESIONES EXTRAORDINARIAS SIN PERJUICIO DE LAS FACULTADES ESTATUTARIAS DE OTROS ORGANOS O FUNCIONARIOS. 15) NOMBRAR COMISIONES ESPECIALES DE TRABAJO. 16) SOMETER ANUALMENTE A LA CONSIDERACION DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, EN SUS SESIONES ORDINARIAS O EXTRAORDINARIAS Y EN ASOCIO DEL GERENTE GENERAL, PREVIO SU ESTUDIO Y APROBACION, LOS ESTADOS FINANCIEROS, CUENTAS Y COMPROBANTES DE LA SOCIEDAD Y EL PROYECTO DE DISTRIBUCION DE UTILIDADES O DE CANCELACION O CONTABILIZACION DE PERDIDAS, Y EN GENERAL LOS INFORMES DE LA COMPANIA QUE OBLIGUE LA LEY. 17) PRESENTAR ANUALMENTE A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, EN SUS SESIONES ORDINARIAS Y EN ASOCIO DEL GERENTE GENERAL, UN INFORME ESPECIAL DE GRUPO EMPRESARIAL Y UN INFORME SOBRE LA SITUACION JURIDICA, ECONOMICA Y FINANCIERA DE LA COMPANIA Y SOBRE LA GESTION DESEMPEÑADA DURANTE SU MANDATO, ACOMPAÑADA DE LAS RECOMENDACIONES PERTINENTES. 18) ESTUDIAR LOS INFORMES SOBRE LA SITUACION JURIDICA, ECONOMICA Y FINANCIERA DE LA SOCIEDAD, QUE SOLICITE O LE SEAN PRESENTADOS POR CUALQUIER PERSONA, SEA O NO FUNCIONARIO DE LA SOCIEDAD. 19) PRESENTAR A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, EN SUS SESIONES ORDINARIAS O EXTRAORDINARIAS. LOS DEMAS INFORMES Y RECOMENDACIONES QUE ESTIME CONVENIENTES. 20) DELEGAR EN EL GERENTE GENERAL O EN SUS SUPLENTE, ALGUNA O ALGUNAS DE SUS FUNCIONES QUE, CONFORME A LA LEY, SE PUEDAN DELEGAR. 21) ESTUDIAR Y APROBAR, O RECHAZAR TODOS LOS PRESUPUESTOS DE OPERACION Y DE INVERSION DE LA COMPANIA, QUE A ELLA DEBE SOMETER EL GERENTE GENERAL, Y CONTROLAR PERIODICAMENTE SU EJECUCION. 22) AUTORIZAR AL GERENTE GENERAL DE LA COMPANIA PARA CELEBRAR CON LOS CONTRATOS, CUYA CUANTIA SEA SUPERIOR A SEISCIENTOS (600) SALARIOS MINIMOS



021831

FECHA: 02 DE OCTUBRE

DE 2001 HORA: 10:23:57:83

PAGINA

0020875007

MENSUALES LEGALES VIGENTES, CUANDO NO HAYAN SIDO INCLUIDOS EN PRESUPUESTO DE GASTOS E INVERSIONES. 23) AUTORIZAR AL GERENTE PARA QUE SOLICITE, LLEGADO EL CASO, QUE SE ADMITA A LA SOCIEDAD A LA CELEBRACION DE UN CONCORDATO PREVENTIVO CON SUS ACREEDORES.

FUNCIONES DEL GERENTE GENERAL: LA SOCIEDAD TENDRA UN GERENTE GENERAL A CUYO CARGO ESTARA LA ADMINISTRACION DE LA COMPANIA, REPRESENTACION LEGAL Y LA GESTION DE SUS NEGOCIOS. PARA EFECTO DE LA REPRESENTACION LEGAL EL GERENTE GENERAL TENDRA SUPLENTE QUIENES LO REEMPLAZARAN EN SUS FALTAS TEMPORALES, ABSOLUTAS, CON LAS MISMAS FACULTADES Y ATRIBUCIONES. PARAGRAFO EL GERENTE GENERAL Y SUS SUPLENTE PERMANECERAN EN SU CARGO MIENTRAS NO SEAN REMOVIDOS. EL GERENTE ES UN MANDATARIO DE REPRESENTACION, INVESTIDO DE FUNCIONES EJECUTIVAS, ADMINISTRATIVAS Y COMO TAL, TIENE A SU CARGO LA REPRESENTACION LEGAL DE LA COMPANIA, DENTRO DE LOS LIMITES ESTABLECIDOS EN LOS PRESENTES ESTATUTOS; LA GESTION COMERCIAL Y FINANCIERA; LA RESPONSABILIDAD DE LA ACCION ADMINISTRATIVA; LA COORDINACION Y SUPERVISION GENERAL DE LA EMPRESA, FUNCIONES QUE CUMPLIRA SU SUJECCION A LA LEY, ESTOS ESTATUTOS, LOS MANDATOS DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y LAS INSTRUCCIONES Y DIRECTRICES IMPARTIDAS POR LA JUNTA DIRECTIVA. EL GERENTE GENERAL TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES: 1) ASISTIR A LAS REUNIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA CON DERECHO A VOZ PERO SIN DERECHO A VOTO. 2) CONVOCAR A REUNIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA O DE COMITADOS ESPECIALIZADOS, CON EL FIN DE CONSULTAR ASUNTOS RELATIVOS A LA MARCHA DE LA COMPANIA. 3) RESPONDER ANTE LA JUNTA DIRECTIVA ANTE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS POR LAS INSTRUCCIONES QUE IMPARTA Y POR LAS DECISIONES QUE ADOpte DURANTE SU MANDATO. 4) INTERVENIR EN LAS DIVERSAS OPERACIONES DE LA COMPANIA PARA ASEGURAR LA MEJOR UTILIZACION DE LOS RECURSOS ECONOMICOS. 5) VIGILAR LOS INGRESOS DE LA COMPANIA POR LOS DIFERENTES CONCEPTOS QUE SE CAUSEN. 6) ORIENTAR EL MANEJO DE LOS FONDOS Y VALORES DE LA COMPANIA DE CONFORMIDAD CON ORDENES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y DE LA JUNTA DIRECTIVA. 7) ADELANTE ESTUDIOS ECONOMICOS DIRIGIDOS A HACER MAS EFICIENTES LAS OPERACIONES NORMALES DE LA COMPANIA. 8) CUMPLIR LAS DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y DE LA JUNTA DIRECTIVA. 9) REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES, CUALQUIER ORDEN Y NATURALEZA, Y ANTE OTRAS PERSONAS JURIDICAS Y NATURALES, FUERA O DENTRO DEL JUICIO, CON LAS FACULTADES GENERALES PARA EL BUEN DESEMPEÑO DE SU CARGO, Y CON LOS PODERES ESPECIALES QUE EXIJE LA LEY PARA NOVAR, TRANSFERIR, COMPROMETER, DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIO, SALVO LOS CASOS EN QUE REQUIERA AUTORIZACION ESPECIAL CONFORME A LA LEY Y A LOS PRESENTES ESTATUTOS. 10) MANEJAR LOS ASUNTOS Y OPERACIONES DE LA SOCIEDAD, TANTO LOS EXTERNOS COMO LOS INTERNOS, CON ESPECIAL ACTIVIDAD INTERNA Y PARTICULAR A LAS OPERACIONES TECNICAS DE CONTABILIDAD Y LA ECONOMIA DE SUS BIENES.



JAIRO JORDAN M.
NOTARIO SEGUNDO

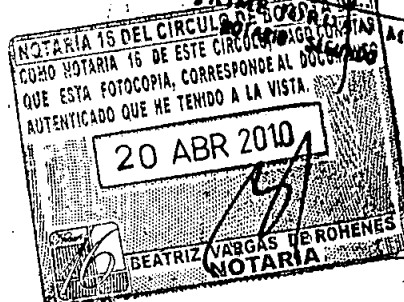
021831

PAGINA 09

FECHA: 02 DE OCTUBRE

DE 2001 HORA: 10:23:57:83 0020875007

TODO DENTRO DE LAS ORIENTACIONES E INSTRUCCIONES EMANADAS DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, Y DE LA JUNTA DIRECTIVA. 11) CELEBRAR CUALQUIER CLASE DE ACTO O CONTRATO PARA EL DESARROLLO DEL OBJETO SOCIAL DE LA COMPANIA, SIEMPRE Y CUANDO QUE EL CORRESPONDIENTE EGRESO ESTE INCLUIDO EN EL PRESUPUESTO DE INVERSIONES Y GASTOS, SI EL EGRESO NO ESTUVIERE ESPECIFICAMENTE INCLUIDO EN EL PRESUPUESTO DE INVERSIONES Y GASTOS, EL ACTO O CONTRATO RESPECTIVO REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DE LA JUNTA DIRECTIVA CUANDO SU CUANTIA SEA O EXCEDA DE SEISCIENTOS (600) SALARIOS MINIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES. 12) NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE A LOS FUNCIONARIOS DE LA COMPANIA CUYOS CARGOS HAYAN SIDO CREADOS POR LA JUNTA DIRECTIVA, A MENOS QUE ESTA SE HAYA RESERVADO EL DERECHO DE DESIGNARLOS. 13) CONSTITUIR APODERADOS ESPECIALES PARA ATENDER LOS ASUNTOS JUDICIALES Y EXTRAJUDICIALES, ASI COMO LAS TRAMITACIONES QUE DEBAN ADELANTARSE ANTE AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN. 14) MANTENER FRECUENTEMENTE INFORMADA A LA JUNTA DIRECTIVA Y SOBRE EL FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD Y SUMINISTRARLE LOS DATOS Y DOCUMENTOS QUE LE SOLICITEN. 15) PREPARAR Y EJECUTAR EL PRESUPUESTO APROBADO POR LA JUNTA DIRECTIVA PARA LA SOCIEDAD. 16) ORDENAR Y APROBAR ESTUDIOS DE FACTIBILIDAD. 17) DECIDIR SOBRE LOS ASUNTOS COMERCIALES DE LA COMPANIA QUE NO REQUIERAN LA APROBACION DE LA JUNTA DIRECTIVA. 18) COORDINAR Y CONTROLAR LA GESTION COMERCIAL DE LA COMPANIA Y MANTENER LAS RELACIONES PUBLICAS DE LAS MISMA. 19) ORGANIZAR, DIRIGIR Y CONTROLAR EL MANTENIMIENTO INTERNO DE LA COMPANIA. 20) VELAR PORQUE SE LLEVEN CORRECTAMENTE LA CONTABILIDAD Y LOS LIBROS DE LA SOCIEDAD, AUTORIZAR Y SUSCRIBIR LOS ESTADOS FINANCIEROS E INFORMES PERIODICOS Y DEMAS ESTADOS FINANCIEROS Y SOMETERLOS A LA CONSIDERACION DE LA JUNTA DIRECTIVA. 21) PRESENTAR A LA CONSIDERACION DE LA JUNTA DIRECTIVA INFORMES SOBRE LA MARCHA DE LA COMPANIA Y SOBRE SU SITUACION COMERCIAL, ADMINISTRATIVA Y FINANCIERA. 22) RENDIR CUENTAS COMPROBADAS DE SU GESTION AL FINAL DE CADA EJERCICIO, DENTRO DEL MES SIGUIENTE A LA FECHA EN LA CUAL SE RETIRE DE SU CARGO Y CUANDO SE LO EXIJAN LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS O LA JUNTA DIRECTIVA. PARA TAL EFECTO PRESENTARA LOS ESTADOS FINANCIEROS DE PROPOSITO GENERAL INDIVIDUALES Y CONSOLIDADOS, DICTAMINADOS. EN EL CASO DEL INFORME DE FIN DE EJERCICIO, DEBERA PRESENTAR ADEMAS, Y EN ASUNTO CON LA JUNTA DIRECTIVA, UN PROYECTO DE DISTRIBUCION DE UTILIDADES REPARTIBLES, UN INFORME ESPECIAL DE GRUPO EMPRESARIAL Y UN INFORME DE GESTION, QUE DEBERA CONTENER UNA EXPOSICION FIEL SOBRE LA EVOLUCION DE LOS NEGOCIOS; LA SITUACION JURIDICA, ECONOMICA Y ADMINISTRATIVA DE LA SOCIEDAD E INFORMACION SOBRE: A) LOS ACONTECIMIENTOS IMPORTANTES ACACIDOS DESPUES DEL EJERCICIO. B) LA EVOLUCION PREVISIBLE DE LA SOCIEDAD Y C) LAS OPERACIONES CELEBRADAS CON LOS SOCIOS Y CON LOS ADMINISTRADORES. 23) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD. 24) EJERCER LAS DEMAS FUNCIONES LEGALES Y ESTATUTARIAS. 25) COMO REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPANIA



021831

FECHA: 02 DE OCTUBRE

DE 2001 HORA: 10:23:57:83

PAGINA: 1
0020875007

COMPARECER ANTE NOTARIO PARA LEGALIZAR LAS DECISIONES DE ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS O DE LA JUNTA DIRECTIVA, QUE REQUIERAN ELEVARSE A ESCRITURA PUBLICA. 26) COMUNICAR A TODOS LOS ACCIONISTAS O MIEMBROS DE JUNTA EL SENTIDO DE LA DECISION TOMADA EN ASAMBLEA NO PRESENCIAL O JUNTA DIRECTIVA MEDIANTE COMUNICACION ESCRITA, DENTRO DE LOS CINCO (5) DIAS SIGUIENTES A LA RECEPCION DE LOS DOCUMENTOS EN LOS QUE EXPRESE EL VOTO.

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DE FECHA 09 DE AGOSTO DE 1996, ENVIADO A ESTA ENTIDAD POR ARIOSTO MANRIQUE HERRERA, IDENTIFICADO CON CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 2.441.304 DE CALI ACTUANDO EN CONDICION DE GERENTE GENERAL Y EN TAL CARACTER REPRESENTA LEGAL DE COLOMBINA S.A., INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 13 DE AGOSTO DE 1996 BAJO NRO. 965 DEL LIBRO IX, SE HA CUMPLIMIENTO DE LO ORDENADO POR EL ARTICULO 30 DE LA LEY 227 DE DICIEMBRE 20 DE 1995, EXPUSO:

COLOMBINA S.A., CON DOMICILIO EN ZARZAL VALLE, REPUBLICA DE COLOMBIA, ES LA SOCIEDAD MATRIZ O CONTROLANTE DE LAS SIGUIENTES SOCIEDADES:

1. CANDY LIMITADA

SOCIEDAD DE COMERCIO.

DOMICILIO: CALI, DEPARTAMENTO DEL VALLE, REPUBLICA DE COLOMBIA

MATRICULA MERCANTIL: 321186-03, CAMARA DE COMERCIO DE CALI

OBJETO SOCIAL: LA COMERCIALIZACION DE TODA CLASE DE PRODUCTOS

ALIMENTICIOS, ENLATADOS DE CUALQUIER ESPECIE, DE LICORES

DERIVADOS DEL AZUCAR, CACAO, HARINA DE TRIGO, HARINA DE MAIZ

DEMÁS CEREALES, FRUTAS, VEGETALES, CARNES Y CIGARRILLOS.

PARTICIPACION ACCIONARIA: 90% DEL CAPITAL SOCIAL.

2. COLCANDY LIMITADA

SOCIEDAD DE COMERCIO.

DOMICILIO: CALI, DEPARTAMENTO DEL VALLE, REPUBLICA DE COLOMBIA

MATRICULA MERCANTIL: 321475-03, CAMARA DE COMERCIO DE CALI

OBJETO SOCIAL: LA COMERCIALIZACION DE TODA CLASE DE PRODUCTOS

ALIMENTICIOS, ENLATADOS DE CUALQUIER ESPECIE, DE LICORES

DERIVADOS DEL AZUCAR, CACAO, HARINA DE TRIGO, HARINA DE MAIZ

DEMÁS CEREALES, FRUTAS, VEGETALES, CARNES Y CIGARRILLOS.

PARTICIPACION ACCIONARIA: 90% DEL CAPITAL SOCIAL.

3. PIERROT LIMITADA

SOCIEDAD DE COMERCIO.

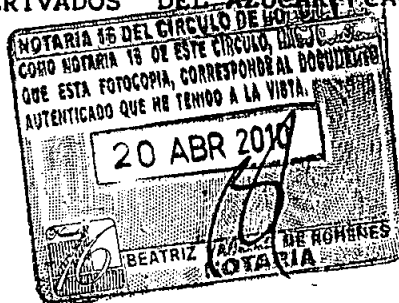
DOMICILIO: CALI, DEPARTAMENTO DEL VALLE, REPUBLICA DE COLOMBIA

MATRICULA MERCANTIL: 321210-03, CAMARA DE COMERCIO DE CALI

OBJETO SOCIAL: LA COMERCIALIZACION DE TODA CLASE DE PRODUCTOS

ALIMENTICIOS, ENLATADOS DE CUALQUIER ESPECIE, DE LICORES

DERIVADOS DEL AZUCAR, CACAO, HARINA DE TRIGO, HARINA DE MAIZ



JAI ME JORDAN M.
NOTARIO SEGUNDO

021831

FECHA: 02 DE OCTUBRE DE 2001 HORA: 10:23:57:83 0020875007

DEMÁS CEREALES, FRUTAS, VEGETALES, CARNES Y CIGARRILLOS.
PARTICIPACION ACCIONARIA: 90% DEL CAPITAL SOCIAL.

4. COLDIS LIMITADA

SOCIEDAD DE COMERCIO.

DOMICILIO: CALI, DEPARTAMENTO DEL VALLE, REPUBLICA DE COLOMBIA,
MATRICULA MERCANTIL: 321217-03, CAMARA DE COMERCIO DE CALI.

OBJETO SOCIAL: LA COMERCIALIZACION DE TODA CLASE DE PRODUCTOS ALIMENTICIOS, ENLATADOS DE CUALQUIER ESPECIE, DE LICORES Y DERIVADOS DEL AZUCAR, CACAO, HARINA DE TRIGO, HARINA DE MAIZ, Y DEMÁS CEREALES, FRUTAS, VEGETALES, CARNES Y CIGARRILLOS.
PARTICIPACION ACCIONARIA: 90% DEL CAPITAL SOCIAL.

5. COLOMBINA SNACKY S.A.

SOCIEDAD DE COMERCIO.

DOMICILIO: CALI, DEPARTAMENTO DEL VALLE, REPUBLICA DE COLOMBIA,
MATRICULA MERCANTIL: 154186-04, CAMARA DE COMERCIO DE CALI.

OBJETO SOCIAL: FABRICACION, PROCESAMIENTO, PRODUCCION, ENVASE, DISTRIBUCION, COMPRA, VENTA, IMPORTACION Y EXPORTACION DE PRODUCTOS ALIMENTICIOS, COMO TAMBIEN DE FIGURAS PLASTICAS Y MOLDES Y MAQUINARIA NECESARIA PARA SU PRODUCCION Y COMERCIALIZACION.

PARTICIPACION ACCIONARIA: 74.9% DEL CAPITAL SOCIAL.

6. INDUSTRIA NACIONAL DE CONSERVAS S.A.

SOCIEDAD DE COMERCIO.

DOMICILIO: BUCARAMANGA, DEPARTAMENTO DEL SANTANDER, REPUBLICA DE COLOMBIA.

MATRICULA MERCANTIL: 05-001066-01, CAMARA DE COMERCIO DE BUCARAMANGA.

OBJETO SOCIAL: FABRICACION Y COMERCIALIZACION DE TODA CLASE DE PRODUCTOS ALIMENTICIOS, ENLATADOS DE CUALQUIER ESPECIE, LICORES Y DERIVADOS DEL AZUCAR, CACAO, HARINA DE TRIGO, HARINA DE MAIZ Y DEMÁS CEREALES, FRUTAS, VEGETALES, CARNES Y CIGARRILLOS.

PARTICIPACION ACCIONARIA: 94.0% DEL CAPITAL SOCIAL.

7. PRODUCTORA ANDINA DE DULCES S.A.

SOCIEDAD DE COMERCIO.

DOMICILIO: SANTAFE DE BOGOTA, DISTRITO CAPITAL, REPUBLICA DE COLOMBIA.

MATRICULA MERCANTIL: 004868, CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA.

OBJETO SOCIAL: FABRICACION Y COMERCIALIZACION DE TODA CLASE DE PRODUCTOS ALIMENTICIOS, ENLATADOS DE CUALQUIER ESPECIE, LICORES Y DERIVADOS DEL AZUCAR, CACAO, HARINA DE TRIGO, HARINA DE MAIZ Y DEMÁS CEREALES, FRUTAS, VEGETALES, CARNES Y CIGARRILLOS.

PARTICIPACION ACCIONARIA: 94.9% DEL CAPITAL SOCIAL.

8. COLOMBINA C.A.

REPUBLICA DE COLOMBIA
BOGOTA
QUE EL PRESENTE DOCUMENTO ES FIEL COPIA DE SU ORIGINAL QUE EL SUSCRITO HA VISTO Y VERIFICADO.
NOTARIO

JAIME JORDAN
NOTARIO



SOCIEDAD DE COMERCIO.

DOMICILIO: SAN FRANCISCO DE QUITO, REPUBLICA DE ECUADOR.

OBJETO SOCIAL: FABRICACION Y COMERCIALIZACION DE TODA CLASE DE PRODUCTOS ALIMENTICIOS, ENLATADOS DE CUALQUIER ESPECIE, LICORES Y DERIVADOS DEL AZUCAR, CACAO, HARINA DE TRIGO, HARINA DE MAIZ, Y DEMAS CEREALES, FRUTAS, VEGETALES, CARNES Y CIGARRILLOS.

PARTICIPACION ACCIONARIA: 94.9% DEL CAPITAL SOCIAL.

9. DISTRIBUCIONES COLDIS DE VENEZUELA C.A.

SOCIEDAD DE COMERCIO.

DOMICILIO: CARACAS DISTRITO FEDERAL, REPUBLICA DE VENEZUELA.

OBJETO SOCIAL: FABRICACION, IMPORTACION, EXPORTACION, DISTRIBUCION, COMPRA, VENTA, MERCADEO, COMERCIALIZACION, REPRESENTACION Y AGENCIAMIENTO DE TODA CLASE DE PRODUCTOS ALIMENTICIOS, ENLATADOS DE CUALQUIER ESPECIE, DE LICORES, DERIVADOS DEL AZUCAR, CACAO, HARINA DE TRIGO, HARINA DE MAIZ, DEMAS CERELES, FRUTAS, VEGETALES, CARNES Y CIGARRILLOS NACIONALES Y EXTRANJEROS.

PARTICIPACION ACCIONARIA: 99% DEL CAPITAL SOCIAL.

10. COLOMBINA USA INC.

SOCIEDAD DE COMERCIO.

DOMICILIO: DELAWARE, ESTADOS UNIDOS.

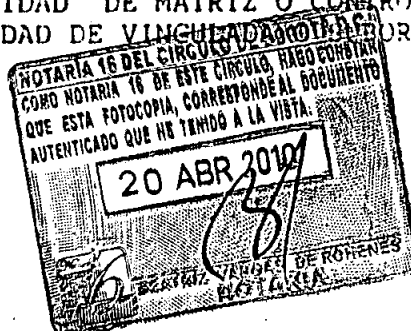
OBJETO SOCIAL: DISTRIBUCION, COMPRA Y VENTA DE DERIVADOS DE AZUCAR, CACAO, MAIZ Y TRIGO.

PARTICIPACION ACCIONARIA: 100% DEL CAPITAL SOCIAL.

ESTABLECIDA LA SUBORDINACION ENTRE COLOMBINA S.A., COMO MATRIZ, LAS MENCIONADAS SOCIEDADES EN CALIDAD DE FILIALES, SE INSCRIBIÓ LA EXISTENCIA DE GRUPO EMPRESARIAL FORMADO POR COLOMBINA S.A. EN CALIDAD DE MATRIZ Y SUS SUBORDINADAS: CANDY LTDA, COLCAMA LTDA, PIERROT LTDA, COLDIS LTDA, COLOMBINA MEIJI S.A., INDUSTRIA NACIONAL DE CONSERVAS S.A., PRODUCTORA ANDINA DE DULCES S.A., COLOMBINA C.A., DISTRIBUCIONES COLDIS DE VENEZUELA C.A., COLOMBINA USA INC.

C E R T I F I C A:

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DE FECHA 10 DE ENERO DE 1997, ENVÍO A ESTA CIUDAD POR ARIOSTO MANRIQUE HERREZ, IDENTIFICADO CON CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 2.441.307, DE LA CIUDAD DE CAIRO, EN CONDICION DE GERENTE Y EN TAL CARACTER REPRESENTANTE LEGAL DE COLOMBINA S.A., INSCRITO EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 16 DE ENERO DE 1997 BAJO NRO. 9 DEL LIBRO IX, EN CUMPLIMIENTO DEL ORDENADO POR EL ARTICULO 30 DE LA LEY 22 DE DICIEMBRE DE 1995, POR EL PRESENTE DOCUMENTO VENGO A DECLARAR, COMO EN EFECTO, DECLARO LA SITUACION DE CONTROL EXISTENTE ENTRE COLOMBINA S.A. EN CALIDAD DE MATRIZ O CONTROLANTE Y COLOMBINA S.A. EN CALIDAD DE VINCULADA O SUBORDINADA.



COLOMBINA S.A. EN CALIDAD DE VINCULADA O SUBORDINADA
de la ciudad de la vista. Cali
JAIMÉ JORDÁN M.
NOTARIO SUCESOR

10225

CCT 0093742

01831

PAGINA 13

FECHA: 02 DE OCTUBRE DE 2001 HORA: 10:23:57:83 0020875007

SOCIEDAD MATRIZ O CONTROLANTE: COLOMBINA S.A., CON DOMICILIO EN PARZAL VALLE, REPUBLICA DE COLOMBIA, CUYO OBJETO SOCIAL ES LA FABRICACION Y COMERCIALIZACION DE TODA CLASE DE PRODUCTOS ALIMENTICIOS, ENLATADOS DE CUALQUIER ESPECIE, DE LICORES Y DERIVADOS DEL AZUCAR, CACAO, HARINA DE MAIZ Y DEMAS CEREALES.

SOCIEDAD VINCULADA O SUBORDINADA: COLOMBINA DEL CAUCA S.A. SOCIEDAD DE COMERCIO, CONSTITUIDA POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 5481 DE FECHA 10 DE DICIEMBRE DE 1996 DE LA NOTARIA SEGUNDA DE CALI. DOMICILIO: MUNICIPIO DE SANTANDER DE QUILICHAO DEPARTAMENTO DEL CAUCA, REPUBLICA DE COLOMBIA. MATRICULA MERCANTIL: 045723-04, CAMARA DE COMERCIO DEL CAUCA.

OBJETO SOCIAL: LA FABRICACION Y COMERCIALIZACION DE TODA CLASE DE PRODUCTOS ALIMENTICIOS, ENLATADOS DE CUALQUIER ESPECIE, DE LICORES Y DERIVADOS DEL AZUCAR, CACAO, HARINA DE TRIGO, HARINA DE MAIZ Y DEMAS CEREALES, FRUTAS, VEGETALES, CARNES Y CIGARRILLOS.

PARTICIPACION ACCIONARIA: 94.90% DEL CAPITAL SOCIAL.

C E R T I F I C A :

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DE FECHA 10 DE FEBRERO DE 1997, ENVIADO A ESTA CIUDAD POR ARIOSTO MANRIQUE HERRERA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 2.441.304 DE CALI ACTUANDO EN SU CONDICION DE GERENTE Y EN TAL CARACTER REPRESENTANTE LEGAL DE COLOMBINA S.A., INSCRITO EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 21 DE FEBRERO DE 1997 BAJO NRO. 62 DEL LIBRO IX, EN CUMPLIMIENTO DE LO ORDENADO POR EL ARTICULO 30 DE LA LEY 222 DE DICIEMBRE 20 DE 1995, POR EL PRESENTE DOCUMENTO DECLARO QUE ADEMAS DE LA SITUACION DE DE CONTROL EXISTENTE ENTRE COLOMBINA S.A., EN CALIDAD DE MATRIZ O CONTROLANTE Y COLOMBINA DEL CAUCA S.A. EN CALIDAD DE SUBORDINADA O VINCULADA, SE INSCRIBIO LA EXISTENCIA DE GRUPO EMPRESARIAL CONFORMADO POR COLOMBINA S.A. EN CALIDAD DE MATRIZ Y COLOMBINA DE CAUCA S.A. EN CALIDAD DE SUBORDINADA.

C E R T I F I C A

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DE FECHA 5 DE ENERO DE 1999, INSCRITO EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 14 DE ENERO DE 1999 BAJO NRO 40 DEL LIBRO IX, CANCELACION PARCIAL GRUPO EMPRESARIAL DE CANCELO LA INSCRIPCION DE PIRROT INTERNACIONAL INC. COMUNIDAD CONTROLADA POR COLOMBINA S.A., Y PERTENECIENTE AL GRUPO EMPRESARIAL COLOMBINA.

C E R T I F I C

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DE FECHA 5 DE ENERO DE 1999, INSCRITO EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 14 DE ENERO DE 1999 BAJO NRO 40 DEL LIBRO IX, CANCELACION PARCIAL GRUPO EMPRESARIAL DE CANCELO LA INSCRIPCION DE PIRROT INTERNACIONAL INC. COMUNIDAD CONTROLADA POR COLOMBINA S.A., Y PERTENECIENTE AL GRUPO EMPRESARIAL COLOMBINA.

JAIMY JORRIN M.
NOTARIO SEGUNDO



021831

FECHA: 02 DE OCTUBRE

DE 2001 HORA: 10:23:57:83

0020875007

PAGINA

DEL LIBRO IX, CONFIGURACION GRUPO EMPRESARIAL: SE INSCRIBI DENTRO DEL GRUPO EMPRESARIAL COLOMBINA A LA SOCIEDAD FIES C.A., SOCIEDAD DE COMERCIO CON DOMICILIO EN CARACAS, REPUBLICA DE VENEZUELA CUYO OBJETO SOCIAL ES LA FABRICACION Y VENTA DE PRODUCTOS ALIMENTICIOS MANUFACTURADOS, DERIVADOS DEL AZUCAR, CACAO, MAIZ, TRIGO Y OTROS CEREALES; DE BEBIDAS REPRESACANTES CUALQUIER OTRO PRODUCTO SIMILAR. COLOMBINA S.A. ES PROPIETARIA DEL 100% DEL CAPITAL SOCIAL DE FIESTA., SIENDO ESTO EL PRESUPUESTO QUE DA LUGAR A LA SITUACION DE CONTROL ADICIONALMENTE SE INSCRIBE DENTRO DEL GRUPO EMPRESARIAL COLOMBINA A LA SOCIEDAD ARQUELIN COMERCIAL S.A., SOCIEDAD DE COMERCIO CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE LA REPUBLICA DE PANAMA, CUYO OBJETO SOCIAL ES ESTABLECER, GESTIONAR Y LLEVAR A CABO EL NEGOCIO DE UNA COMPANIA FINANCIERA Y DE INVERSIONES COMPRAR, VENDER, Y NEGOCIAR EN TODA CLASE DE ARTICULOS DE CONSUMO, ACCIONES, BONOS Y VALORES DE TODAS CLASES, COMPRAR, VENDER, ARRENDAR, O DE OTRO MODO ADQUIRIR O DISPONER DE BIENES INMUEBLES; RECIBIR Y DAR DINERO EN PRESTAMO, CON GARANTIA O SIN ELLA. COLOMBINA S.A. ES LA PROPIETARIA DEL 100% DEL CAPITAL SOCIAL ARQUELIN COMERCIAL S.A., SIENDO ESTO EL PRESUPUESTO QUE DA LUGAR A LA SITUACION DE CONTROL.

C E R T I F I C A :

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DE FECHA 12 DE ENERO DE 1999, INSCRITO EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 20 DE ENERO DE 1999 BAJO EL NRO. DEL LIBRO IX, SE CONFIGURO SITUACION DE CONTROL: SE DECLARO SITUACION DE CONTROL EXISTENTE ENTRE COLOMBINA S.A. EN CALIDAD DE MATRIZ Y LA SOCIEDAD DISTRIBUIDORA COLOMBINA LIMITADA EN CALIDAD DE VINCULADA, ASI COLOMBINA S.A., CON DOMICILIO EN ZARZAL VALLE, REPUBLICA DE COLOMBIA, ES LA SOCIEDAD MATRIZ CONTROLANTE.

SOCIEDAD VINCULADA O SUBORDINADA: DISTRIBUIDORA COLOMBINA LIMITADA, CON DOMICILIO EN CALI, REPUBLICA DE COLOMBIA, CUYO OBJETO SOCIAL ES LA COMERCIALIZACION Y VENTA DE TODA CLASE DE PRODUCTOS ALIMENTICIOS, PROCESADOS Y SIN PROCESAR, ENLATADOS, CUALQUIER ESPECIE, LICORES Y CIGARRILLOS PROPIOS O DE TERCEROS

0.....
0.....

C E R T I F I C A :

NRO: 093

NOMBRA MIENTOS:

DOCUMENTO: ACTA

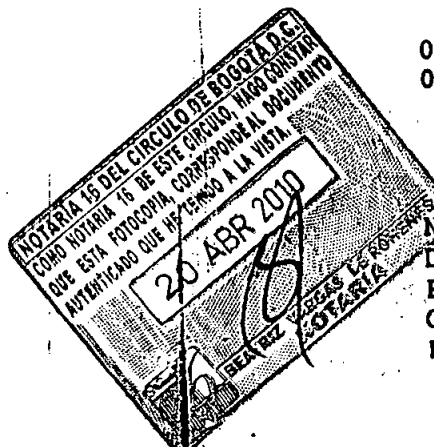
FECHA: 1995/01/26

ORIGEN: JUNTA DIRECTIVA

FECHA INSCRIPCION: 1995/05/23

NRO. 00503

EL NOTARIO SECUNDARIO DEL
C E R T I F I C A
Que el presente documento es una copia
de su original que se encuentra en
la lista. CALI LIBRO: 00503
JAIMES JORDAN
MILAN BERNARD



10226

CCT 0093743

1031
 FECHA: 02 DE OCTUBRE DE 2001 HORA: 10:23:57:83 PAGINA 15
 0020875007

DOCUMENTO: ACTA NRO: 161
 FECHA: 1999/11/30
 ORIGEN: JUNTA DIRECTIVA
 FECHA INSCRIPCION: 1999/12/17 NRO. 00369 LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA NRO: 167
 FECHA: 2000/03/31
 ORIGEN: JUNTA DIRECTIVA
 FECHA INSCRIPCION: 2000/04/28 NRO. 00121 LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA NRO: 182
 FECHA: 2001/04/27
 ORIGEN: JUNTA DIRECTIVA
 FECHA INSCRIPCION: 2001/06/21 NRO. 00188 LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

ESAR A. CAICEDO J.
 C.C. 16,747,934
 PRESIDENTE DE LA JUNTA DIRECTIVA

CHARLES BEVAN ROJAS
 C.C. 14,957,110
 GERENTE GENERAL

ORGE H. GOEZ S.
 C.C. 14,969,589
 PRIMER SUPLENTE DEL GERENTE GENERAL

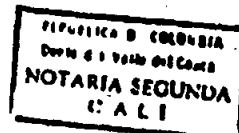
ERNAN DARIO MEJIA ALVAREZ
 C.C. 16,651,014
 SEGUNDO SUPLENTE DEL GERENTE

EDRO JOSE GUERRERO QUINTERO
 C.C. 17,104,846
 SECRETARIO GENERAL

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA
 FECHA: 2001/06/01
 ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
 FECHA INSCRIPCION: 2001/08/08 NRO. 00233

FUERON NOMBRADOS:

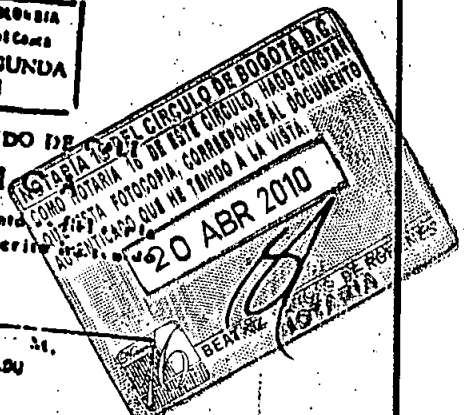


EL NOTARIO SEGUNDO DE

NRO: NUMERO DIEZ Y NUEVE

Que el presente documento es una fotocopia, comparemos el documento original con el original a la vista, Cali.

JAIRO V. M. S.
 AUTAR. SEGUNDO



021831

FECHA: 02 DE OCTUBRE

DE 2001 HORA: 10:23:57:83

PAGINA
0020875007

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

Sr. ARIOSTO MANRIQUE HERRERA
C.C. 2,441,304

Dr. HAROLD ABADIA C.
C.C. 19,138,669

Dr. JACOBO TOVAR DELGADO ---
NO ACEPTO
C.C. 12,525,143

Sr. HERNANDO CAICEDO TORO
C.C. 14,438,606

Dr. CESAR A. CAICEDO JARAMILLO
C.C. 16,747,934

SUPLENTE

Dr. BELISARIO CAICEDO CAPUR
C.C. 14,975,374

Dr. JORGE A. OGLIASTRI M
C.C. 19,145,287

Dr. ARTURO GOMEZ GOMEZ
C.C. 14,953,835

Dr. EDUARDO MICHELSEN CUELLA
C.C. 17,104,556

Sr. MARCO A. CAICEDO JARAMILLO
C.C. 16,772,271

CERTIFICA:

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA

FECHA: 1999/03/24

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1999/04/29 NRO. 00165

LIBRO: 095

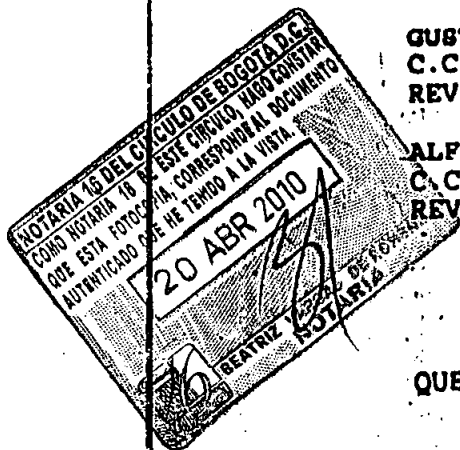
FUERON NOMBRADOS:

GUSTAVO GONZALEZ VASQUEZ
C.C. 6,096,286
REVISOR FISCAL PRINCIPAL

ALFREDO GONZALEZ GARCIA
C.C. 16,703,743
REVISOR FISCAL SUPLENTE

TARJETA PROFESIONAL No. CP. 2026

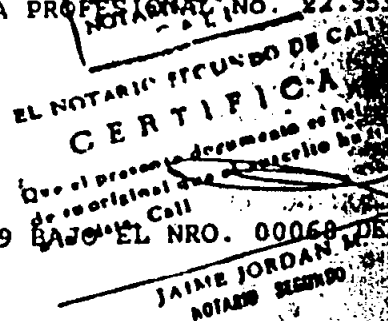
TARJETA PROFESIONAL No. 22.953



CERTIFICA

QUE EL 23 DE MARZO

DEL AÑO 1999



LIBRO VI SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO EL SIGUIENTE CONTRATO DE PREPOSICION:

SE DENOMINARA COLOMBINA, DE UNA PARTE, Y LA OTRA EL SENOR MAURICIO CABAL SINISTERRA, MAYOR DE EDAD, VECINO DE CALI, PORTADOR DE LA CEDULA DE CIUDADANIA NUMERO 16.718.209 DE CALI, QUIEN EN ADELANTE SE DENOMINARA UNICAMENTE EL FACTOR, SE HA CELEBRADO EL CONTRATO DE PREPOSICION, CONTENIDO EN LAS SIGUIENTES CLAUSULAS: PRIMERA: COLOMBINA CUENTA CON DOS ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO DEBIDAMENTE INSCRITOS EN LA CAMARA DE COMERCIO DE LA CIUDAD DE CALI, UBICADOS EN LA CALLE 36 # 4-49 EN LA CARRERA 1 # 24-08; ESTABLECIMIENTOS QUE SE DEDICAN A DISTRIBUIR Y VENDER PRODUCTOS ALIMENTICIOS Y LICORES DE DIFERENTE INDOLE, Y PARA ADMINISTRAR DICHOS ESTABLECIMIENTOS HA RESUELTO NOMBRAR COMO FACTOR DE COMERCIO AL SENOR MAURICIO CABAL SINISTERRA. SEGUNDA: EL FACTOR PODRA EJECUTAR Y CELEBRAR EXCLUSIVAMENTE TODOS LOS ACTOS Y CONTRATOS QUE DIRECTAMENTE SE RELACIONEN CON EL GIRO ORDINARIO DE LOS NEGOCIOS DE LOS ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO, PERO NO PODRA COMPROMETER LA RESPONSABILIDAD CIVIL DE COLOMBINA, EN CONSECUENCIA ABSTENDRA, POR EJEMPLO, DE CONSTITUIR GRAVAMENES SOBRE CUALQUIER CLASE DE ELEMENTOS O BIENES DESTINADOS AL DESARROLLO DE LOS ESTABLECIMIENTOS O A SUS OPERACIONES ORDINARIAS, NO PODRA EFECTUAR DONACIONES, TAMPOCO PODRA SUSCRIBIR TITULOS VALORES A NOMBRE DE COLOMBINA, NI ENAJENAR LOS ACTIVOS DE COLOMBINA, SALVO LOS PRODUCTOS QUE SE LE ENCARGUEN COMERCIALIZAR CONFORME A LAS NORMAS E INSTRUCCIONES QUE RECIBA PERIODICAMENTE DE LA OFICINA CENTRAL DE CALI. NO PODRA DISPONER DE LOS VALORES PROVENIENTES DE LOS RECAUDOS QUE SE OBTENGAN DE LOS CLIENTES. TAMPOCO PODRA EFECTUAR COMPRAS QUE COMROMETAN A COLOMBINA EN CUANTIA SUPERIOR A DOS SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES VIGENTES, SIN AUTORIZACION PREVIA Y POR ESCRITO DE COLOMBINA. TERCERA: EL FACTOR REPRESENTARA A COLOMBINA ANTE LA FISCALIA GENERAL DE LA NACION Y ANTE TODAS LAS DEPENDENCIAS DEL PODER JUDICIAL, PUDIENDO PRESENTAR QUERELLAS, DENUNCIAS PENALES Y EN GENERAL ASUMIR LA PERSONERIA DE COLOMBINA PARA QUE SE PERSIGA LA COMISION DE DELITOS VINCULADOS CON SUS ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO. CUARTA: EL FACTOR REPRESENTARA A COLOMBINA ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS Y ANTE LAS CAMARAS DE COMERCIO, EN LA CIUDAD DE CALI, PUDIENDO REALIZAR TODAS LAS GESTIONES NECESARIAS INHERENTES A LOS ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO. QUINTA: EL FACTOR REPRESENTARA A COLOMBINA EN LAS RELACIONES LABORALES CON LOS EMPLEADOS DE LOS ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO PUDIENDO CONTRATAR Y DESPEDIR PERSONAL A NOMBRE DE COLOMBINA PREVIA AUTORIZACION EXPRESA DE LA VICEPRESIDENCIA DE RECURSOS HUMANOS DE COLOMBINA. SEXTA: EL FACTOR SE REGIRÁ Estrictamente A LAS NORMAS Y PROCEDIMIENTOS QUE SOBRE EL PARTICULAR EXPONDA COLOMBINA HACIENDOLOS CUMPLIR A SU PERSONAL SUBALTERNO SIEMPRE PROCURANDO LA OPTIMIZACION DE LOS RECURSOS A SU CARGO. SIEMPRE DEBERA COMUNICAR INMEDIATAMENTE A COLOMBINA, CUALQUIER CIRCUNSTANCIA IRREGULAR QUE APARECIERE. SEPTIMA: EL FACTOR NO



021831

PAGINA 11

FECHA: 02 DE OCTUBRE

DE 2001 HORA: 10:23:57:83

0020875007

PODRA SIN AUTORIZACION ESCRITA DE COLOMBINA COMPROMETERSE
NOMBRE PROPIO O DE OTRA PERSONA EN LA REALIZACION DE NEGOCIOS
IGUALES, SEMEJANTES O SIMILARES A LOS QUE DESARROLLAN
ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO A EL CONFIAOS, COMO SON
DISTRIBUCION Y VENTA DE PRODUCTOS ALIMENTICIOS Y LICORES
DIFERENTE INDOLE. LA CONTRAVENCION DE ESTA CLAUSULA DARA LUGAR
AL RETIRO DE EL FACTOR.

C E R T I F I C A :

CAPITAL:	NRO. DE ACCIONES	VALOR NOMI
AUTORIZADO		
\$25,800,000,000.00	600,000,000	\$4
SUSCRITO		
\$18,518,422,785.00	430,660,995	\$4
PAGADO		
\$18,518,422,785.00	430,660,995	\$4

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO
EL NRO.008641-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
COLOMBINA S.A.
UBICADO EN LA:
LA PAILA
DE LA PAILA
Y RENOVO POR EL AÑO 2001.

C E R T I F I C A :

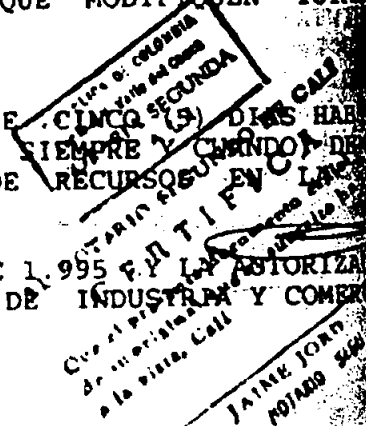
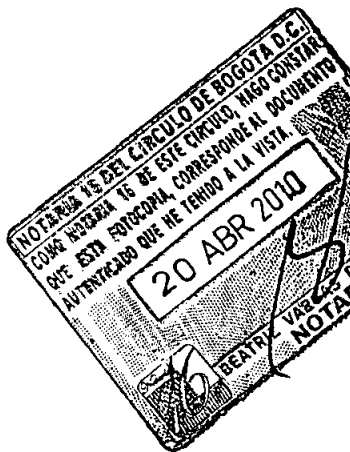
RENOVACION MATRICULA: QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION
SU MATRICULA MERCANTIL EL 30 DE MARZO DEL AÑO 2001.

C E R T I F I C A :

QUE NO FIGURAN OTRAS INSCRIPCIONES QUE MODIFIQUEN TOTAL
PARCIALMENTE EL PRESENTE CERTIFICADO

LOS ACTOS DE REGISTRO QUEDAN EN FIRME
DESPUES DE LA FECHA DE SU INSCRIPCION, SIEMPRE Y CUANDO
DE DICHO TERMINO NO SEAN OBJETO DE RECURSOS DE
GUBERNATIVA.

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995
IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



10228

CCT 0093745

1831

PAGINA 19

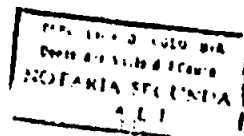
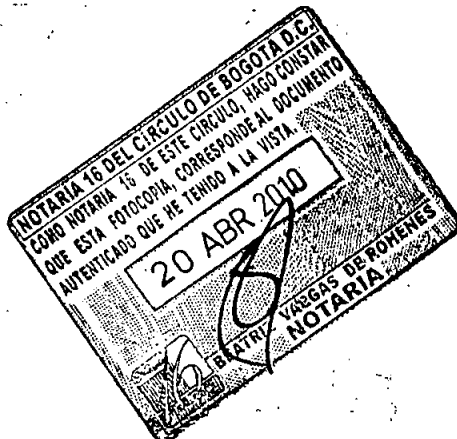
FECHA: 02 DE OCTUBRE DE 2001 HORA: 10:23:57:83 0020875007

LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ
PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.

DADO EN TULUA A LOS 02 DIAS DEL MES DE OCTUBRE
DEL AÑO 2,001 HORA: 10:23:57:83

EL SECRETARIO.

Carlos Sanchez



EL NOTARIO SEGUNDO DE CALI
CERTIFICA

Que el presente documento es fiel copia
de su original que el suscrito ha tenido
a la vista. Cali

JAIRO JORDAN
NOTARIO SEGUNDO



10230

AA

13192368

VIENE DE LA HOJA No. AA13192369 de la Escritura #3.843 de Octubre 25 del 2.0001.

HERNAN DARIO MEJIA ALVAREZ

Representante Legal - Colombina S.A.

C.C. 16.651.014 de Cali

NOTARIA SEGUNDA
JAYME JORDAN MEJIA
NOTARIO SEGUNDO

COPIAS DE ESCRITURA

SEGUNDA Copia que se expide con destino,

DARIO CARDENAS NAVAS Y OTROS

Copia de 11 folios S.P. #3843/2001

18 FEB 2005

NOTARIA SEGUNDA
ALPES DE COLOMBIA
C.A.

GUILLERMO A. RESTREPO S

NOTARIA 15 DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.
CORO NOTARIA 16 DE ESTE CIRCULO, HAY CONFORME
QUE ESTA FOTOCOPIA, CORRESPONDE AL ORIGINAL
AUTENTICADO QUE SE TIENDE A LA VISTA
20 APR 2005
BEATRIZ VILLAS DE ROJAS
NOTARIA



Caltrate®

600+D

Suplemento de CALCIO con VITAMINA D
para Prevenir la OSTEOPOROSIS.



Tabletas
Masticables
Blandas

30 tabletas con sabor a VAINILLA

Lote: LOT 09J24.1
Vence: EXP. 08.2012



7 702132 007164 >

222979

Masticables
Tabletas
Blandas

30 Tabletillas con sabor a VAINILLA

Suplemento de CALCIO con VITAMINA D
para Prevenir la OSTEOPOROSIS.

Caltrate 600+D

Caltrate 600+D

- Caltrate 600 + D masticable contiene vitamina D para ayudar a una mejor absorción del Calcio.
- Caltrate 600 + D masticable ha sido formulado para una óptima absorción.
- Caltrate 600 + D masticable es un suplemento de calcio que no contiene sal, ni lactosa, ni preservativos.
- Caltrate 600 + D masticable puede ser tomado con su multivitamínico.
- Caltrate 600 + D masticable ayuda a reducir el riesgo de osteoporosis.
- No importa cual sea su edad, no importa cuando usted empiece... "Nunca es demasiado tarde para Caltrate".

Dosis recomendada: 1 ó 2 tabletas diarias ó según indicación médica.

Reg. San. No. INVIMA 200704000095

Cada tableta contiene:

INFORMACIÓN NUTRICIONAL	
Calcio	600 mg
Vitamina D	200 UI

Indicación: Coadyuvante en el tratamiento de las deficiencias orgánicas de Calcio y Vitamina D.

Contraindicaciones y Advertencias: Hipercalcemia, Hipercalcemia. Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis o insuficiencia renal o Diabéticos. Evítese la administración concomitante con Digitalícos.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Consérvese en lugar fresco y seco entre 15° y 30° C

VENTA SIN FORMULA FACULTATIVA

© Marca registrada Smith's Chewing Sweets Mij. B.V. Graatschap Honselan 130 6004 HT Weert

Fabricado por:

Países Bajos

Wyeth

Importado por:

Wyeth Consumer Healthcare Ltd.

Caltrate

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
10 de Julio de 2003 (10.07.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/055500 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 33/16,
31/592, 31/593, 33/06, A61P 19/10

(74) Mandatarios: DE JUSTO, Jorge, V. etc.; c/o Jacobacci &
Partners - M & J. De Justo, P^o de la Castellana 128, E-28046
Madrid (ES).

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES03/00002

(22) Fecha de presentación internacional:
3 de Enero de 2003 (03.01.2003)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P 200200017 4 de Enero de 2002 (04.01.2002) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):
ITALFARMACO, S.A. [ES/ES]; San Rafael 3, Alcobendas,
E-28108 Madrid (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): BLANCO
LOUSAME, Dolores [ES/ES]; San Rafael 3, Alcobendas,
E-28108 Madrid (ES). ACEBRÓN FERNÁNDEZ, Ál-
varo [ES/ES]; San Rafael 3, Alcobendas, E-28108 Madrid
(ES).

(81) Estados designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (regional): patente ARIPO (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente
euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI,
SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OR PREVENTION OF OSTEOPOROSIS

(54) Título: COMPOSICIONES FARMACEUTICAS PARA TRATAMIENTO O PREVENCION DE LA OSTEOPOROSIS

(57) Abstract: The invention relates to a stable oral pharmaceutical composition, in the form of chewable tablets, effervescent granules or effervescent tablets, having improved organoleptic and technical properties. The inventive composition contains a fluoride ion salt, vitamin D and elemental calcium in the form of salt as well as sufficient quantities of pharmaceutically-acceptable excipients. Said composition can be used for the treatment or prevention of osteoporosis and other bone diseases which are characterised by a loss of bone mass.

(57) Resumen: Composición farmacéutica oral, en forma de comprimidos masticables, granulados efervescentes o comprimidos efervescentes, estable y con características técnicas y organolépticas mejoradas, conteniendo una sal de iones fluoruro, vitamina D y calcio elemental en forma de sal, junto a cantidades adecuadas de excipientes farmacéuticamente aceptables, útiles para el tratamiento o prevención de la osteoporosis u otras enfermedades óseas caracterizadas por la pérdida de masa ósea.

WO 03/055500 A1

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS PARA
TRATAMIENTO O PREVENCIÓN DE LA OSTEOPOROSIS

La presente invención se refiere a nuevas composiciones
5 farmacéuticas para el tratamiento o prevención de la
osteoporosis u otras enfermedades óseas caracterizadas por la
pérdida de masa ósea. Más particularmente, esta invención se
refiere a composiciones farmacéuticas orales, en forma de
10 comprimidos masticables, granulados efervescentes o
comprimidos efervescentes conteniendo una sal de iones
fluoruro, vitamina D y calcio elemental (en forma de sal)
junto a cantidades adecuadas de excipientes farmacéuticamente
aceptables, útiles para el tratamiento o prevención de la
osteoporosis u otras enfermedades óseas caracterizadas por la
15 pérdida de masa ósea.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

La osteoporosis es la alteración más común del
esqueleto, se define como la disminución de la masa ósea por
unidad de volumen en relación con la que se considera normal
20 para una determinada edad, sexo y raza, siendo normales la
estructura orgánica y el contenido mineral del hueso. La
osteoporosis puede ser secundaria (debido a diferentes
patologías conocidas) y primaria o idiopática, siendo en este
caso de dos tipos diferentes: Tipo I caracterizado por la
25 pérdida de hueso trabecular y Tipo II caracterizado por la
pérdida de hueso cortical.

El mecanismo por el cual se produce la pérdida de masa
ósea en la osteoporosis idiopática, engloba un desequilibrio
entre formación y resorción, donde los osteoclastos son
30 responsables de la resorción ósea, proceso que es seguido por
la formación de masa ósea por los osteoblastos. La
osteoporosis idiopática se produce bien por un exceso de
actividad de los osteoclastos, bien por una disminución en la
actividad de los osteoblastos.

El flúor es un conocido inductor de la proliferación osteoblástica, siendo el fluoruro sódico (FNa) y el monofluorofosfato sódico (MFP) las únicas sales clínicamente aceptables.

5 Existen diversas teorías respecto al mecanismo de acción por el cual el flúor favorece la formación de masa ósea, siendo la más aceptada la propuesta por Lau KHW (Metabolism, 1989), según la cual el flúor, a concentraciones mitogénicas, inhibe selectivamente la actividad del enzima
10 fosfotirosil fosfatasa en los osteoblastos y estimula la proliferación de los mismos y la formación ósea.

El documento EP 0455503 describe una composición para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la pérdida de masa ósea, conteniendo monofluorofosfato sódico y un
15 estrógeno.

En el documento WO 97/16193 se describe una composición farmacéutica para el tratamiento de la osteoporosis conteniendo el compuesto 1 α -fluoro-25-hidroxi-16-ene-23-yne-26,27-hexafluorocolecalciferol.

20 El FNa es absorbido principalmente en el estomago, pudiéndose absorber, aunque en menor cuantía, en el inicio del intestino delgado. El FNa en el medio ácido del estomago se transforma en ácido fluorhídrico, el cual es el causante de los efectos lesivos, en forma de irritabilidad gástrica,
25 causados por la administración de FNa. Por otro lado el tiempo en el que se alcanza la concentración máxima a nivel plasmático del fluoruro sódico es de aproximadamente 0,56 h, lo cual indica la rápida absorción de este principio activo.

Además, el FNa es incompatible con compuestos de Ca²⁺
30 ya que se produce la formación de fluoruro cálcico, el cual es muy poco soluble, y por lo tanto disminuye la biodisponibilidad de flúor y calcio. Como principal desventaja del MFP, se puede citar el sabor salino amargo difícil de enmascarar, aunque también es de destacar la

28

- 3 -

inestabilidad química en solución a pH inferior a 1,5, lo que se traduce en una hidrólisis del mismo a fluoruro y ortofosfato.

5 El rango terapéutico óptimo de iones flúor es de 10 a 50 mg/día para un humano adulto. La dosis de MFP empleadas normalmente en los estudios de bio-disponibilidad equivalen a 13,2 mg o 10,5 mg de flúor por comprimido. Lo recomendable es no administrar más de 30 mg de fluoruro/día.

10 La osteomalacia es uno de los problemas más importantes de la administración de flúor a largo plazo, debido a que la calcificación del hueso neoformado es deficiente, por lo que aumenta su cristalinidad y disminuye su elasticidad. Por lo tanto, se considera imprescindible la utilización de suplementos de calcio y vitamina D con el fin de normalizar
15 la mineralización ósea y evitar la aparición de osteomalacia.

La utilización de calcio y vitamina D como complemento en la terapia utilizada en el tratamiento de la osteoporosis es ampliamente conocida. El calcio es el mineral predominante en el hueso y su absorción se ve facilitada por la presencia
20 de vitamina D.

En el documento WO 96/09036 se describen combinaciones de vitamina D y carbonato cálcico para el tratamiento de la osteoporosis.

25 En el documento WO 92/19251 se describen suplementos nutricionales conteniendo una sal cálcica y vitamina D, y opcionalmente contiene un estrógeno.

El término vitamina D, incluye vitamina D, colecalciferol (D3), ergocalciferol (D2), y sus metabolitos biológicamente activos y precursores. Estos promueven la
30 absorción intestinal del calcio, contribuyen a la regulación del calcio en plasma por actuar en el proceso de formación y resorción y estimula la reabsorción de calcio en el riñón.

La combinación de una pobre absorción gastrointestinal de calcio y una ingesta deficiente del mismo, aumenta el

23

riesgo de un balance negativo de calcio en personas mayores. Como consecuencia se incrementa la secreción de PTH la cual estimula la resorción ósea. El suplemento de calcio disminuye los niveles séricos de PTH, evitando una excesiva pérdida de masa ósea asociada a la resorción.

La cantidad de calcio recomendada varía en función de los autores y de la sal en que se encuentre. En pacientes tratados con fluoruro sódico se emplea calcio elemental (1000-1500 mg/día), carbonato, lactato o gluconato cálcico (1000 mg de Ca^{2+} /día) y citrato cálcico (800 mg de Ca^{2+} /día). Cuando el calcio se asocia a MFP, las sales más utilizadas son carbonato cálcico (1000-1500 mg de Ca^{2+} /día) y citrato y gluconato (500-1000 mg de Ca^{2+} /día).

La vitamina D no debe administrarse en concentraciones suprafisiológicas porque altera la función renal, mientras que dosis excesivamente elevadas acentúan el riesgo de fractura de estrés (en hueso cortical) por aumento de la resorción ósea, mientras que dosis intermedias no incrementan la resorción en pacientes tratados con flúor. Por lo tanto, las cantidades óptimas de vitamina D en tratamiento junto con flúor oscila entre 200 U.I./día y 8000 U.I./día.

Si bien son conocidas composiciones farmacéuticas de sales cálcicas con colecalciferol en forma de comprimidos masticables, no ocurre así con composiciones farmacéuticas de sales de fluor en forma de comprimidos masticables o efervescentes, debido a los problemas que el principio activo supone en este tipo de formulación, así como a la incompatibilidad físico-química con el calcio.

En el documento US 3345265 se describen comprimidos multicapa orales (no masticables ni efervescentes) con un núcleo central de sal de calcio y una cubierta exterior de fluoruro, útiles como suplemento nutricional durante el embarazo.

Existe, entonces, la necesidad de disponer de una

- 5 -

asociación vitamínico - cálcica - iones flúor que comprenda, en una sola y misma forma farmacéutica, una dosificación relativa óptima de vitamina D, calcio y flúor para el tratamiento de la osteoporosis o enfermedades relacionadas con la pérdida de masa ósea, mejorando de este modo la comodidad y el cumplimiento por parte del paciente, así como disminuyendo los efectos secundarios gastrointestinales y los vinculados con una anormal mineralización del hueso (osteomalacia) fruto del tratamiento con flúor a largo plazo.

Las formas farmacéuticas orales como los granulados efervescentes, comprimidos para masticar y comprimidos efervescentes representan las fórmulas más adecuadas para asegurar un mayor grado de cumplimiento por parte del paciente, especialmente en aquellos que presentan dificultades para tragar o personas de edad avanzada, al tiempo que presentan unas ventajas evidentes respecto a otras formas farmacéuticas en cuanto a la comodidad para el paciente.

Son objeto de la presente invención composiciones farmacéuticas orales, en forma de granulados efervescentes, comprimidos masticables y comprimidos efervescentes, que contienen como principios activos iones fluoruro, calcio elemental y vitamina D, junto a cantidades adecuadas de excipientes farmacéuticamente aceptables.

Cuando la composición farmacéutica objeto de la presente invención se presenta en forma de granulado efervescente, este granulado se suele acondicionar en sobres de características técnicas adecuadas para tal fin, consiguiéndose de este modo optimizar la presentación de la misma y asegurar la dosificación correcta por parte del paciente.

El proporcionar formas farmacéuticas de una buena palatabilidad representa un gran problema cuando se utilizan formas farmacéuticas orales efervescentes o masticables en

- 6 -

las que un principio activo tiene un sabor desagradable (como es el caso del monofluoro fosfato sódico o fluoruro sódico) y otro (la sal cálcica) se incorpora en una cantidad muy importante en la formulación y tiene, también, malas características de palatabilidad.

Además deben tenerse en cuenta otros factores adicionales propios de la formulación en forma de comprimidos masticables como son el buen sabor sin regusto amargo, sabor no empalagoso, buena masticabilidad, ausencia de gominosidad para evitar pegarse a los dientes o dentaduras, adecuados valores de friabilidad y dureza.

EXPLICACIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención resuelve los problemas antes mencionados de incumplimiento del paciente, efectos adversos (irritabilidad gástrica, osteomalacia), palatabilidad, características técnicas y estabilidad de otras formulaciones, al proporcionar una nueva composición farmacéutica oral que comprende:

- entre 100 U.I. y 4000 U.I. de vitamina D;
 - entre 500 mg y 1500 mg de calcio elemental;
 - entre 2 mg y 30 mg de iones fluoruro;
 - entre 0,1% y 1% del peso de la composición de un edulcorante de sabor intenso seleccionado entre el grupo formado por aspartamo, sacarina sódica, ciclamato sódico, acesulfamo potásico y sus mezclas;
- junto a cantidades adecuadas de otros excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de la osteoporosis u otras enfermedades óseas caracterizadas por la pérdida de masa ósea.

En una realización preferida, los iones fluoruro provienen de una sal de fluoruro seleccionada entre el fluoruro sódico, el monofluorofosfato sódico y sus mezclas.

Cuando la sal de fluoruro seleccionada es el fluoruro

- 7 -

sódico, se deberá realizar un tratamiento tecnológico adecuado para evitar el contacto físico entre el calcio liberado por la sal cálcica y el flúor liberado por el fluoruro sódico, puesto que se produciría la formación de fluoruro cálcico, el cual es muy poco soluble, y por lo tanto disminuiría la biodisponibilidad de flúor y calcio.

Puesto que es conocido que el flúor puede ser absorbido en el intestino, y con el fin de evitar la irritación de la mucosa gástrica que produce el fluoruro sódico y su rápida absorción (la cual produce picos plasmáticos de iones fluoruro que desencadenan complicaciones reumáticas como la fluorosis) se hace más adecuado recurrir a un recubrimiento gastro-resistente del fluoruro sódico, mediante el empleo de un material que module su liberación retrasándola en el tiempo de manera suficiente como para evitar la formación del fluoruro cálcico.

La liberación sostenida de FNa debe cumplir con las premisas de retrasar suficientemente en el tiempo la liberación de principio activo (con el fin de evitar la coexistencia de iones fluoruro e iones calcio lo cual provocaría la formación de la sal insoluble fluoruro cálcico, disminuyendo de este modo la biodisponibilidad de ambos) y además deberá permitir una liberación sostenida de modo de evitar picos plasmáticos de iones fluoruro que excedan los niveles tóxicos para éstos.

Por lo que el empleo de cualquier material adecuado para la liberación sostenida de principios activos, es adecuado para el recubrimiento del FNa.

En una realización preferida de la presente invención el material utilizado para el recubrimiento del FNa se selecciona entre el grupo formado por derivados de celulosa, polímeros acrílicos metacrílicos, behenato de glicerilo y sus mezclas.

En una realización más preferida, el derivado de

- 8 -

celulosa se selecciona entre el grupo formado por etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y metilcelulosa.

5 En una realización aún más preferida el material utilizado para el recubrimiento del FNa es etilcelulosa.

En otra realización preferida, la sal de iones fluoruro utilizada es el monofluorofosfato sódico.

10 Cuando la granulometría del monofluorofosfato sódico sea muy pequeña, puede ser necesaria su granulación previa para permitir el mezclado homogéneo con los demás componentes de la formulación.

15 En una realización preferida de la presente invención, el aglutinante empleado para la granulación del monofluorofosfato sódico se selecciona entre povidona, maltodextrina y L-HPC en una cantidad entre 1 y 10% del peso de monofluorofosfato sódico. El aglutinante es incorporado al monofluorofosfato sódico en un vehículo seleccionado entre agua, alcohol o mezclas hidroalcohólicas.

20 En una realización más preferida el aglutinante utilizado para dicha granulación es povidona en agua, añadido en una cantidad del 5% del peso de monofluoro-fosfato sódico.

25 La sal cálcica preferida en la presente invención se selecciona entre carbonato de calcio, pidolato de calcio, lactato de calcio, citrato de calcio, gluconato de calcio, cloruro de calcio, gluco-heptonato de calcio, glicerofosfato de calcio, fosfato de calcio y sus mezclas.

30 En una realización preferida, la sal cálcica utilizada se selecciona entre el grupo formado por carbonato de calcio, gluconato de calcio, lactato de calcio, citrato de calcio y sus mezclas.

En una realización aún más preferida, la sal cálcica utilizada es carbonato de calcio.

Opcionalmente la sal cálcica puede estar granulada previamente con maltodextrinas o con almidón pregelatinizado

- 9 -

para favorecer la granulaci3n de la misma, de modo que se consigue una materia prima con caracteristicas de flujo y compresibilidad adecuadas.

5 En una realizaci3n particularmente preferida la presente invenci3n proporciona una nueva composici3n farmac3utica oral que comprende:

- entre 100 U.I. y 4000 U.I. de vitamina D;
- entre 1250 mg y 3750 mg de carbonato de calcio;
- entre 25 mg y 200 mg de monofluorofosfato s3dico;
- 10 - entre 0,1% y 1% del peso de la composici3n de un edulcorante de sabor intenso seleccionado entre el grupo formado por aspartamo, sacarina s3dica, ciclamato s3dico, acesulfamo pot3sico, y sus mezclas.

15 Las composiciones farmac3uticas orales de la presente invenci3n est3n formuladas en forma de granulados efervescentes, comprimidos efervescentes o comprimidos para masticar.

20 La presencia del 3cido c3trico, contribuye al enmascaramiento del sabor amargo del monofluorofosfato s3dico o fluoruro s3dico, al tiempo que act3a como disgregante efervescente ya que la saliva activa la disgregaci3n por efervescencia en contacto con la sal c3lcica. En el caso de formulaciones efervescentes, la presencia del 3cido c3trico favorece la liberaci3n de CO₂ por parte del carbonato o bicarbonato de metal alcalino presente en la formulaci3n, consiguiendo de este modo el efecto de efervescencia deseado.

25 En una realizaci3n preferida, dicha composici3n farmac3utica est3 formulada en forma de comprimido para masticar y contiene entre 10 y 200 mg de 3cido c3trico.

30 Las formulaciones efervescentes, generalmente incluyen un agente capaz de liberar CO₂, como carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos, junto con un agente que induce la liberaci3n del CO₂, como 3cidos org3nicos o sus sales 3cidas, los cuales est3n presentes en forma s3lida y

- 10 -

pueden estar formulados con los principios activos y otros excipientes en forma de gránulos o comprimidos, sin una prematura liberación de CO₂. Son preferidos ácidos orgánicos como ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido maleico o ácido cítrico.

En una realización preferida, dicha composición farmacéutica está formulada en forma de granulado o comprimido efervescente y contiene entre 100 y 400 mg de un carbonato o bicarbonato de metal alcalino y entre 200 y 500 mg de un ácido orgánico o su sal ácida.

En una realización aún más preferida, dicha composición farmacéutica efervescente contiene entre 100 y 400 mg de bicarbonato sódico y entre 200 y 500 mg de ácido cítrico.

La presencia del edulcorante, acompañada por el aromatizante, permite el enmascaramiento del sabor amargo del monofluorofosfato o fluoruro sódico, de forma que resulta perfectamente adecuado para la formulación oral, ya sea como comprimidos masticables o bien como granulados o comprimidos efervescentes. Los edulcorantes aportan un sabor dulce, sensación agradable y refrescante a la boca debido a que poseen un calor de disolución negativo. Su presencia en la formulación, cuando se trata de comprimidos, ha de cumplir con las premisas de no disminuir la compresibilidad de la mezcla y permitir una reproducibilidad de la horquilla de resistencia a la rotura, parámetro crítico en el caso de los comprimidos.

En una realización preferida, la composición contiene además una cantidad adecuada de edulcorante de sabor poco intenso que se selecciona entre 1 y 30% del peso de la composición, de uno o varios edulcorantes seleccionados entre el grupo formado por sorbitol, manitol, xilitol, fructosa, maltosa, maltitol, lactitol, y sus mezclas; opcionalmente acompañada de una cantidad adecuada de aromatizante, donde la cantidad adecuada de aromatizante se selecciona entre 0,01 y

1% del peso de la composición de uno o varios aromas seleccionados entre el grupo formado por esencia de naranja, limón, fresa, esencias de frutas del bosque, menta y anís.

Además del edulcorante y aromatizante, cuando se trata de formulaciones masticables, es necesaria la presencia de otros excipientes farmacéuticamente aceptables, siendo preferidos los de características disgregantes y aglutinantes con lo que se consigue dar la consistencia adecuada al comprimido, siendo éstos del tipo crospovidona, croscarmelosa y derivados de celulosa.

En una realización preferida, el excipiente disgregante-aglutinante es un derivado de celulosa.

En una realización aún más preferida, el derivado de celulosa es hidroxipropilcelulosa.

Las composiciones de la presente invención resultan sorprendentemente estables durante largos períodos de tiempo, al tiempo que se favorece la compatibilidad físico-química del mismo, puesto que se ha podido constatar que la sal cálcica en contacto con el monofluorofosfato en un medio ácido similar al jugo gástrico, actúa como medio tamponante evitando la hidrólisis del monofluorofosfato a fluoruro y ortofosfato, minimizando por tanto la irritación gástrica por parte del fluoruro y la formación de la sal insoluble F_2Ca , lo cual supondría una disminución de la biodisponibilidad de los principios activos flúor y calcio.

Los resultados son similares cuando se utiliza FNa como fuente de iones fluoruro, puesto que además del efecto tamponante de la sal cálcica se ha constatado que la granulación previa del FNa con el material gastrorresistente, obteniéndose de este modo una liberación sostenida del principio activo, permite conseguir que se prolongue en el tiempo la liberación de los iones fluoruro; de este modo, se evita que éstos reaccionen con los iones calcio, liberados de forma inmediata en el medio ácido propio del jugo gástrico, y

que son absorbidos principalmente en el duodeno, por lo que se minimiza la formación de la sal insoluble F_2Ca , evitándose una disminución de la biodisponibilidad de los principios activos flúor y calcio.

5 Cuando la forma farmacéutica es un comprimido (bien para masticar, bien efervescente), éste deberá cumplir ciertas características técnicas propias de este tipo de formulación, como son la dureza y la friabilidad del comprimido. Para lo cual se han seleccionado excipientes que
10 garanticen mantener el parámetro de dureza constante durante el tiempo. Se han empleado excipientes no higroscópicos, no sólo para evitar la tendencia del comprimido a disminuir su dureza durante el tiempo, sino también porque podrían afectar drásticamente la estabilidad de uno de los principios
15 activos, la vitamina D. De igual forma, se han evitado el uso de excipientes que pierden humedad con el tiempo para evitar un incremento de la dureza de los comprimidos.

 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención (en el caso de formularse como comprimidos para
20 masticar) presentan características técnicas adecuadas (bajos valores de friabilidad y dureza), a pesar de la limitación que representa la cantidad de excipientes que se pueden aditivar a la composición, dado que ya solo la cantidad de principios activos representa en torno al 50-70% de la
25 totalidad de la misma.

 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención (en el caso de formularse como comprimidos para masticar) presentan valores de friabilidad incluso inferiores a los que generalmente se indican para este tipo de formas
30 farmacéuticas (en torno al 3-4%).

EJEMPLOS

 La invención se ilustra con los siguientes ejemplos no limitativos:

Ensayo de compatibilidad a nivel gástrico

- 13 -

El siguiente ensayo ilustra la compatibilidad de formulación de dos de los tres principios activos en una misma forma farmacéutica sin que exista ningún tipo de incompatibilidad en el tracto gastrointestinal.

5 Se tiene en cuenta dos de los tres principios activos, la sal cálcica y la sal de iones fluoruro, en este caso el monofluorofosfato sódico, ya que la vitamina D es insoluble en medios acuosos, empleándose cantidades en la misma proporción que la utilizada en las formulaciones descritas en
10 la presente memoria (muestras problema).

El medio gástrico tiene un pH aproximado de 1,16, por lo que se prepara una solución con ese pH a 37°C, las muestras se mantienen con una leve agitación durante dos horas, tiempo que dura en condiciones normales la digestión
15 gástrica. Como control (blanco) se utilizan muestras de monofluorofosfato sódico.

Por medio de un electrodo selectivo de iones flúor, se cuantifica la valor inicial de fluoruro libre y posteriormente se fuerza la hidrólisis, con el fin de liberar
20 los iones flúor por completo y poder cuantificar el total.

Los resultados obtenidos para el ensayo con monofluorofosfato sódico, se recogen en la tabla I.

Tabla I

Muestra	% Recup. (Antes de hidrólisis)	% Recup. (Después de hidrólisis)	pH inicial
Blanco 1	7,51%	97,7%	0,86
Blanco 2	8,40%	98,4%	0,89
Problema 1	2,61%	94,14%	5,60
Problema 2	3,28%	97,93%	6,27

25 Como muestran los resultados, a pH gástrico y durante 2 horas (tiempo estimado de duración de la digestión gástrica), sólo se recupera un $7,96\% \pm 0,63$ para el blanco y un $2,95\% \pm 0,47$ para el problema, por lo que se deduce que a ese pH el

- 14 -

monofluorofosfato sódico no se hidroliza apenas, por lo que no se libera el ion fluoruro en cuantía importante que es el que reaccionaría con el Ca^{2+} para formar la sal insoluble CaF_2 . Por otra parte, el hecho de que en la muestra problema se obtengan valores más bajos de recuperación respecto al blanco, es debido al pH de la solución tras las dos horas, lo cual indica que la sal cálcica presente en la muestra actúa como un agente tamponante.

5 Ejemplo 1. Composición farmacéutica conteniendo
10 colecalfiferol, carbonato cálcico, monofluorofosfato sódico
en forma de comprimidos masticables con sabor a frutas del
bosque

15 Siguiendo la técnica general para la preparación de comprimidos masticables por compresión directa, se prepararon comprimidos de los principios activos anteriormente citados con las composiciones indicadas (cantidades U.I. para vitamina D y en miligramos para el resto de componentes por cada comprimido), con características técnicas adecuadas y que obtuvieron buena aceptación organoléptica en ensayos con
20 voluntarios sanos:

	Colecalciferol	400
	Sorbitol	400,00
	Aspartamo	10,00
	L-HPC	200,00
25	Monofluorofosfato sódico	100,00
	Carbonato cálcico 90% MD	1666,67
	Ac. Cítrico	50,00
	Estearato magnésico	24,00
	Esencia frutas del bosque	2,50

30 Resistencia a la rotura del comprimido 10 kp, friabilidad (% según farmacopea) 0,99%, friabilidad por rozamiento 0,19%

Ejemplo 2. Composición farmacéutica conteniendo
colecalfiferol, carbonato cálcico, monofluorofosfato sódico

- 15 -

en forma de comprimidos masticables con sabor a naranja

5 Siguiendo la técnica general para la preparación de comprimidos masticables por compresión directa, se prepararon comprimidos de los principios activos anteriormente citados con las composiciones indicadas (cantidades U.I. para vitamina D y en miligramos para el resto de componentes por cada comprimido), con características técnicas adecuadas y que obtuvieron buena aceptación organoléptica en ensayos con voluntarios sanos:

10	Colecalciferol	400
	Sorbitol	100,00
	Aspartamo	10,00
	L-HPC	200,00
	Monofluorofosfato sódico	100,00
15	Carbonato cálcico 95% MD	1580,00
	Ac. Cítrico	75,00
	Estearato magnésico	24,00
	Esencia de naranja	2,09

20 Resistencia a la rotura del comprimido 7,3 kp, friabilidad (% según farmacopea) 2,67%, friabilidad por rozamiento 0,79%

25 Ejemplo 3. Composición farmacéutica conteniendo colecalciferol, carbonato cálcico, monofluorofosfato sódico en forma de comprimidos masticables con sabor a frutas del bosque

30 Siguiendo la técnica general para la preparación de comprimidos masticables por compresión directa, se prepararon comprimidos de los principios activos anteriormente citados con las composiciones indicadas (cantidades U.I. para vitamina D y en miligramos para el resto de componentes por cada comprimido), con características técnicas adecuadas y que obtuvieron buena aceptación organoléptica en ensayos con voluntarios sanos:

Colecalciferol	800
----------------	-----

- 16 -

	Sorbitol	400,00
	Aspartamo	10,00
	L-HPC	200,00
	Monofluorofosfato sódico	100,00
5	Carbonato cálcico 90% MD	1666,67
	Ac. Cítrico	50,00
	Estearato magnésico	24,00
	Esencia frutas del bosque	2,50

10 Ejemplo 4. Composición farmacéutica conteniendo colecalciferol, carbonato cálcico, monofluorofosfato sódico en forma de comprimidos masticables con sabor a naranja

15 Siguiendo la técnica general para la preparación de comprimidos masticables por compresión directa, se prepararon comprimidos de los principios activos anteriormente citados con las composiciones indicadas (cantidades U.I. para vitamina D y en miligramos para el resto de componentes por cada comprimido), con características técnicas adecuadas y que obtuvieron buena aceptación organoléptica en ensayos con

20 voluntarios sanos:

	Colecalciferol	400
	Sorbitol	200,00
	Aspartamo	10,00
	L-HPC	200,00
25	Monofluorofosfato sódico	50,00
	Carbonato cálcico 90% MD	1666,67
	Ac. Cítrico	25,00
	Estearato magnésico	24,00
	Esencia de naranja	2,00

30 Resistencia a la rotura del comprimido 10,02 kp, friabilidad (% según farmacopea) 0,60%, friabilidad por rozamiento 0,20%

Ejemplo 5. Composición farmacéutica conteniendo colecalciferol, carbonato cálcico, monofluorofosfato sódico

en forma de comprimidos masticables con sabor a naranja

Siguiendo la técnica general para la preparación de comprimidos masticables por compresión directa, se prepararon comprimidos de los principios activos anteriormente citados con las composiciones indicadas (cantidades U.I. para vitamina D y en miligramos para el resto de componentes por cada comprimido), con características técnicas adecuadas y que obtuvieron buena aceptación organoléptica en ensayos con voluntarios sanos:

10	Colecalciferol	400
	Sorbitol	500,00
	Aspartamo	5,00
	Sacarina	5,00
	Lactosa monohidratada	67,00
15	Croscarmelosa sódica	30,00
	Monofluorofosfato sódico	100,00
	Carbonato cálcico 90% MD	1666,67
	Estearato magnésico	50,00
	Esencia de naranja	2,30

20 Resistencia a la rotura del comprimido 11,70 kp, friabilidad por rozamiento 0,84%

Ejemplo 6. Composición farmacéutica conteniendo colecalciferol, carbonato cálcico, monofluorofosfato sódico en forma de comprimidos masticables con sabor a fresa

Siguiendo la técnica general para la preparación de comprimidos masticables por compresión directa, se prepararon comprimidos de los principios activos anteriormente citados con las composiciones indicadas (cantidades U.I. para vitamina D y en miligramos para el resto de componentes por cada comprimido), con características técnicas adecuadas y que obtuvieron buena aceptación organoléptica en ensayos con voluntarios sanos:

	Colecalciferol	400
--	----------------	-----

- 18 -

	Sorbitol	500,00
	Aspartamo	5,00
	Sacarina	5,00
	Lactosa monohidratada	67,00
5	Croscarmelosa sódica	30,00
	Monofluorofosfato sódico	75,00
	Carbonato cálcico 90% MD	1666,67
	Estearato magnésico	50,00
	Esencia de fresa	2,30

10

Ejemplo 7. Composición farmacéutica conteniendo colecalciferol, carbonato cálcico, monofluorofosfato sódico en forma de comprimidos efervescentes con sabor a naranja

15 Siguiendo la técnica general para la preparación de comprimidos efervescentes, se prepararon comprimidos de los principios activos anteriormente citados con las composiciones indicadas (cantidades U.I. para vitamina D y en miligramos para el resto de componentes por cada comprimido), que obtuvieron buena aceptación organoléptica en ensayos con

20 voluntarios sanos:

	Citrato cálcico	2280,00
	Carbonato cálcico	300,00
	Monofluorofosfato sódico	100,00
	Colecalciferol	400
25	Sacarina	15,00
	Bicarbonato sódico	200,00
	Ácido cítrico anhidro	400,00
	Silicona antiespumante	3,20
	Polietilenglicol 4000	30,00
30	Aroma de naranja	10,00

Ejemplo 8. Composición farmacéutica conteniendo colecalciferol, carbonato cálcico, monofluorofosfato sódico en forma de gránulos efervescentes con sabor a naranja

- 19 -

Siguiendo la técnica general para la preparación de este tipo de formulación, se prepararon composiciones farmacéuticas en forma de gránulos efervescentes de los principios activos anteriormente citados con las composiciones indicadas (cantidades U.I. para vitamina D y en miligramos para el resto de componentes por forma farmacéutica), que obtuvieron buena aceptación organoléptica en ensayos con voluntarios sanos:

	Lactato gluconato cálcico	2948,00
10	Carbonato cálcico	300,00
	Monofluorofosfato sódico	100,00
	Colecalciferol	400
	Sacarina	15,00
	Bicarbonato sódico	200,00
15	Ácido cítrico monohidratado	435,00
	Silicona antiespumante	3,20
	Aroma de naranja	10,00

Ejemplo 9. Composición farmacéutica conteniendo colecalciferol, carbonato cálcico, fluoruro sódico en forma de comprimidos efervescentes con sabor a limón.

Siguiendo la técnica general para la preparación de comprimidos efervescentes, se prepararon comprimidos de los principios activos anteriormente citados con las composiciones indicadas (cantidades U.I. para vitamina D y en miligramos para el resto de componentes por cada comprimido), que obtuvieron buena aceptación organoléptica en ensayos con voluntarios sanos.

El fluoruro sódico fue tratado previamente con etilcelulosa con el fin de incorporarlo a la fórmula final dotado de un recubrimiento gastrorresistente.

	Citrato cálcico	2280,00
	Carbonato cálcico	300,00
	Fluoruro sódico	21,05

- 20 -

	Colecalciferol	400
	Sacarina	15,00
	Bicarbonato sódico	200,00
	Ácido cítrico anhidro	400,00
5	Silicona antiespumante	3,20
	Polietilenglicol 4000	30,00
	Etilcelulosa	2,11
	Aroma de limón	10,00

10 Ejemplo 10. Composición farmacéutica conteniendo colecalciferol, carbonato cálcico, fluoruro sódico en forma de gránulos efervescentes con sabor a naranja

15 Siguiendo la técnica general para la preparación de este tipo de formulación, se prepararon composiciones farmacéuticas en forma de gránulos efervescentes de los principios activos anteriormente citados con las composiciones indicadas (cantidades U.I. para vitamina D y en miligramos para el resto de componentes por forma farmacéutica), que obtuvieron buena aceptación organoléptica

20 en ensayos con voluntarios sanos.

El fluoruro sódico fue tratado previamente con etilcelulosa con el fin de incorporarlo a la fórmula final dotado de un recubrimiento gastrorresistente.

	Lactato gluconato cálcico	2948,00
25	Carbonato cálcico	300,00
	Fluoruro sódico	21,05
	Colecalciferol	400
	Sacarina	15,00
	Bicarbonato sódico	200,00
30	Ácido cítrico monohidratado	435,00
	Silicona antiespumante	3,20
	Etilcelulosa	2,11
	Aroma de naranja	10,00

- 21 -

Ejemplo 11. Composición farmacéutica conteniendo colecalciferol, carbonato cálcico, fluoruro sódico en forma de comprimidos masticables con sabor a frutas del bosque

5 Siguiendo la técnica general para la preparación de comprimidos masticables por compresión directa, se prepararon comprimidos de los principios activos anteriormente citados con las composiciones indicadas (cantidades U.I. para vitamina D y en miligramos para el resto de componentes por cada comprimido), con características técnicas adecuadas y
10 que obtuvieron buena aceptación organoléptica en ensayos con voluntarios sanos.

El fluoruro sódico fue tratado previamente con etilcelulosa con el fin de incorporarlo a la fórmula final dotado de un recubrimiento gastrorresistente.

15	Colecalciferol	400
	Sorbitol	400,00
	Aspartamo	10,00
	L-HPC	200,00
	Ácido cítrico anhidro	50,00
20	Fluoruro sódico	21,05
	Carbonato cálcico 90% MD	1666,67
	Etilcelulosa	2,11
	Estearato magnésico	24,00
	Esencias de frutas del bosque	2,50

25

Ejemplo 12. Composición farmacéutica conteniendo colecalciferol, carbonato cálcico, fluoruro sódico en forma de comprimidos masticables con sabor a limón

30 Siguiendo la técnica general para la preparación de comprimidos masticables por compresión directa, se prepararon comprimidos de los principios activos anteriormente citados con las composiciones indicadas (cantidades U.I. para vitamina D y en miligramos para el resto de componentes por cada comprimido), con características técnicas adecuadas y

- 22 -

que obtuvieron buena aceptación organoléptica en ensayos con voluntarios sanos.

El fluoruro sódico fue tratado previamente con etilcelulosa con el fin de incorporarlo a la fórmula final dotado de un recubrimiento gastrorresistente.

5	Colecalciferol	400
	Sorbitol	400,00
	Aspartamo	10,00
	Croscarmelosa sódica	30,00
10	Ácido cítrico anhidro	50,00
	Fluoruro sódico	25,00
	Carbonato cálcico 90% MD	1666,67
	L-HPC	125,00
	Etilcelulosa	2,50
15	Estearato magnésico	24,00
	Esencia de limón	1,23

Resistencia a la rotura del comprimido 13,00 kp, friabilidad (% según farmacopea) 0,90%, friabilidad por rozamiento 0,47%.

20 Ejemplo 13. Composición farmacéutica conteniendo colecalciferol, carbonato cálcico, fluoruro sódico en forma de comprimidos masticables con sabor a naranja

25 Siguiendo la técnica general para la preparación de comprimidos masticables por compresión directa, se prepararon comprimidos de los principios activos anteriormente citados con las composiciones indicadas (cantidades U.I. para vitamina D y en miligramos para el resto de componentes por cada comprimido), con características técnicas adecuadas y que obtuvieron buena aceptación organoléptica en ensayos con voluntarios sanos.

El fluoruro sódico fue tratado previamente con etilcelulosa con el fin de incorporarlo a la fórmula final dotado de un recubrimiento gastrorresistente.

Colecalciferol	400
----------------	-----

- 23 -

	Xilitol	400,00
	Aspartamo	10,00
	Fluoruro sódico	25,00
	Fosfato cálcico	1547,50
5	L-HPC	200,00
	Etilcelulosa	3,75
	Estearato magnésico	24,00
	Esencia de naranja	2,09

Resistencia a la rotura del comprimido 9,25 kp, friabilidad
10 (% según farmacopea) 1,02%, friabilidad por rozamiento 0,63%

Ejemplo 14. Composición farmacéutica conteniendo
colecalfiferol, carbonato cálcico, fluoruro sódico en forma
de comprimidos masticables con sabor a frutas del bosque.

15 Siguiendo la técnica general para la preparación de
comprimidos masticables por compresión directa, se prepararon
comprimidos de los principios activos anteriormente citados
con las composiciones indicadas (cantidades U.I. para
vitamina D y en miligramos para el resto de componentes por
20 cada comprimido), con características técnicas adecuadas y
que obtuvieron buena aceptación organoléptica en ensayos con
voluntarios sanos.

El fluoruro sódico fue tratado previamente con
etilcelulosa con el fin de incorporarlo a la fórmula final
25 dotado de un recubrimiento gastrorresistente.

	Carbonato cálcico 90% MD	1666,67
	Fluoruro sódico	25,00
	Colecalciferol	400
	Fructosa	300,00
30	L-HPC	150,00
	Sorbitol	100,00
	Croscarmelosa sódica	30,00
	Aspartamo	5,00
	Sacarina	5,00

- 24 -

Etilcelulosa	2,50
Ácido estearico	24,00
Esencia frutas bosque	2,09

5 Resistencia a la rotura del comprimido 9,75 kp, friabilidad (% según farmacopea) 0,97%, friabilidad por rozamiento 0,56%.

Ejemplo 15. Composición farmacéutica conteniendo colecalciferol, carbonato cálcico, fluoruro sódico en forma de comprimidos masticables con sabor a naranja

10 Siguiendo la técnica general para la preparación de comprimidos masticables por compresión directa, se prepararon comprimidos de los principios activos anteriormente citados con las composiciones indicadas (cantidades U.I. para vitamina D y en miligramos para el resto de componentes por cada comprimido), con características técnicas adecuadas y

15 que obtuvieron buena aceptación organoléptica en ensayos con voluntarios sanos.

20 El fluoruro sódico fue tratado previamente con Eudragit RS 100® con el fin de incorporarlo a la fórmula final dotado de un recubrimiento gastrorresistente.

	Fosfato cálcico	1547,5
	Colecalciferol	400
	Xilitol	400,00
	Aspartamo	5,00
25	Sacarina	5,00
	L-HPC	200,00
	Fluoruro sódico	25,00
	Eudragit RS 100®	2,50
	Estearato magnésico	24,00
30	Esencia de naranja	2,09

Resistencia a la rotura del comprimido 13,50 kp, friabilidad (% según farmacopea) 0,80%, friabilidad por rozamiento 0,32%.

Ejemplo 16. Composición farmacéutica conteniendo

- 25 -

colecalfiferol, carbonato cálcico, fluoruro sódico en forma de comprimidos masticables con sabor a frutas del bosque

5 Siguiendo la técnica general para la preparación de comprimidos masticables por compresión directa, se prepararon comprimidos de los principios activos anteriormente citados con las composiciones indicadas (cantidades U.I. para vitamina D y en miligramos para el resto de componentes por cada comprimido), con características técnicas adecuadas y que obtuvieron buena aceptación organoléptica en ensayos con voluntarios sanos.

10 El fluoruro sódico fue tratado previamente con etilcelulosa con el fin de incorporarlo a la fórmula final dotado de un recubrimiento gastrorresistente.

	Carbonato cálcico 90 MD	1666,67
15	Fluoruro sódico	25,00
	Colecalciferol	800
	Fructosa	300,00
	L-HPC	150,00
	Sorbitol	100,00
20	Croscarmelosa sódica	30,00
	Aspartamo	5,00
	Sacarina	5,00
	Etilcelulosa	2,50
	Estearato de magnesio	24,00
25	Esencia (frutas bosque)	2,09

Resistencia a la rotura del comprimido 13,25 kp, friabilidad (% según farmacopea) 0,78%, friabilidad por rozamiento 0,37%

30 Ejemplo 17. Composición farmacéutica conteniendo colecalfiferol, carbonato cálcico, fluoruro sódico en forma de comprimidos masticables con sabor a naranja

Siguiendo la técnica general para la preparación de comprimidos masticables por compresión directa, se prepararon comprimidos de los principios activos anteriormente citados

- 26 -

con las composiciones indicadas (cantidades U.I. para vitamina D y en miligramos para el resto de componentes por cada comprimido), con características técnicas adecuadas y que obtuvieron buena aceptación organoléptica en ensayos con voluntarios sanos.

El fluoruro sódico fue tratado previamente con etilcelulosa con el fin de incorporarlo a la fórmula final dotado de un recubrimiento gastrorresistente.

	Fosfato cálcico	1547,50
10	Colecalciferol	800
	Manitol	400,00
	Aspartamo	10,00
	L-HPC	200,00
	Fluoruro sódico	25,00
15	Etilcelulosa	2,50
	Estearato magnésico	24,00
	Esencia de naranja	2,09

Resistencia a la rotura del comprimido 9,50 kp, friabilidad (% según farmacopea) 1,03%, friabilidad por rozamiento 0,71%

20

Ejemplo 18. Composición farmacéutica conteniendo colecalciferol, carbonato cálcico, fluoruro sódico en forma de comprimidos efervescentes con sabor a naranja

25 Siguiendo la técnica general para la preparación de comprimidos efervescentes, se prepararon comprimidos de los principios activos anteriormente citados con las composiciones indicadas (cantidades U.I. para vitamina D y en miligramos para el resto de componentes por cada comprimido), que obtuvieron buena aceptación organoléptica en ensayos con voluntarios sanos.

30

El fluoruro sódico fue tratado previamente con Eudragit RS 100® con el fin de incorporarlo a la fórmula final dotado de un recubrimiento gastrorresistente.

Lactato cálcico	3266,63
-----------------	---------

- 27 -

	Fluoruro sódico	25,00
	Colecalciferol	400
	Acesulfamo potásico	30,00
	Bicarbonato sódico	200,00
5	Ácido cítrico anhidro	300,00
	Ácido tartárico	100,00
	Silicona antiespumante	3,20
	Polietilenglicol 6000	30,00
	Eudragit RS 100®	2,50
10	Aroma de naranja	3,00

Ejemplo 19. Composición farmacéutica conteniendo colecalciferol, carbonato cálcico, fluoruro sódico en forma de comprimidos efervescentes con sabor a naranja

- 15 Siguiendo la técnica general para la preparación de comprimidos efervescentes, se prepararon comprimidos de los principios activos anteriormente citados con las composiciones indicadas (cantidades U.I. para vitamina D y en miligramos para el resto de componentes por cada comprimido),
- 20 que obtuvieron buena aceptación organoléptica en ensayos con voluntarios sanos.

El fluoruro sódico fue tratado previamente con Eudragit RS 100® con el fin de incorporarlo a la fórmula final dotado de un recubrimiento gastrorresistente.

25	Lactato cálcico	3266,63
	Fluoruro sódico	25,00
	Colecalciferol	800
	Acesulfamo potásico	30,00
	Bicarbonato sódico	200,00
30	Ácido cítrico anhidro	300,00
	Ácido ascórbico	100,00
	Silicona antiespumante	3,20
	Polietilenglicol 6000	30,00

- 28 -

Eudragit RS 100®	2,50
Aroma de naranja	3,00

5 Ejemplo 20. Composición farmacéutica conteniendo colecalciferol, carbonato cálcico, fluoruro sódico en forma de comprimidos efervescentes con sabor a lima-limón

10 Siguiendo la técnica general para la preparación de comprimidos efervescentes, se prepararon comprimidos de los principios activos anteriormente citados con las composiciones indicadas (cantidades U.I. para vitamina D y en miligramos para el resto de componentes por cada comprimido), que obtuvieron buena aceptación organoléptica en ensayos con voluntarios sanos.

15 El fluoruro sódico fue tratado previamente con etilcelulosa con el fin de incorporarlo a la fórmula final dotado de un recubrimiento gastrorresistente.

	Lactato gluconato cálcico	2948,00
	Carbonato cálcico	300,00
	Fluoruro sódico	21,05
20	Colecalciferol	400
	Sacarina	25,00
	Bicarbonato sódico	200,00
	Ácido cítrico monohidratado	435,00
	Silicona antiespumante	3,20
25	Etilcelulosa	3,75
	Aroma lima limón	7,50

30 Ejemplo 21. Composición farmacéutica conteniendo colecalciferol, carbonato cálcico, fluoruro sódico en forma de comprimidos efervescentes con sabor a naranja

Siguiendo la técnica general para la preparación de comprimidos efervescentes, se prepararon comprimidos de los principios activos anteriormente citados con las composiciones indicadas (cantidades U.I. para vitamina D y en

- 29 -

miligramos para el resto de componentes por cada comprimido), que obtuvieron buena aceptación organoléptica en ensayos con voluntarios sanos.

El fluoruro sódico fue tratado previamente con Eudragit RS 100® con el fin de incorporarlo a la fórmula final dotado de un recubrimiento gastrorresistente.

	Lactato gluconato cálcico	4645,14
	Fluoruro sódico	25,00
	Colecalciferol	400
10	Sacarina	15,00
	Aspartamo	15,00
	Bicarbonato sódico	200,00
	Ácido cítrico monohidratado	435,00
	Silicona antiespumante	3,20
15	Eudragit RS 100®	2,50
	Aroma de naranja	7,00

Ejemplo 22. Composición farmacéutica conteniendo colecalciferol, carbonato cálcico, monofluorofosfato sódico en forma de comprimidos masticables con sabor a frutas del bosque

Siguiendo la técnica general para la preparación de comprimidos masticables por compresión directa, se prepararon comprimidos de los principios activos anteriormente mencionados con las composiciones indicadas (cantidades U.I. para la vitamina D₃ y en miligramos para el resto de los componentes por cada comprimido).

El monofluorofosfato sódico fue granulado previamente con un aglutinante.

30	Carbonato cálcico 90 MD	1666,67
	Colecalciferol	400
	Monofluorofosfato sódico	100,00
	Povidona	5,53
	Ácido cítrico anhidro	50,00

55

- 30 -

	L-HPC	200,00
	Sorbitol	400,00
	Aspartamo	10,00
	Estearato magnésico	24,00
5	Esencia frutas bosque	2,50

Resistencia a la rotura del comprimido 11,3 kp, friabilidad 0,82%

10 Ejemplo 23. Composición farmacéutica conteniendo colecalciferol, carbonato cálcico, monofluorofosfato sódico en forma de comprimidos efervescentes con sabor a naranja

15 Siguiendo la técnica general para la preparación de comprimidos efervescentes, se prepararon comprimidos de los principios activos anteriormente mencionados con las composiciones indicadas (cantidades U.I. para la vitamina D₃ y en miligramos para el resto de los componentes por cada comprimido).

El monofluorofosfato sódico fue granulado previamente con un aglutinante.

20	Citrato cálcico	2280,00
	Carbonato cálcico	300,00
	Monofluorofosfato sódico	100,00
	Maltodextrina	5,53
	Colecalciferol	400
25	Sacarina	15,00
	Bicarbonato sódico	200,00
	Ácido cítrico anhidro	400,00
	Silicona antiespumante	3,20
	Polietilenglicol 4000	30,00
30	Aroma de naranja	10,00

Ejemplo 24. Composición farmacéutica conteniendo colecalciferol, carbonato cálcico, monofluorofosfato sódico en forma de gránulos efervescentes destinados al llenado de

sobres monodosis

5 Siguiendo la técnica general para la preparación de este tipo de formulación, se preparó una formulación efervescente destinada al llenado de sobres, conteniendo los principios activos anteriormente mencionados con las composiciones indicadas (cantidades U.I. para el colecalciferol y en miligramos para el resto de los componentes por cada unidad de dosificación en sobres).

	Carbonato cálcico 90 MD	3332,00
10	Monofluorofosfato sódico	200,00
	Colecalciferol	800
	Sacarina	10,00
	Bicarbonato sódico	300,00
	Ácido cítrico monohidratado	435,00
15	Silicona antiespumante	3,20
	Talco	28,00
	Aroma de naranja	10,00

REIVINDICACIONES

1.- Composición farmacéutica oral, estable y con características técnicas y organolépticas mejoradas, caracterizada porque comprende:

5 - entre 100 U.I. y 4000 U.I. de vitamina D;
- entre 500 mg y 1500 mg de calcio elemental;
- entre 2 mg y 30 mg de iones fluoruro;
- entre 0,1% y 1% del peso de la composición de un

10 edulcorante de sabor intenso seleccionado entre el grupo formado por aspartamo, sacarina sódica, ciclamato sódico, acesulfamo potásico y sus mezclas.

2.- Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque los iones fluoruro provienen de una sal de fluoruro seleccionada entre el grupo formado por fluoruro sódico, monofluorofosfato sódico y sus mezclas.

15

3.- Composición según la reivindicación 2, caracterizada porque el fluoruro sódico se ha granulado previa-mente con un material gastrorresistente que permite una liberación sostenida del principio activo.

20

4.- Composición según la reivindicación 3, caracterizada porque el material utilizado para la granulación del fluoruro sódico se selecciona entre el grupo formado por derivados de celulosa, polímeros acrílicos metacrílicos, behenato de glicerilo y sus mezclas.

25

5.- Composición según la reivindicación 4, caracterizada porque el material utilizado para la granulación del fluoruro sódico es etilcelulosa.

6.- Composición según la reivindicación 2, caracterizada porque el monofluorofosfato sódico se ha granulado previamente con un aglutinante seleccionado entre povidona, maltodextrina y L-HPC.

30

7.- Composición según la reivindicación 6 caracterizada porque el aglutinante empleado para la granulación del

- 33 -

monofluorofosfato sódico es povidona.

5 8.- Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el calcio elemental proviene de una sal de calcio elegida entre el grupo formado por carbonato de calcio, pidolato de calcio, lactato de calcio, citrato de calcio, gluconato de calcio, cloruro de calcio, glucoheptonato de calcio, fosfato de calcio, glicerofosfato de calcio, y sus mezclas.

10 9.- Composición según la reivindicación 8, caracterizada porque la sal cálcica utilizada se selecciona entre el grupo formado por carbonato de calcio, gluconato de calcio, lactato de calcio, citrato de calcio y sus mezclas.

15 10.- Composición según la reivindicación 9, caracterizada porque la sal cálcica utilizada es carbonato de calcio.

20 11.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizada porque la sal cálcica se ha granulado previamente con un aglutinante seleccionado entre el grupo formado por malto-dextrinas y almidón pregelatinizado.

25 12.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque además comprende entre 0,01 y 1% del peso de la composición, de uno o varios aromas seleccionados entre el grupo formado por esencia de naranja, limón, fresa, esencias de frutas del bosque, menta y anís.

30 13.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque además comprende entre 1 y 30% del peso de la composición de un edulcorante de sabor poco intenso.

14.- Composición según la reivindicación 13, caracterizada porque el edulcorante de sabor poco intenso se selecciona entre el grupo formado por sorbitol, manitol, xilitol, fructosa, maltosa, maltitol, lactitol, y sus

- 34 -

mezclas.

5 15.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque además comprende entre 1 y 12% del peso total de la composición, de un excipiente con características disgregantes y aglutinantes seleccionado entre el grupo formado por crospovidona, croscarmelosa y derivados de celulosa.

10 16.- Composición según la reivindicación 15, caracterizada porque el derivado de celulosa es hidroxipropilcelulosa.

17.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque contiene además entre 10 y 200 mg de ácido cítrico.

15 18.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizada porque contiene además uno o varios agentes liberadores de CO₂ seleccionados entre el grupo formado por carbonatos de metales alcalinos, o bicarbonatos de metales alcalinos, junto con un agente inductor de la liberación del CO₂ por el anterior,
20 seleccionado entre el grupo formado por ácidos orgánicos, sales ácidas de ácidos orgánicos y sus mezclas.

25 19.- Composición según la reivindicación 18, caracterizada porque contiene entre 100 y 400 mg de un carbonato o bicarbonato de metal alcalino y entre 200 y 500 mg de un ácido orgánico o su sal ácida.

20.- Composición según las reivindicaciones 18 o 19, caracterizada porque el agente liberador de CO₂ es bicarbonato sódico.

30 21.- Composición según las reivindicaciones 18 a 20, caracterizada porque el agente inductor de la liberación de CO₂ se selecciona entre el grupo formado por ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido cítrico, sales ácidas de los anteriores y sus mezclas.

- 35 -

22.- Composición según las reivindicaciones 18 a 21, caracterizada porque el agente inductor de la liberación de CO₂ es ácido cítrico.

5 23.- Composición según las reivindicaciones 18 a 22, caracterizada porque contiene entre 100 y 400 mg de bicarbonato sódico y entre 200 y 500 mg de ácido cítrico.

24.- Composición según las reivindicaciones 1, 7 u 11, caracterizada porque comprende:

- entre 100 U.I. y 4000 U.I. de vitamina D;
- 10 - entre 1250 mg y 3750 mg de carbonato de calcio;
- entre 25 mg y 200 mg de monofluorofosfato sódico;
- entre 0,1 y 1% del peso de la composición de un edulcorante de sabor intenso seleccionado entre el grupo formado por aspartamo, sacarina sódica, ciclamato sódico, acesulfamo potásico, y sus mezclas.
- 15

25.- Composición según las reivindicaciones 1 o 24, para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la osteoporosis u otras enfermedades óseas caracterizadas por la pérdida de masa ósea.

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 03/00002

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 : A61K 33/16, A61K33/59, A61K33/06, A61P19/10

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

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

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

EPODOC, WPI, CIBEPAT, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO0228401 A (STEINER, G.) 11.04.2002. abstract claims 1-4, 7-9.	1,2,25
X	CN 1177455 A (HONGQIAO HOSPITAL) 01.04.1998 (abstract). [en línea] [recuperado el 21.02.2003]. Recuperado de: EPO EPODOC Database.	1,2,8-10,25
X	WO 9631215 A (BONE CARE NTERNATIONAL, INC.) 10.10.1996 page 22, table 1; claim 13.	1,2,25
X	EP 0455503 A (COLGATE-PALMOLIVE CO.) 06.11.1991 claims 1,9 and 10; page 5, lines 57-59.	1,2,25

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 February 2003 (28.02.03)

Date of mailing of the international search report

11 April 2003 (11.04.03)

Name and mailing address of the ISA/

S.P.T.O

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 03/00002

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1051976 A (GADOR, S. A.) 15.11.2000. claim 15; column 4, lines 27-33.	1,25
A	WO 9906051 A (MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.R.L.) 11.02.1999. the whole document	1-25
A	US 3345265 A (GRODBERG, M.G. y col.) 03.10.1967. the whole document	1
A	WO 9716193 A (F. HOFFMANN-LAROCHE AG) 09.05.1997. the whole document	1,25
A	US 5228445 A (PAK, Ch. & ANTICH, P.) 20.07.1993. abstract column 17, line 66- column 18, line 68.	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ES 03/00002

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0228401 A	11.04.2002	AU 9114201 A US 2002041902	15.04.2002 11.04.2002
CN 1177455 A	01.04.1998	NONE	
WO 9631215 A	10.10.1996	US 2002183288 NZ 316662 A US 6376479 B AU 719773 B JP 11503164 T US 5869473 A US 5861386 A HU 9801777 A BR 9604940 A CN 1185109 A CA 2217260 A US 5763429 A PL 322613 A US 5707980 A EP 0820290 A FI 973868 A NO 974480 A US 5602116 A WO 9631215 A AU 5384096 A	05.12.2002 27.04.2001 23.04.2002 18.05.2000 23.03.1999 09.02.1999 19.01.1999 30.11.1998 09.06.1998 17.06.1998 10.10.1996 09.06.1998 02.02.1998 13.01.1998 28.01.1998 02.01.1997 14.11.1997 11.02.1997 10.10.1996 23.10.1996
EP 455503 A	06.11.1991	IE 911514 A BR 9101787 A ZA 9103184 A GR 91100192 A PT 97543 A FI 912160 A MX 166220 B US 5013728 A GR 1000989 B CA 2041799 A AU 7591491 A JP 4225921 A	06.11.1991 17.12.1991 30.12.1992 30.07.1992 31.01.1992 05.11.1991 23.12.1992 07.05.1991 31.03.1993 05.11.1991 07.11.1991 14.08.1992
EP 1051976 A	15.11.2000	CA 2308532 A	12.11.2000
WO 9906051 A	11.02.1999	SK 802000 A EA 2492 B JP 2001511453 T HU 0100539 A EE 20000054 A TR 200000261 T PL 338237 A BR 9810832 A BG 104057 A NO 20000310 A EP 0999843 A AU 8978198 A ITFI 970184 A	11.07.2000 27.06.2002 14.08.2001 28.08.2001 16.10.2000 21.09.2000 09.01.2000 25.07.2000 31.07.2000 21.01.2000 17.05.2000 22.02.1990 01.02.1999
US 3345265 A	03.10.1967	NONE	
WO 9716193 A	09.05.1997	ZA 9609021 A AU 7295696 A	28.04.1998 22.05.1997
US 5228445 A	20.07.1993	US 5197475 A	30.03.1993

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES 03/00002

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ A61K 33/16, A61K33/59, A61K33/06, A61P19/10

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁷

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, WPI, CIBEPAT, MEDLINE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados; con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
P,X	WO0228401 A (STEINER, G.) 11.04.2002. Resumen, reivindicaciones 1-4, 7-9.	1,2,25
X	CN 1177455 A (HONGQIAO HOSPITAL) 01.04.1998 (resumen). [en línea] [recuperado el 21.02.2003]. Recuperado de: EPO EPODOC Database.	1,2,8-10,25
X	WO 9631215 A (BONE CARE INTERNATIONAL, INC.) 10.10.1996 Página 22, tabla 1; reivindicación 13.	1,2,25
X	EP 0455503 A (COLGATE-PALMOLIVE CO.) 06.11.1991 Reivindicaciones 1,9 y 10; página 5, líneas 57-59.	1,2,25

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 28 Febrero 2003 (28.2.2003)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

11 ABR 2003

11. 04. 03

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional

O.E.P.M.

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.
n° de fax +34 91 3495304

Funcionario autorizado

E. Albarrán

n° de teléfono +34 91 349 55 95

C (Continuación).

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	EP 1051976 A (GADOR, S. A.) 15.11.2000. Reivindicación 15; columna 4, líneas 27-33.	1,25
A	WO 9906051 A (MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.R.L.) 11.02.1999. Todo el documento.	1-25
A	US 3345265 A (GRODBERG, M.G. y col.) 03.10.1967. Todo el documento.	1
A	WO 9716193 A (F. HOFFMANN-LAROCHE AG) 09.05.1997. Todo el documento.	1,25
A	US 5228445 A (PAK, Ch. & ANTICH, P.) 20.07.1993. Resumen, columna 17, línea 66- columna 18, línea 68.	1-25

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ES 03/00002

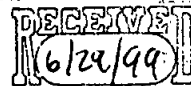
Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0228401 A	11.04.2002	AU 9114201 A US 2002041902	15.04.2002 11.04.2002
CN 1177455 A	01.04.1998	NINGUNO	
WO 9631215 A	10.10.1996	US 2002183288 NZ 316662 A US 6376479 B AU 719773 B JP 11503164 T US 5869473 A US 5861386 A HU 9801777 A BR 9604940 A CN 1185109 A CA 2217260 A US 5763429 A PL 322613 A US 5707980 A EP 0820290 A FI 973868 A NO 974480 A US 5602116 A WO 9631215 A AU 5384096 A	05.12.2002 27.04.2001 23.04.2002 18.05.2000 23.03.1999 09.02.1999 19.01.1999 30.11.1998 09.06.1998 17.06.1998 10.10.1996 09.06.1998 02.02.1998 13.01.1998 28.01.1998 02.01.1997 14.11.1997 11.02.1997 10.10.1996 23.10.1996
EP 455503 A	06.11.1991	IE 911514 A BR 9101787 A ZA 9103184 A GR 91100192 A PT 97543 A FI 912160 A MX 166220 B US 5013728 A GR 1000989 B CA 2041799 A AU 7591491 A JP 4225921 A	06.11.1991 17.12.1991 30.12.1992 30.07.1992 31.01.1992 05.11.1991 23.12.1992 07.05.1991 31.03.1993 05.11.1991 07.11.1991 14.08.1992
EP 1051976 A	15.11.2000	CA 2308532 A	12.11.2000
WO 9906051 A	11.02.1999	SK 802000 A EA 2492 B JP 2001511453 T HU 0100539 A EE 20000054 A TR 200000261 T PL 338237 A BR 9810832 A BG 104057 A NO 20000310 A EP 0999843 A AU 8978198 A ITFI 970184 A	11.07.2000 27.06.2002 14.08.2001 28.08.2001 16.10.2000 21.09.2000 09.01.2000 25.07.2000 31.07.2000 21.01.2000 17.05.2000 22.02.1990 01.02.1999
US 3345265 A	03.10.1967	NINGUNO	
WO 9716193 A	09.05.1997	ZA 9609021 A AU 7295696 A	28.04.1998 22.05.1997
US 5228445 A	20.07.1993	US 5197475 A	30.03.1993



Whitehall-Robins
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940-0871
Telephone (973) 660-5500
Website address: <http://healthfront.com>

1605 99 JUL 19 10:55

June 25, 1999



Caltrate® PLUS Chewables

Notification of Statements on Dietary Supplement Labels

Elizabeth A. Yetley, Ph.D., R.D., Director
Office of Special Nutritionals (HFS-450)
Center for Food Safety and Applied Nutrition
Food and Drug Administration
200 C Street, SW
Washington, D.C. 20204

Dear Dr. Yetley:

Reference is made to Caltrate® PLUS Chewables, marketed by Whitehall-Robins Healthcare ("Whitehall-Robins"), a division of American Home Products Corporation.

Pursuant to Section 403(r)(6) of the Federal Food, Drug and Cosmetic Act, as codified in 21 U.S.C. §343(r)(6), notification is submitted for structure/function statements made on the following dietary supplement product.

Product Name: Caltrate PLUS Chewables

Ingredients: Calcium Carbonate, Vitamin D, Magnesium, Zinc, Copper, Manganese, Boron

Company Name/ Whitehall-Robins Healthcare
Address: Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

Statements on the Label:

Side Panel of Label

- Each chewable tablet provides more calcium for your bones than any leading brand.*
- Caltrate 600 PLUS Chewables also contains these six additional fortifying nutrients essential for healthy bone formation.*

97S-0162

LET 3889

- Magnesium – Important for maintaining strong bones.*
- Zinc, Copper, Manganese – Essential for skeletal development. *

In accord with 21 CFR §101.93, the disclaimer statement is **bolded and boxed** on the panel of the carton where structure/function claims appear.

Additionally, the back panel of the label contains the health claim "may reduce the risk of osteoporosis" with all required information for use of such claim.

The undersigned certifies that the information contained in this notice is complete and accurate, and that Whitehall-Robins has substantiation that the statements made are truthful and not misleading.

As required, the original and two copies of this notification are enclosed. If you have any questions regarding this information, please contact the undersigned at (973) 660-5751.

Sincerely,

WHITEHALL-ROBINS HEALTHCARE



Eleanor F. Barbo
Senior Director
Regulatory Affairs

Sopas

Tomate

Nuestra clásica preparación a base de los más frescos tomates.

horneados, acompañada de queso y pesto..... \$ 8.000

Del día

Dos opciones igual de frescas y con el mismo encanto NAZA..... \$ 8.000

Entradas

Nuestra nueva propuesta: platos diseñados en medias porciones para los que comen poco, los que quieren compartir o para los que tienen el gusto por la variedad.

Brusquetas de salmón

Salmón marinado en variedad de cítricos, decorado con rúgula fresca,

queso brie y aceitunas negras, sobre un delicioso pan catalán..... \$ 10.000

Pinchos de cerdo en salsa de alcázaras

Trozos pequeños de lomo ahumado y marinados en salsa de soja,

romero y ajo, acompañados de salsa de alcázaras..... \$ 9.000

Deditos de pescado al curry

Bastones de pescado fresco blanco, apanados en una mezcla de pan de pan,

curry y sésamo, acompañados de mayonesa de limón y salsa BBQ o de lulo picante..... \$ 10.000

Ceviche de tilapia con fruto de la pasión

Original mezcla de tilapia fresca en cubos con jengibre, verbabuena, ajonjolí,

chile rojo, cebolla cabezona roja y cilantro en jugos de limón y maracuyá..... \$ 10.000

Pajillas de calamar

Pequeños bastones de calamar apanados, marinados con curry y albahaca,

acompañados con queso costeno..... \$ 10.000

Criollitas con chorizo y champiñones gratinados

Papitas criollitas acompañadas de finas rodajas de chorizo y champiñones

en salsa brava de pimentón, cebolla, chiles y orégano..... \$ 8.500

Wraps

Mexicano

Guacamole, pico de gallo, carne molida, frijol refrito y sour cream..... \$ 13.000

Escandinavo

Salmón, mayonesa de atún y alcázaras..... \$ 13.000

Cajún

Roast beef, salsa cajún, queso mozzarella..... \$ 13.500

Italiano

Tomates, pesto, mozzarella y pollo..... \$ 12.500

Gaucho

Punticas de lomo bañadas en salsa chimichurri..... \$ 13.000

Quiches Tarta de origen francés

Espárragos y pollo..... \$ 13.000

Tocineta y queso mozzarella..... \$ 12.000

Ensaladas

Cesar con pollo

Lechuga romana, crutones, parmesano y nuestra salsa Cesar..... \$ 12.000

Italiana

Aceitunas, tomates secos, maíz tierno, queso mozzarella, queso parmesano,

cebolla caramelizada, pesto y nueces..... \$ 13.000

Mediterránea

Calamones, calamares y mezcla de vegetales..... \$ 16.000

Para vegetarianos

Risotto con champiñones, alverjas y alcázaras..... \$ 18.000

Platos grandes

Arroz

Vietnamita

Arroz basmati con vegetales, tocineta, calamares

y camarones salteados al wok en aceite de ajonjolí..... \$ 20.000

Risotto de pulpo y chorizo marcado

Criollo arroz arbóreo preparado en fumet con pistachos

y azafrán, moldeado y marcado en parrilla..... \$ 19.000

Pollo

Mediterráneo

1/2 pollo al horno, marinado en vinagre balsámico, albahaca,

orégano y pimentón, servido sobre una cama de arroz orzo al ajillo..... \$ 19.000

Tandoori

Pechuga en julianas salteadas al wok con comino, cardamomo,

paprika y cúrcuma, en aceite de ajonjolí y leche de coco, acompañada

de cous cous y salsa griega..... \$ 19.000

Res

Entrecôte

Corte de chulas maduro sellado en aceite de oliva,

pimentón y vino tinto, acompañado de papas asadas al romero

y cebollitas negras con queso azul..... \$ 28.000

Steak Paraguayo

Lomo con queso mozzarella acompañado de papotas y papillon de verduras..... \$ 26.000

Pescado

Colitas de mero

Acompañadas con vegetales en una salsa de ternera

y pure de papas al estragón..... \$ 20.000

Filete de pescado a la plancha

Al vapor acompañado de un risotto colombiano y salsa catalana..... \$ 23.000

Cerdo

Costillas de cerdo

Bañadas en salsa BBQ de lulo picante, acompañadas de platanitos

cebollitas y queso..... \$ 23.000

Carré de cerdo al grill

Preparado en salsa teriyaki de maracuyá, acompañado de papas al horno..... \$ 24.000

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/117829 A2

- (51) International Patent Classification⁷: **A61K 9/00**
- (21) International Application Number:
PCT/DK2005/000337
- (22) International Filing Date: 24 May 2005 (24.05.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
PA 2004 00860 1 June 2004 (01.06.2004) DK
- (71) Applicant (for all designated States except US): **NY-COMED DANMARK APS** [DK/DK]; Langebjerg 1, DK-4000 Roskilde (DK).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **OLSEN, Peder, Mohr** [DK/DK]; Lindevej 5, DK-4970 Kirke Hyllinge (DK). **CHRISTENSEN, Karin, Löwenstein** [DK/DK]; Falkoner Allé 90, 4.06, DK-2000 Frederiksberg (DK). **SØRENSEN, Dina, Wulft** [DK/DK]; Hylleåsen 57, Flakkebjerg, DK-4200 Slagelse (DK). **SCHLYTER, Jimmy, Hirschsprung** [DK/DK]; Lindehegnet 30, DK-2670 Greve (DK).
- (74) Agent: **ALBIHNS A/S**; H.C. Andersens Boulevard 49, DK-1553 Copenhagen V (DK).
- (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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, 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, 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: CHEWABLE, SUCKABLE AND SWALLOWABLE TABLET CONTAINING A CALCIUM-CONTAINING COMPOUND AS AN ACTIVE SUBSTANCE

(57) Abstract: The present invention relates to a nutraceutical and/or pharmaceutical composition for oral use containing a calcium-containing compound. The composition is in the form of tablets that are designed so that they have an acceptable taste and mouthfeel, whereby the tablets are chewable or suckable, and at the same time the tablets fulfil the requirements with respect to technical properties in order to ensure that the tablets can be dispensed by means of a dose-dispensing machine.

WO 2005/117829 A2

Chewable, suckable and swallowable tablet containing a calcium-containing compound as an active substance

Field of the invention

- 5 The present invention relates to a nutraceutical and/or pharmaceutical composition for oral use containing a calcium-containing compound. The composition is in the form of tablets that are designed so that they have an acceptable taste and mouthfeel, whereby the tablets are chewable or suckable, and at the same time the tablets fulfil the requirements with respect to technical properties in order to ensure that the tablets
10 can be dispensed by means of a dose-dispensing machine.

Background of the invention

- In today's world the global healthcare area faces major changes. The future holds further medical advancement with an increasing elderly population demanding
15 extended care. To improve compliance for e.g. the elderly population, packing of medicine in daily unit/multiple dose packages ("dose dispensing") is implemented in more and more countries such as, e.g., European countries. Typically the medicine is dosed for a two weeks period of time and the daily dose package contains e.g. packages/bags for the morning, noon, evening and night medication. On each bag
20 information about the person and the medicine are printed.

- Development of tablets that are sufficiently robust to be dispensed via a dose-dispensing machine is a particular challenge when the tablets are formulated as chewable tablets. Normally, chewable tablets do not have sufficient technical
25 properties, which are required for a dose-dispensing machine (e.g. the tablets are too fragile and when exposed to the filling equipment they afford dust which makes the filling difficult or impossible). Today no product is available on the market containing a calcium-containing compound as a therapeutically and/or prophylactically active substance and being chewable, i.e. having an acceptable taste and mouthfeel, and at
30 the same time having sufficient technical properties to enable dispensing via a dose-dispensing machine. Accordingly, it is not possible for patients to obtain a daily dose package packed by a dose-dispensing machine, which package includes one or more calcium-containing chewable tablets. The present inventors address this issue by providing a tablet that is sufficient robust to withstand packaging by a dose-dispensing
35 machine and at the same time gives the patient or the user the liberty of choosing

whether she wants to chew, suck and/or swallow the tablet, i.e. the improved technical properties do not impair an acceptable taste and mouthfeel.

Description of the invention

- 5 As mentioned above, there is a need for developing improved pharmaceutical composition comprising a calcium-containing compound, which composition is suitable for packaging via a dose-dispensing machine and at the same time is chewable. To the best of the inventor's knowledge such a composition is not available today most likely because chewing tablets with a calcium-containing compound must fulfil very high
- 10 requirements with respect to the sensory properties including taste and mouthfeel. In fact, it has previously been described that the quality of the calcium-containing compound as well as the method for preparation of a pharmaceutical composition containing the calcium-containing compound are of great importance in order to obtain acceptable taste and mouthfeel of a chewable tablet (WO 00/28973). The method
- 15 described in WO 00/28973 relates to a fluid-bed process, whereby granulate is obtained for manufacturing of tablets that have suitable sensory properties. However, such tablets do not possess the necessary mechanical strength to withstand exposure to filling via a dose-dispensing machine. Furthermore, a fluid-bed process often lead to a very porous granulate, between 20% and 30%, which in turn lead to porous tablets,
- 20 i.e. in the present context such tablets may be too large to fit into the cassettes of the dose-dispensing machines. The pharmaceutically acceptable sugar alcohol employed according to the invention has a mean particle size of at the most about 150 μm such as, e.g., at the most about 110 μm , at the most about 100 μm , at the most about 90 μm , at the most about 80 μm , at the most about 70 μm , at the most about 60 μm , at the
- 25 most about 50 μm such as, at the most about 40 μm , at the most about 20 μm such as, e.g. about 10 μm . In a specific embodiment, the pharmaceutically acceptable sugar alcohol employed has a mean particle size in a range of from about 5 to about 150 μm such as, e.g., from about 5 to about 110 μm or from about 5 to about 80 μm .
- 30 Also, in order to enable a good patient compliance even in those situations where e.g. a chewing tablet is swallowed, the present inventors have aimed to developing a tablet that fulfils all requirements with respect to chewable tablets, suckable tablets and swallowable tablets. In the present context, chewable tablets include crunchable tablets. Normally, the requirements with respect to chewable tablets are in direct
- 35 contrast to the requirements of swallowable tablets (e.g. chewable tablets should not disintegrate but "melt" on the tongue, whereas swallowable tablets are much more

robust, but must fulfil requirements with respect to disintegration and dissolution of the active ingredient). Furthermore, chewing tablets normally do not fulfil a requirement with respect to stability that is relevant and set by national regulatory authorities with respect to tablets dispensed by a dose-dispensing machine. This requirement is that the tablets must be stable when stored outside the packing i.e. in an open petri dish at 25 °C and 60% relative humidity (RH) for 1 month. The known chewing tablets containing a calcium-containing compound become grey or stained upon storage and, in general, cannot fulfil the above requirements.

- 10 The present inventors have solved this problem by providing a tablet that comprises a calcium-containing compound as an active substance, the tablet having properties that are suitable for dispensing via a dose-dispensing machine, and the tablet has an acceptable taste and mouthfeel when tested by a professional/skilled sensory test panel of at least 6 test persons. In the present context, a professional/skilled sensory test panel denotes test persons that have the ability or have been trained to have the ability of evaluating taste and mouthfeel of ingestible products.

- Furthermore, i) the high dose of calcium carbonate (normally 300-600 mg of elemental calcium twice daily, corresponding to 750 - 1500 mg of calcium carbonate twice daily), ii) the inherent poor properties of regular shaped calcium carbonate with respect to tableting properties like compressibility, which accordingly calls for the need of adding one or more pharmaceutically acceptable excipients in order to obtain a suitable compressibility, and iii) the extremely bad taste or mouthfeel of a calcium salt itself especially with respect to chalkiness make it very difficult to prepare a tablet that has a suitable small size, which is conveniently small for a patient. Sufficient taste masking is another major challenge when formulating chewable tablets.

- With an aim of preparing a smaller tablet that still has acceptable taste and mouthfeel, the present inventors have found that the use pharmaceutically acceptable sugar alcohols as binding material in the agglomeration process is particularly suitable. To this end the present inventors have found that when a regularly shaped calcium-containing compound is used, which has very poor compressibility properties itself, then - in order to obtain an acceptable end result it is important to use a pharmaceutically acceptable sugar alcohol having a particle size ($D(v;0.5)$) below 150µm resulting in a tablet having a porosity below 20%. In a preferred embodiment using a roller compacted composition containing a calcium-containing compound it is

very important that the sugar alcohol used also has a micro structure, i.e. a structure that enables a certain deformation e.g. during compaction process in order to establish sufficient bonding between the individual calcium (and sugar alcohol) particles

5

Accordingly, the invention relates to a calcium-containing tablet suitable for dispensing via a dose-dispensing machine, the tablet comprising a regularly shaped calcium-containing compound as an active substance and a pharmaceutically acceptable sugar alcohol having a micro structure, which tablet is stable when tested in an open petri dish at 25 °C and 60% relative humidity (RH) for 1 week or more such as, e.g., for 2 weeks or more, for 3 weeks or more, for 4 weeks or more, for 1 month or more, for 2 months or more, or for 3 months or more.

15 In the present context, the term "regularly shaped" in connection with a calcium-containing compound is intended to denote that the individual particles as have a rounded or smooth-like surface like e.g. cubic-formed crystals. The regular shape results in a relatively low specific surface area that is below 1.5 m²/g

20 In the present context, the term "micro structure" used in connection with sugar alcohols is intended to denote that a single crystal of the sugar alcohol is a polycrystal such as multiple crystals or fiber crystals comprising smaller units, i.e. the crystals have an identifiable substructure that is detectable by SEM. The micro structure enables a certain deformation and sufficient distribution throughout the tablet during the roller compaction process in order to establish sufficient bonding between the individual calcium (and sugar alcohol) particles.

25 The present invention is based on the findings that the use of particular qualities of sugar alcohols in tablets lead to tablets that are stable when stored in open petri dishes as described above.

30

Furthermore, when chewable tablets are prepared, the tablets must not be so hard, i.e. have an unacceptable high crushing strength, so that it becomes difficult for a patient to chew. Accordingly, it is important to balance the crushing strength to an acceptable level. The present inventors have found that it is possible to determine whether a specific sugar alcohol is suitable for use in the preparation of a particulate material according to the invention by subjecting the sugar alcohol to two tests, namely i) a SEM

35

- photo showing that the sugar alcohol has a micro structure and ii) a test showing the compressibility properties of the sugar alcohol itself. To this end, the pharmaceutically acceptable sugar alcohol - when compressed into tablets containing 100% w/w of the sugar alcohol using 11,29 mm flat faced punches and a max compression force of
- 5 25kN - has a slope of correlation between crushing strength (measured in N) and compression pressure (measured in N) of 7×10^{-3} or more, when tested using a Schleuniger Hardness Autotester 4 or Schleuniger Tablet tester 6D and a tablet placed with the longest dimension orthogonal to the jaws of the crushing strength apparatus.
- 10 Moreover, in contrast to what is general knowledge within the field of pharmaceutical formulation, the present inventors have found that a sugar alcohol like sorbitol is not suitable for use in the standard quality generally recommended. This quality has a mean particle size of about 300 μm , but such a mean particle size is too large in order to enable a sufficient distribution of sorbitol particles around the particles of the
- 15 calcium-containing compound resulting in tablets having unacceptable properties with respect to crushing strength. The particle size of e.g. sorbitol must be much smaller in order to obtain good and acceptable results with respect to crushing strength.

- Accordingly the pharmaceutically acceptable sugar alcohol employed has a mean
- 20 particle size of at the most about 150 μm such as, e.g., at the most about 110 μm , at the most about 100 μm , at the most about 90 μm , at the most about 80 μm , at the most about 70 μm , at the most about 60 μm , at the most about 50 μm such as, at the most about 40 μm , at the most about 20 μm such as, e.g. about 10 μm .
- 25 In specific embodiment the pharmaceutically acceptable sugar alcohol employed has a mean particle size in a range of from about 5 to about 150 μm such as, e.g., from about 5 to about 110 μm or from about 5 to about 80 μm .

- Furthermore, it would have been expected that use of e.g. sorbitol in a much smaller
- 30 particle size would lead to stability problems as it is known that sorbitol is hygroscopic and a smaller particle size increases the surface area and thereby the risk of adsorbing moisture e.g. from the surroundings. However, as demonstrated herein, tablets prepared using a granulate obtained by roller compaction of a composition containing the calcium-containing compound and e.g. sorbitol having a mean particle size well
- 35 below 300 μm are stable with respect to crushing strength, i.e. the crushing strength of the tablets when stored in open petri dishes at 25 °C and 60% RH changes at the most

50% such as, e.g. at the most about 40%, at the most about 30%, at the most about 20%, at the most about 15%, at the most about 10% during a time period that starts after 5 days of storage in open petri dishes and runs during the remaining storage period which is 90 days.

5

Such improved stability indicates that products obtained as described herein are suitable for so-called zone 3 or 4 (ICH Q1F), i.e. countries that have a relatively high average temperature and relative humidity.

- 10 In order to ensure a sufficient distribution of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol between the individual particles of the calcium-containing compound e.g. during the roller compaction, the inventors have found that the binder suitably have a mean particle size of at the most about 150 μm such as, e.g., at the most about 110 μm , at the most 100 μm , at the most about 90 μm , at the most about 80 μm , at the most about 70 μm , at the most about 60 μm , at the most about 50 μm , at the most 40, at the most 20 such as, e.g. about 10 μm .

- In the literature (see Pharmaceutical Technology, volume 1 (tableting technology), Michael H. Rubinstein (ed.), Ellis Horwood Ltd, 1987) it has been stated that sorbitol has good tableting properties and that the admixing of this excipient will increase the tablet strength. However, it has also been stated that in order to get this effect the sorbitol should be of the "instant" quality that is manufactured by spray-drying. The optimal particle size of sorbitol "instant" has been described as having 60 – 90% between 212 – 500 μm when determined by sieve analysis. The recommended concentration in the tablet is 30 – 80%. However, in the context of the present invention, sorbitol can be used as a binder (having sweetening properties) in tablets.

- Especially two sugar alcohols have proved to be suitable for use in the roller compaction based agglomeration process, namely sorbitol and isomalt. However, it is contemplated that other sugar alcohols also may be available in a quality that fulfils the above-mentioned criteria, and such sugar alcohols are envisaged to be suitable for use according to the invention. Below is mentioned other sugar alcohols, that may fulfil the above-mentioned criteria.

In a specific embodiment, the sugar alcohol is sorbitol, notably a sorbitol that has a mean particle size in a range of from about 25 to about 50 μm such as, e.g., from about 35 to about 45 μm .

- 5 In another embodiment, the sugar alcohol is isomalt, notably an isomalt that has a mean particle size in a range of from about 20 to about 50 μm such as, e.g., from about 25 to about 35 μm .

- Sugar alcohols according to the invention are typically selected from the group
10 consisting of mannitol, xylitol, maltitol, inositol, and lactitol, and mixtures thereof. Specific qualities of sorbitol and isomalt that do not fulfil the above-mentioned criteria may of course also be added. Examples are Sorbitols, Neosorb P100T, Sorbidex P166B0 and Sorbogem Fines Crystalline Sorbitol available from Roquette Freres, Cerestar and SPI Polyols Inc. respectively. Maltisorb P90 (maltitol) available from
15 Roquette Freres, Xylitol CM50, Fructofin CM (fructose) and Lactitol CM50 available from Danisco Sweeteners, Isomalt ST-PF, Gaio Tagatose and Manitol available from Palatinit, Arla Foods and Roquette, Freres respectively. Further examples of suitable saccharide-based binders/sweeteners include sucrose, dextrose.
- 20 In a specific embodiment, a tablet according to the invention may comprise a mixture of sorbitol and xylitol. In such cases, the weight ratio between sorbitol and xylitol is normally in a range of from about 1:0.1 to about 1:1.5 such as, e.g., about 1:1. A mixture of isomalt and xylitol is also suitable and in such cases, the weight ratio between isomalt and xylitol is normally in a range of from about 1:0.1 to about 1:1.5
25 such as, e.g., about 1:1.

- In a paragraph given in the following, a description of calcium-containing compounds is given. However, as mentioned herein before, the calcium-containing compound for use according to the invention has a regular shape such as a calcium salt like calcium
30 carbonate in specific qualities. In preferred aspect, the calcium salt is calcium carbonate and notably with a shape and a mean particle size corresponding to that of Scoralite 1B or Merck 2064. In a specific embodiment, the calcium carbonate is Scoralite 1B or Merck 2064.

- 35 However, the above-mentioned calcium carbonate may be used in admixture with other calcium-containing compounds such as, e.g., those mentioned herein in the following

paragraph, especially calcium citrate, calcium lactate, calcium phosphate including tricalcium phosphate, calcium gluconate, bisglycino calcium, calcium citrate maleate, hydroxyapatite including solvates, and mixtures thereof.

- 5 Normally, the content of the regularly shaped calcium-containing compound in the tablet is in a range of from about 40% to about 95% w/w such as, e.g., from about 45% to about 95% w/w, from about 50% to about 95% w/w, from about 55% to about 90% w/w or at least about 60% w/w, at least about 65% w/w, at least about 70% w/w or at least about 75% w/w.

10

Due to a careful selection of the calcium-containing compound and the sugar alcohol in combination with one or more suitable pharmaceutically acceptable excipients it has been possible to obtain a tablet that has a suitable taste and mouthfeel.

- 15 Accordingly, it has been possible to obtain a tablet that is stable towards storage in an open petri dish at 25 °C and 60% relative humidity (RH) for 1 week or more such as, e.g., for 2 weeks or more, for 3 weeks or more, for 4 weeks or more, for 1 month or more, for 2 months or more, or for 3 months or more, i.e. it is possible to met the regulatory requirements with respect to stability in order to be dispensed by a dose-
20 dispensing machine.

- A tablet according to the invention is also stable towards storage in a closed container e.g. it is stable at 25 °C and 60 % RH for 6 months or more such as, e.g. for 8 months or more, for 10 months or more, for 1 year or more, for 1.5 years or more or for 2 years
25 or more or for 5 years or more and/or it is stable towards storage in a closed container at 30 °C and 65 % RH for 2 months or more such as, e.g., for 4 months or more, for 6 months or more, for 1 year or more and/or it is stable towards storage in a closed container at 40 °C and 75 % RH for 1 month or more such as, e.g., for 2 months or more or for 3 months or more, or for 6 months or more, i.e. it is possible to meet the
30 standard regulatory requirements with respect to stability.

With respect to stability, the following parameters are of importance:

- i) crushing strength;
ii) friability,
35 iii) appearance and/or
iv) water sorption

As mentioned above, normally, chewing tablets cannot fulfil the above-given requirements. Moreover, the tablets according to the invention are also designed so that they can be swallowed. This requires that the tablets also fulfil specific requirements with respect to disintegration and dissolution, i.e. the requirements with respect to tablets that give the patient the liberty of choosing how she want to intake the tablet (i.e. by chewing, sucking or swallowing) are much more demanding compared to tablets that are intended e.g. for swallowing.

- 10 Accordingly, the tablets should also be stable with respect to
v) disintegration, and
vi) dissolution.

However, the most challenging task in this respect is to formulate tablets, which are designed to give the person in need thereof the liberty of choosing between chewing, sucking or swallowing, because it is almost impossible to formulate tablets that fulfils requirements to disintegration and dissolution without using any disintegrating agent. In general, chewing tablets are formulated without any need for a disintegration agent, which is an advantage as disintegrating agents contribute to an unpleasant taste or mouthfeel. Therefore, formulation of tablets containing one or more disintegrating agents and which have a good taste and an acceptable mouthfeel is not a straightforward or easy task for a person skilled in the art.

The crushing strength and the friability are important in order to ensure that the tablets are sufficiently robust to withstand dispensing by a dose-dispensing machine. Furthermore, in the present context, the crushing strength and the friability should not markedly change during the storage period. If the crushing strength becomes too high it is difficult for the patient to chew the tablets, if it is too low, the tablet breaks or disintegrates and if the friability is too high, the tablets are fragile and too much dust will appear during the filling by the dose-dispensing machine or during the normal handling of the tablets e.g. by the patients.

Accordingly, the present invention provides tablets that have a crushing strength in a range of from about 40 to about 150 N such as, e.g., from about 50 to about 140 N, from about 60 to about 140 N or from about 70 to about 140 N. The crushing strength of the tablets at the most changes 50% such as, e.g., at the most about 40%, at the

most about 30%, at the most about 20%, at the most about 15%, at the most about 10% or at the most about 5% during a time period that starts after 5 days of storage and runs during the remaining storage period, i.e. at least 1 week. In the present context the term "after x days of storage" is intended to denote x days after storage at the stated conditions, and the term "storage period" is intended to denote storage at given conditions for a given period of time.

Moreover, the friability of the tablets is at the most about 5% such as, e.g., at the most about 4%, at the most about 3%, at the most about 2%, at the most about 1%, at the most about 0.5% or at the most about 0.1% during the storage period, and/or the friability of the tablets at the most changes 50% such as, e.g., at the most about 40%, at the most about 30%, at the most about 20%, at the most about 15%, at the most about 10% or at the most about 5% during a time period that starts after 5 days of storage and runs during the remaining storage period.

Another stability issue is chipping that also can be avoided or improved by the present invention

With respect to appearance, this is tested by visual inspection of the tablets. The tablets are said to be stable if no discoloration or greyish colour appear on the surface of the tablet or if no staining is visible during the test period (storage period).

As mentioned above, the tablet according to the invention should not sorb water to a large extent. Therefore, the water sorption of the tablet is at the most about 5% at 25 °C and 60 % RH such as, e.g. at the most about 4%, at the most about 3%, at the most about 2%, at the most about 1%, at the most about 0.5% or at the most about 0.1%. Moreover, water sorption of the tablet at 25 °C and 60 % RH at the most changes 50% such as, e.g., at the most about 40%, at the most about 30%, at the most about 20%, at the most about 15%, at the most about 10% or at the most about 5% during the storage period. The water sorption is measured by a dynamic water sorption method.

As mentioned above, there are specific requirements that must be fulfilled when the tablets are swallowable. These requirements ensure that the active substance is available for absorption upon administration and that any change in availability does not arise from changes in the tablets upon storage. The requirement to disintegration time ensures that the tablet disintegrates into small particles and the requirement to

dissolution time ensures that the active substance is release from the tablet and can be dissolved in the surrounding fluid. Accordingly, a tablet according to the invention has a disintegration time – determined according to Ph. Eur. - of at the most about 30 min such as, e.g. at the most about 15 min. In contrast to normal chewing tablets, the
5 tablets according to the invention may be coated with a very thin hydrophilic coating. In those cases where the tablets are coated, the disintegration time may be at the most 30 min, whereas the disintegration time for uncoated tablets is normally at the most 15 min.

10 The disintegration time is stable upon storage and accordingly, the disintegration time changes at the most 50% such as, e.g., at the most about 40%, at the most about 30%, at the most about 20%, at the most about 15%, at the most about 10% or at the most about 5% during a time period that starts after 5 days of storage and runs during the remaining storage period.

15 With respect to dissolution time, at least 50% w/w such as, e.g., at least 60% w/w at least about 70% w/w, at least about 75% w/w or at least about 80% w/w of the calcium-containing compound is released within at the most about 2 hours such as, e.g., at the most about 1.5 hour, at the most about 1 hour, at the most about 45 min or at the most
20 about 30 min. Furthermore, the dissolution time -measured as the time for 60% w/w of the calcium-containing compound to be released in a dissolution test according to USP - changes at the most 50% such as, e.g., at the most about 40%, at the most about 30%, at the most about 20%, at the most about 15%, at the most about 10% or at the most about 5% during a time period that starts after 5 days of storage and runs during
25 the remaining storage period.

As appears from the above, the present invention solves the problem of providing chewing tablets with an acceptable taste (which tablets also may be sucked or swallowed) and with mechanical properties and a size that are suitable for use when
30 the tablets are dispensed by a dose-dispensing machine.

In general, improved outcomes and reduced costs are some of the advantages in applying a dose-dispensing machine, which may be achieved by, e.g.,

35 i) reduced distribution time, which increases staff efficiency and releases staff to other functions,

- ii) reduced incidence of prescribing, dispensing and/or administration errors,
- iii) improved patient care by clearly labelled unit/multi dose packages, which help patients receiving the right medication at the right time, and/or
- iv) reduced waste of medicine.

5

As mentioned above, the regulatory requirements for tablets dispensed by a dose-dispensing machine are relative high, and they may be different from country to country with regard to the application, type of medicine, stability etc.

- 10 Currently, there are three important types of dose-dispensing machines on the market, namely a Tosho machine type Main-Topra 2441 CE. This machine doses in small plastic bags and doses up to 244 different compositions. Another type Main-Topra 4001 CE doses up to 400 different compositions with the same speed as Main-Topra 2441 CE (45 bags/min).

15

- Automed Technologies Inc, USA, has e.g. the type ATC 212 on the European market. This machine doses in small plastic bags and doses up to 212 different compositions. The machine packs 25 bags/min. Other recent types are improved with respect to number of different compositions to be packed (330 or 520) and the speed is increased to 60 bags/min.

20

- Hyupshin Medical co. Ltd has a dose-dispensing machine, ATDPS, which doses in small plastic bags and doses up to 352 different compositions. The speed is 60 bags/min. Furthermore, new machines have been developed (ATDPS JV-500SL and ATDPS JV-352SL), which doses up to 500 different compositions with the same speed (60 bags/min).

25

- Due to the different size and shapes of tablets and capsules, the machines are supplied with different types of cassettes and rotary parts, which ensure that only one tablet or capsule is dosed at the same time. The main body of the cassettes is well shielded from light, it is dust-tight and damp-proof, so the cassettes are well-suited to store the medicine. Misplacing the cassettes is not possible because of a safety lock. Tablets and capsules will not be stored in the cassettes for more than a defined period of time to ensure the quality of the compositions. The machines will make a notice when a composition has been stored in the cassettes for more than this period of time.

35

With respect to the size of the tablets, the following requirements should be met in order to ensure that the tablets can be packed with a dose-dispensing machine: The requirements are dynamic and may change over time.

5 Round tablet



Length/Diameter



Thickness

Distributor	Interval	Length (mm)	Thickness (mm)
Tosho	Minimum	14.0	9.4
	Maximum		
Hyupshin	Minimum	5.5	1.5
	Maximum	13.2	6.7
Automed Tech.	Minimum	4.6	2.2
	Maximum	14.0	7.0

Oval tablet



Length



Thickness



Width

10

Distributor	Interval	Length (mm)	Thickness (mm)	Width (mm)
Tosho	Minimum	21.5	7.5	7.5
	Maximum			
Hyupshin	Minimum	8.5	2.7	4.0
	Maximum	20.0	7.7	10.0
Automed Tech.	Minimum	6.9	2.2	4.6
	Maximum	21.0	7.5	11.7

The above-mentioned dimension for a round or an oval tablet may be changed and still fit into the specified dose-dispensing machine. Experiments performed by the present inventors have shown that a variation in a range of $\pm 20\%$ is acceptable, preferable $\pm 10\%$. With respect to the size, one of the major problems, the inventors were faced with was to reduce the thickness of the tablets. This was solved by using a proper combination of active ingredient(s) and pharmaceutically acceptable excipients and by a careful selection of a suitable particle size and/or crystal form of the calcium-containing compound, the properties of the excipients and the preparation method.

10

It is of importance that the tablets do not create dust and as mentioned above, the tablets must be sufficiently robust to withstand the mechanical stress employed by using a dose-dispensing machine.

15 The present inventors have found that it is possible to apply a thin film coating on the tablets in order e.g. to increase the swallowability or in order to minimize any dust problems or problems relating to crushing strength or friability. To this end it should be noted that application of a film coating cannot repair substantial problems with respect to crushing strength or friability, but it can just give the final push in the right direction.

20 Furthermore, only a thin film coating must be applied in order to maintain an acceptable mouthfeel, i.e. the coating may be applied in an amount that corresponds to an increase in weight of the tablet of at the most about 2% w/w such as, e.g., at the most about 1.5% w/w, at the most about 1% w/w or in a range of from about 0.25% to 0.75% w/w based on the weight of the uncoated tablets.

25

In the following are given dimensions of marketed tablets containing calcium carbonate
Dimensions of calcium carbonate containing tablet

	Length [mm]	Height [mm]	Width [mm]
Calcipos-D swallowable (oval/capsule)	19.3	5.6	8.7
Calcipos-D chewing tablet (round)	17.2	7.0	--
Calcichew chewing tablet (round)	16.1	7.0	--
Ideos chewing tablet (quadratic)	19.6	4.8	19.6

Calcium-containing compound

The calcium-containing compound contained in a tablet made according to the invention is a physiologically tolerable calcium-containing compound that is therapeutically and/or prophylactically active.

- 5 Calcium is essential for a number of key functions in the body, both as ionized calcium and a calcium complex (Campbell AK. Clin Sci 1987; 72:1-10). Cell behaviour and growth are regulated by calcium. In association with troponin, calcium controls muscle contraction and relaxation (Ebashi S. Proc R Soc Lond 1980; 207:259-86).
- 10 Calcium selected channels are a universal feature of the cell membrane and the electrical activity of nerve tissue and the discharge of neurosecretory granules are a function of the balance between intracellular and extra cellular calcium levels (Burgoyne RD. Biochim Biophys Acta 1984;779:201-16). The secretion of hormones and the activity of key enzymes and proteins are dependent on calcium. Finally calcium
- 15 as a calcium phosphate complex confers rigidity and strength on the skeleton (Boskey AL. Springer, 1988:171-26). Because bone contains over 99% of the total body calcium, skeletal calcium also serves as the major long-term calcium reservoir.

- Calcium salts such as, e.g., calcium carbonate is used as a source of calcium
- 20 especially for patients suffering from or at risk of osteoporosis. Moreover, calcium carbonate is used as an acid-neutralizing agent in antacid tablets.

- As mentioned above, calcium has a number of important functions within the mammalian body in particular in humans. Furthermore, in many animal models, chronic
- 25 low calcium intake produces osteopenia. The osteopenia affects cancellous bone more than cortical bone and may not be completely reversible with calcium supplementation. If the animal is growing reduced calcium intake leads to stunting. In the premature human neonate the higher the calcium intake, the greater the increase in skeletal calcium accretion which, if high enough, can equal gestational calcium retention.
- 30 During growth chronic calcium deficiency causes rickets. Calcium supplements in both pre- and postpubertal healthy children leads to increased bone mass. In adolescents the higher the calcium intake, the greater the calcium retention, with the highest retention occurring just after menarche. Taken together, these data suggest that in children and adolescents considered to be taking an adequate intake of calcium, peak
- 35 bone mass can be optimized by supplementing the diet with calcium. The mechanisms involved in optimizing deposition of calcium in the skeleton during growth are unknown.

They are probably innate properties of the mineralization process that ensures optimal calcification of the osteoid if calcium supplies are high. The factors responsible for stunting of growth in states of calcium deficiency are also unknown but clearly involve growth factors regulating skeletal size.

5

In adults calcium supplementation reduces the rate of age-related bone loss (Dawson-Hughes B. Am J Clin Nut 1991;54:S274-80). Calcium supplements are important for individuals who cannot or will not achieve optimal calcium intakes from food.

Furthermore, calcium supplement is important in the prevention and treatment of
10 osteoporosis etc.

Furthermore, calcium may have anticancer actions within the colon. Several preliminary studies have shown high calcium diets or intake of calcium supplementation is associated with reduced colon rectal cancer. There is increasing
15 evidence that calcium in combination with acetylsalicylic acid (ASA) and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS) reduce the risk the risk of colorectal cancer.

Recent research studies suggest that calcium might relieve premenstrual syndrome
20 (PMS). Some researchers believe that disruptions in calcium regulation are an underlying factor in the development of PMS symptoms. In one study, half the women of a 466 person group of pre-menopausal women from across the U.S. were tracked for three menstrual cycles and were given 1200 mg of calcium supplements daily throughout the cycle. The final results showed that 48% of the women who took
25 placebo had PMS related symptoms. Only 30% of those receiving calcium tablets did.

Calcium salts like e.g. calcium carbonate is used in tablets and due to the high dose of calcium required, such tablets are often in the form of chewable tablets. It is a challenge to formulate e.g. chewable tablets containing a calcium salt, which tablets
30 have a pleasant taste and an acceptable mouth feel without the characteristic dominating taste or feeling of chalk.

A calcium-containing compound for use according to the invention may be e.g.
35 bisglycino calcium, calcium acetate, calcium carbonate, calcium chloride, calcium citrate, calcium citrate malate, calcium cornate, calcium fluoride, calcium globionate, calcium gluconate, calcium glycerophosphate, calcium hydrogen phosphate, calcium

hydroxyapatite, calcium lactate, calcium lactobionate, calcium lactogluconate, calcium phosphate, calcium pidolate, calcium stearate and tricalcium phosphate. Other calcium sources may be water-soluble calcium salts, or complexes like e.g. calcium alginate, calcium-EDTA and the like or organic compounds containing calcium like e.g. calcium organophosphates. Use of bone meal, dolomite and other unrefined calcium sources is discouraged because these sources may contain lead and other toxic contaminants. However, such sources may be relevant if they are purified to a desired degree.

The calcium-containing compound may be used alone or in combination with other calcium-containing compounds.

Of specific interest is bisglycino calcium, calcium acetate, calcium carbonate, calcium chloride, calcium citrate, calcium citrate malate, calcium cornate, calcium fluoride, calcium glubionate, calcium gluconate, calcium glycerophosphate, calcium hydrogen phosphate, calcium hydroxyapatite, calcium lactate, calcium lactobionate, calcium lactogluconate, calcium phosphate, calcium pidolate, calcium stearate and tricalcium phosphate. Mixtures of different calcium-containing compounds may also be used. As appears from the examples herein, calcium carbonate is especially suitable for use as a calcium-containing compound and calcium carbonate has a high content of calcium.

Of particular interest is calcium carbonate.

Normally, a tablet made according to the invention contains an amount of the calcium-containing compound corresponding to from about 100 to about 1000 mg Ca such as, e.g., from about 150 to about 800 mg, from about 200 to about 700 mg, from about 200 to about 600 mg or from about 200 to about 500 mg Ca.

Calcium carbonate

Calcium carbonate can be in three different crystal structures: calcite, aragonite and vaterite. Mineralogically, these are specific mineral phases, which relate to the distinct arrangement of the calcium, carbon and oxygen atoms in the crystal structure. These distinct phases influence the shape and symmetry of the crystal forms. For example, calcite is available in four different shapes: scalenohedral, prismatic, spherical and rhombohedral, and aragonite crystals can be obtained as e.g. discrete or clustered needle-like shapes. Other shapes are also available such as, e.g., cubic shapes (Scoralite 1A + B from Scora).

As shown in the examples herein, a particular suitable quality of calcium carbonate is calcium carbonate having a mean particle size of 60 μm or less such as, e.g., 50 μm or less or 40 μm or less.

5

Furthermore, an interesting quality of calcium carbonate has a bulk density below 2 g/mL.

10 Calcium carbonate 2064 Merck (available from Merck, Darmstadt, Germany) that has a mean particle size of 10 – 30 μm , an apparent bulk density of 0.4 to 0.7 g/mL, and a specific surface area of 0.3 m²/g;

15 Calcium carbonate 2069 Merck (available from Merck, Darmstadt, Germany) that has a mean particle size of approx. 3.9 μm , and an apparent bulk density of 0.4 to 0.7 g/mL;

15

Scoralite 1A (available from Scora Watrigant SA, France) has a mean particle size of 5 to 20 μm , an apparent bulk density of 0.7 to 1.0 g/mL, and a specific surface area of 0.6 m²/g;

20 Scoralite 1B (available from Scora Watrigant SA, France) has a mean particle size of 10 – 25 μm , an apparent bulk density of 0.9 to 1.2 g/mL, and a specific surface area of 0.4 to 0.6 m²/g;

25 Scoralite 1A + B (available from Scora Watrigant SA, France) have a mean particle size of 7 – 25 μm , an apparent bulk density of 0.7 to 1.2 g/mL, and a specific surface area of 0.35 to 0.8 m²/g;

30 Pharmacarb LL (available from Chr. Hansen, Mahawah New Jersie) L has a mean particle size of 12 – 16 μm , an apparent bulk density of 1.0 to 1.5 g/mL, and a specific surface area of 0.7 m²/g;

35 Sturcal H, Sturcal F and Sturcal M (available from Specialty Minerals, Bethlehem, Pennsylvania); Sturcal L has a mean particle size of approx. 7 μm , an apparent bulk density of 0.78 to 0.96 g/mL, Sturcal L consists of scalenohedral shaped crystals;

35

Sturcal H has a mean particle size of approx. 4 μm , an apparent bulk density of 0.48 to 0.61 g/mL;

5 Sturcal F has a mean particle size of approx. 2.5 μm , an apparent bulk density of 0.32 to 0.43 g/mL;

Sturcal M has a mean particle size of 7 μm , an apparent bulk density of 0.7 to 1.0 g/mL, and a specific surface area of 1.0 m^2/g ;

10 Mikhart 10, SPL, 15, 40 and 65 (available from Provencale, Provencale, France);

Mikhart 10 has a mean particle size of 10 μm ,

Mikhart SPL has a mean particle size of 20 μm ,

Mikhart 15 has a mean particle size of 17 μm ,

15 Mikhart 40 has a mean particle size of 30 μm , an apparent bulk density of 1.1 to 1.5 g/mL;

Mikhart 65 has a mean particle size of 60 μm , an apparent bulk density of 1.25 to 1.7 g/mL;

20 Omyapure 35, (available from Omya S.A.S, Paris, France) has a mean particle size of 5 - 30 μm , and a specific surface area of 2.9 m^2/g ;

Socal P2PHV (available from Solvay, Brussels, Belgium) has a mean particle size of 1.5 μm , an apparent bulk density of 0.28 g/mL, and a specific surface area of 7.0 m^2/g ;

25 Calci Pure 250 Heavy, Calci Pure 250 Extra Heavy and Calci Pure GCC HD 212 with a mean particle size of 10-30 μm , an apparent bulk density of 0.9 – 1.2 g/ml, and a specific surface area of 0.7 m^2/g (available from Particle Dynamic Inc., St. Louis Montana).

30 The content of the calcium-containing compound in a tablet made according to the present invention is in a range from about 40% to about 100% w/w such as, e.g., from about 45% to about 98% w/w, from about 50% to about 95% w/w, from about 55% to about 90% w/w or at least about 60% w/w, at least about 65% w/w, at least about 70% w/w or at least about 75% w/w.

35

Normally, the dose of calcium for therapeutic or prophylactic purposes is from about 350 mg (e.g. newborn) to about 1200 mg (lactating women) daily. The amount of the calcium-containing compound in the tablets can be adjusted to that the tablets are suitable for administration 1-4 times daily, preferably once or twice daily.

5

As mentioned above, the granulate obtained by the method according to the invention may be used as such, but it is also very suitable for further manufacturing into solid dosage forms like e.g. tablets, capsules or sachets.

- 10 In the examples herein guidance is given of which parameters that are important to take into account and how to select a suitable set-up in order to prepare chewable tablets or swallowable tablets, respectively. Based on this guidance a person skilled in the art will know how to adjust the composition and the various process parameters in order to obtain a desired calcium-containing product.

15

When manufacturing tablets it is often necessary to add one or more pharmaceutically acceptable excipients (e.g. lubricants) in order to avoid adherence and/or increase flowability of the granulate obtained. Accordingly, the method may also comprise a step of mixing the granulate obtained with one or more pharmaceutically acceptable

20 excipients.

In the event that it is desired to include other active substances than the calcium-containing compound, the method may also comprise a step of adding one or more therapeutically, prophylactically and/or diagnostically active substance to the granulate

25 obtained.

Such substances include one or more nutrients such as, e.g., one or more vitamins or minerals. In a specific embodiment, the further active substance is a D-vitamin such as, e.g., D₃ vitamin, D₂ vitamin or derivatives thereof.

30

D vitamin or other active substances

A granulate or tablet made according to the invention may comprise a further therapeutically and/or prophylactically active substance, or it may contain one or more nutrients such as, e.g. one or more vitamins or minerals. Of specific interest are e.g.

- 35 vitamin B, vitamin C, vitamin D and/or vitamin K and minerals like e.g. zinc, magnesium, selenium etc.

Of particular interest are one or more D-vitamin compounds such as, e.g., Vitamin D₂ (ergocalciferol) and Vitamin D₃ (cholecalciferol) including dry vitamin D₃, 100 CWS available from Roche and dry vitamin D₃ 100 GFP available from BASF.

5

In addition to its action on calcium and skeletal homeostasis, vitamin D is involved in the regulation of several major systems in the body. The actions of vitamin D are mediated at the genome by a complex formed by 1,25-(OH)₂ vitamin D mainly produced in the kidney, with the vitamin D receptor (VDR). The latter is widely distributed in many cell types. The 1,25-(OH)₂ vitamin D/VDR complex has important regulatory roles in cell differentiation and in the immune system. Some of these actions are probably dependant on the ability of certain tissues other than the kidney to produce 1,25-(OH)₂ vitamin D locally and act as a paracrine (Adams JS et al. Endocrinology 1996;137:4514-7).

15

In humans, deficiency of vitamin D results in rickets in children and osteomalacia in adults. The basic abnormality is a delay in the rate of mineralization of osteoid as it is laid down by the osteoblast (Peacock M. London Livingstone, 1993:83-118). It is not clear whether this delay is due to a failure of a 1,25-(OH)₂ vitamin D-dependant mechanism in the osteoblast or to reduced supplies of calcium and phosphate secondary to malabsorption or a combination of both. Accompanying the mineralization delay, there is reduced supply of calcium and phosphate, severe secondary hyperparathyroidism with hypocalcaemia and hypophosphatemia and increased bone turnover.

25

Vitamin D insufficiency, the preclinical phase of vitamin D deficiency, also causes a reduced calcium supply and secondary hyperparathyroidism, albeit of a milder degree than found with deficiency. If this state remains chronic, osteopenia results. The biochemical process underlying this state of calcium insufficiency is probably inappropriate level of 1,25-(OH)₂ vitamin D due to a reduction in its substrate 25-OHD (Francis RM et al. Eur J Clin Invest 1983; 13:391-6). The state of vitamin D insufficiency is most commonly found in the elderly. With age there is a decrease in serum 25-OH vitamin D due to decreased sunlight exposure and possibly to decreased skin synthesis. Furthermore, in the elderly the condition is exacerbated by a decrease in calcium intake and a paradoxical decrease in calcium absorption. The reduction in renal function with age giving rise to reduced renal 1,25-(OH)₂ vitamin D production

35

may be a contributing factor. There are a number of studies of the effects of vitamin D supplementation on bone loss in the elderly. Some are without calcium supplementation and others are with calcium supplementation. It appears from the studies that although vitamin D supplementation is necessary to reverse deficiency and insufficiency, it is even more important as far as the skeleton is concerned to provide calcium supplementation since the major skeletal defect is calcium deficiency. In literature based on clinical trials, recent findings suggest trends of need for higher doses of vitamin D for the elderly patients (Compston JE. BMJ 1998;317:1466-67). An open quasi-randomised study of annual injections of 150.000-300.000 IU of vitamin D (corresponding to approx. 400-800 IU/day) showed a significant reduction in overall fracture rate but not in the rate of hip fracture in treated patients (Heikinheimo RJ et al. Calcif Tissue Int 1992; 51:105-110).

As it appears from above, a combination of calcium and vitamin D is of interest. The recommended Daily Allowance (RDA) of calcium and vitamin D₃ are as follows (European Commission. Report on osteoporosis in the European Community. Action for prevention. Office for official Publications of the European Communities, Luxembourg 1998):

20	Group	Age (years)	Calcium (mg)*	Vitamin D ₃ (µg)
	Newborn	0-0.5	400	10-25
		0.5-1.0	360-400	10-25
	Children	1.0-3.0	400-600	10
25		4.0-7.0	450-600	0-10
		8.0-10	550-700	0-10
	Men	11-17	900-1000	0-10
		18-24	900-1000	0-15
30		25-65	700-800	0-10
		65+	700-800	10
	Women	11-17	900-1000	0-15
		18-24	900-1000	0-10
35		25-50	700-800	0-10
		51-65	800	0-10

23

	65+	700-800	10
	Pregnant	700-900	10
5	Lactating	1200	10

* RDA of calcium varies from country to country and is being re-evaluated in many countries.

- 10 Vitamin D is very sensitive towards humidity and is subject to degradation. Therefore, vitamin D is often administered in a protective matrix. Accordingly, when tablets are prepared containing a vitamin D it is of utmost importance that the compression forces applied during the tableting step do not decrease the protective effect of the matrix and thereby impair the stability of vitamin D. To this end, the combination of the various
- 15 ingredients in a granulate or tablet made according to the invention has proved to be very suitable in those cases where vitamin D also is incorporated into the composition as it is possible to employ a relatively low compression force during tableting and still achieve a tablet with suitable mechanical strength (crushing strength, friability etc.).
- 20 Accordingly, the compression step is performed at a compression force that is adjusted with respect to the diameter and the desired height of the tablet so that the compression force applied is at the most 50 kN, at the most about 40 kN, at the most about 30 kN or at the most about 25 kN such as at the most about 20 kN, when tablets having an oval shape of about 19 mm length and about 9.4 mm width and a resulting
- 25 height of about 5.5-8 mm are obtained. A person skilled in the art will know how to determine a suitable compression force if tablets are prepared with dimensions that deviate from the above.

As indicated above, a tablet containing vitamin D is contemplated to fulfil the following

30 requirements with respect to stability:

After storage in an open petri dish at 25 °C and 60% relative humidity (RH) for 1 week or more such as, e.g., for 2 weeks or more, for 3 weeks or more, for 4 weeks or more, for 1 month or more, for 2 months or more, or for 3 months or more, the content of D

35 vitamin in the tablet should at the most change 20% w/w such as, e.g. at the most

about 15% w/w, at the most about 10% w/w or at the most about 5% w/w during the storage period.

After storage e.g. in a closed container at 25 °C and 60 % RH the tablet it is stable with respect to the content of D vitamin for 6 months or more such as, e.g. for 8 months or more, for 10 months or more, for 1 year or more, for 1.5 years or more or for 2 years or more and/or it is stable towards storage in a closed container at 30 °C and 65 % RH for 2 months or more such as, e.g., for 4 months or more, for 6 months or more, for 1 year or more and/or it is stable towards storage in a closed container at 40 °C and 75 % RH for 1 month or more such as, e.g., for 2 months or more or for 3 months or more, i.e the content of D vitamin in the tablet changes at the most 20% w/w such as, e.g. at the most about 15% w/w, at the most about 10% w/w or at the most about 5% w/w during the storage period.

In a specific embodiment at least 50% w/w such as, e.g., at least 60% w/w at least about 70% w/w, at least about 75% w/w or at least about 80% w/w of the D vitamin is released within at the most about 2 hours such as, e.g., at the most about 1.5 hour, at the most about 1 hour, at the most about 45 min or at the most about 30 min. Furthermore, the dissolution time -measured as the time for 60% w/w of the D vitamin of the tablet to be released in a dissolution test according to USP - changes at the most 50% such as, e.g., at the most about 40%, at the most about 30%, at the most about 20%, at the most about 15%, at the most about 10% or at the most about 5% during a time period that starts after 5 days of storage and runs during the remaining storage period.

25

In a specific embodiment, the invention provides a tablet comprising

- i) a calcium-containing compound as an active substance,
- ii) a vitamin D, and
- iii) optionally one or more pharmaceutically acceptable excipients or actives.

30

More specifically, the tablet may comprise

- i) at least 200 mg of the calcium-containing compound (normal range 200-1500 mg),
- ii) at least 5 µg of vitamin D (normal range 5-100 µg - 1 µg = 40 IU), and
- iii) optionally one or more pharmaceutically acceptable excipients or actives.

35

In a specific embodiment, the invention provides a tablet comprising

- i) from about 50% to about 90% w/w of the calcium-containing compound,
 - ii) from about 0.00029% to about 0.0122% w/w of a vitamin D, and
 - iii) optionally one or more pharmaceutically acceptable excipients or actives.
- with the proviso that the total amount of ingredients corresponds to about 100% w/w.

5

In particular, the tablet may comprise

- i) from about 50% to about 90% w/w of the calcium-containing compound,
 - ii) from about 5 to about 40% w/w of a sweetening agent,
 - iii) from about 0.12% to about 4.9 % w/w of a vitamin D including a protective matrix,
 - iv) optionally one or more pharmaceutically acceptable excipients or actives.
- with the proviso that the total amount of ingredients corresponds to about 100% w/w.

10

In a specific embodiment the tablets have a shape and dimensions essentially as shown in Figure 4 herein. This shape is especially designed to easily break the tablet into two halves of essentially the same size, i.e. essentially containing the same amount of calcium. The breakage is provided by placing the tablet on a flat surface e.g. a table and then by use of e.g. two fingers pressing simultaneously on each end of the tablet. Due to the fact that the tablet is in contact with the table only in one point this is possible.

15

Preparation of a tablet according to the invention

In general, a tablet according to the invention can be prepared by any suitable process known to a person skilled in the art. The process may include wet granulation e.g. in a high shear mixer or in a fluid-bed apparatus or dry granulation e.g. roller compaction and then compressing the obtained powder into tablets or it may be a direct compression process without any granulation. A person skilled in the art will know how to employ the different techniques optionally with guidance from Remington's Pharmaceutical Sciences, 28 Ed.

20

Pharmaceutically acceptable excipients

In the present context, the term "pharmaceutically acceptable excipient" is intended to denote any material, which is inert in the sense that it substantially does not have any therapeutic and/or prophylactic effect per se. A pharmaceutically acceptable excipient may be added to the active drug substance with the purpose of making it possible to obtain a pharmaceutical composition, which has acceptable technical properties.

25

The calcium-containing compound is normally admixed with one or more pharmaceutically acceptable excipients before compression into tablets. Such excipients include those normally used in formulation of solid dosage forms such as, e.g. fillers, binders, disintegrants, lubricants, flavouring agents, colouring agents, including sweeteners, pH adjusting agents, buffering agents, stabilizing agents, etc. In the following are given examples of excipients suitable for use in a tablet according to the present invention.

Excipient	Concentration [% of formulation]
Sweetening agents	5 - 30, if present
Artificial sweeteners	0.05 - 0.3, if present
Flavours	0.1 - 3, if present
Disintegrating agents	0.5 - 5, if present
Glidant and lubricants	0.1 - 5, if present
Fillers/diluents/binders	0.1 - 15, if present
Film forming agents	0.1 - 5, if present
Film additives	0.05 - 5, if present

Sweetening agents:

Examples of suitable sweeteners include dextrose, erythritol, fructose, glycerin, glucose, inositol, isomalt, lactitol, lactose, maltitol, maltose, mannitol, sorbitol, sucrose, tagatose, trehalose, xylitol, etc.. Sorbitols e.g. Neosorb P100T, Sorbidex P166B0 and Sorbogem Fines Crystalline Sorbitol available from Roquette Freres, Cerestar and SPI Polyols Inc. respectively. Maltisorb P90 (maltitol) available from Roquette Freres, Xylitol CM50, Fructofin CM (fructose) and Lactitol CM50 available from Danisco Sweeteners, Isomalt ST-PF, Gaio Tagatose and Manitol available from Palatinit, Arla Foods and Roquette, Freres respectively. Sorbitol has a sweetening effect (compared to sucrose) of 0.55; maltitol that has a sweetening effect of ≤ 1 ; xylitol that has a sweetening effect of 1, isomalt that has a sweetening effect of < 0.5 , etc. The sweetening effect may be of value in connection with choosing the individual sweetening agents. Thus, if a decreased tablet weight and volume are desired, it is suitable to choose a sweetening agent having a high sweetening effect.

Artificial sweeteners

Acesulfam potassium, alitame, aspartame, cyclamic acid, cyclamate salt (e.g. calcium cyclamate, sodium cyclamate), neohesperidine dihydrochalcone, neohesperidine hydrochloride, saccharin, saccharin salt (e.g. ammonium saccharin, calcium saccharin, potassium saccharin, sodium saccharin), sucralose, taumatin and mixtures thereof.

5

Flavours

Aprocot, Lemon, Lemon/Lime, Lime, Orange, Mandarine, such as Aprocot 501.110 AP0551, Lemon 501.051 TP0551, Lemon 501.162 AP0551, Lemon/Lime 501.053 TP0551, Lime 501.054 TP0551, Orange 501.071 AP0551, Orange TP0551, Orange 501.434 P0551, Mandarine 501.AP0551, Lemon Durarome 501.282 TDI1091 available from Firmenich, Kerpen, Germany or Juicy Lemon Flavouring T3602 available from TasteTech, Bristol, England or Lemon Lime Flavour Permseal 11029-31, Lemon Flavour Permaseal 12028-31, Lemon Flavour Ultradseal 96918-71 Available from Givaudan Schweiz AG, Kempthal, Schweiz or Lemon Flavour Powder 605786, Lemon 15 Flavour Powder 605897 available from Frey + Lau GmbH, Henstedt-Ulzburg, Germany

Disintegrating agents

Alginic acid – alginates, carboxymethylcellulose calcium, carboxymethylcellulose sodium, crospovidone, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), 20 cellulose derivatives such as low-substituted hydroxypropylcellulose (e.g. LH 11, LH 20, LH 21, LH 22, LH 30, LH 31, LH 32 available from Shin-Etsu Chemical Co.) and microcrystalline cellulose, polacrilin potassium or sodium, polyacrylic acid, polycarbofil, polyethylene glycol, polyvinylacetate, polyvinylpyrrolidone (e.g. Polyvidon® CL, Polyvidon® CL-M, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL, Polyplasdone® XL-10); sodium carboxymethyl starch (e.g. Primogel® and Explotab®), sodium croscarmellose (i.e. cross-linked carboxymethylcellulose sodium salt; e.g. Ac-Di-Sol®), sodium starch glycolate, 25 starches (e.g. potato starch, maize starch, rice starch), pre-gelatinised starch.

Those skilled in the art will appreciate that it is desirable for compressible tablets to 30 disintegrate within 30 minutes, more desirable within 15min, most desirable within 5 min; therefore, the disintegrant used preferably results in the disintegration of the tablet within 30 minutes, more preferable within 15 min, most preferable within 5 min.

Effervescent agent (e.g. mixture of sodium hydrogen carbonate (carbonates, alkaline, 35 alkaline earth metals) and citric acid (tartaric acid, fumaric acid etc.)).

Glidants and lubricants

Glidants and lubricants may be incorporated such as stearic acid, metallic stearates, talc, waxes and glycerides with high melting temperatures, hydrogenated vegetable oils, colloidal silica, sodium stearyl fumarate, polyethyleneglycols and alkyl sulphates.

5

Suitable lubricants include talc, magnesium stearate, calcium stearate, stearic acid, hydrogenated vegetable oils and the like. Preferably, magnesium stearate is used.

Fillers/diluents/binders

- 10 Dextrins, maltodextrins (e.g. Lodex® 5 and Lodex® 10), dextrose, fructose, glucose, inositol, erythritol, isomalt, lactitol, lactose (e.g., spray-dried lactose, α -lactose, β -lactose, Tabletose®, various grades of Pharmatose®, Microtose or Fast-Floc®), maltitol, maltose, mannitol, sorbitol, sucrose, tagatose, trehalose, xylitol, low-substituted hydroxypropylcellulose (e.g. LH 11, LH 20, LH 21, LH 22, LH 30, LH 31, LH 15 32 available from Shin-Etsu Chemical Co.), microcrystalline cellulose (e.g., various grades of Avicel®, such as Avicel® PH101, Avicel® PH102 or Avicel® PH105, Eicema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tai® and Solka-Floc®), starches or modified starches (e.g. potato starch, maize starch, rice starch, pre-gelatinised starch), polyvinylpyrrolidone, polyvinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer, agar (e.g. sodium 20 alginate), calcium hydrogen phosphate, calcium phosphate (e.g. basic calcium phosphate, calcium hydrogen phosphate), calcium sulphate, carboxyalkylcellulose, dextrates, dibasic calcium phosphate, gelatine, gummi arabicum, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, magnesium carbonate, magnesium chloride, methylcellulose, polyethylene glycol, polyethylene oxide, polysaccharides e.g. dextran, 25 soy polysaccharide, sodium carbonate, sodium chloride, sodium phosphate.

Surfactants/enhancers

Surfactants may be employed such as

- 30 Non-ionic (e.g., polysorbate 20, polysorbate 21, polysorbate 40, polysorbate 60, polysorbate 61, polysorbate 65, polysorbate 80, polysorbate 81, polysorbate 85, polysorbate 120, sorbitan monoisostearate, sorbitan monolaurate, sorbitan monopalmitate, sorbitan monostearate, sorbitan monooleate, sorbitan sesquioleate, sorbitan trioleate, glyceryl monooleate and polyvinylalcohol),
35 anionic (e.g., docusate sodium and sodium lauryl sulphate)

cationic (e.g., benzalkonium chloride, benzethonium chloride and cetrimide)

Fatty acids, fatty alcohols and fatty esters, for example:

- 5 ethyl oleate, sodium oleate, lauric acid, methyl laurate, oleic acid, sodium caprate

- Diocetyl calcium sulfosuccinate, dioctyl potassium sulfosuccinate,
dodecyltrimethylammonium bromide, hexadecyltrimethylammonium bromide,
trimethyltetradecylammonium bromide, polyoxyethylene ethers (polyoxyethylene-9-
10 lauryl ether), sodium dodecyl sulphate, sodium dioctyl sulfosuccinate, sodium laurate,
sodium 5-methoxysalicylate, sodium salicylate;

bile salts, for example:

- sodium deoxycholate, deoxycholic acid, sodium cholate, cholic acid, sodium
15 glycocholate, sodium glycodeoxycholate, sodium taurocholate, sodium
taurodeoxycholate;

cytoadhesives, for example:

- lectins (e.g. Lycopersicon Esculentum Agglutinin, Wheat Germ Agglutinin, Urtica Dioica
20 Agglutinin).

- N-acylated amino acids (especially N-[8-(2-hydroxy-4-methoxy)benzoyl]amino caprylic
acid (4-MOAC), 4-[4-(2-hydroxybenzoyl)amino]butyric acid, sodium N-[8-(2-
hydroxybenzoyl)amino]-caprylate);

25

phospholipids, for example:

- hexadecylphosphocholine, dimyristoylphosphatidylglycerol, lysophosphatidylglycerol,
phosphatidylinositol, 1,2-di(2,4-octadecadienoyl)-sn-glycerol-3-phosphorylcholine and
phosphatidylcholines (e.g. didecanoyl-L-phosphatidylcholine,
30 dilauroylphosphatidylcholine, dipalmitoylphosphatidylcholine,
distearoylphosphatidylcholine), lysophosphatidylcholine is of particular interest;

cyclodextrins, for example:

- β -cyclodextrin, dimethyl- β -cyclodextrin, γ -cyclodextrin, hydroxypropyl β -cyclodextrin,
35 methyl cyclodextrin; especially dimethyl- β -cyclodextrin is of particular interest;

fusidic acid derivatives, for example:

sodium taurodihydrofusidate, sodium glycodihydrofusidate, sodium phosphate-dihydrofusidate; especially sodium taurodihydrofusidate is of particulare interest;

5 others:

sodium salts of e.g. glycyrrhizic acid, capric acid, alkanes (e.g. azacycloalkanes), amines and amides (e.g. N-methyl-pyrrolidone, Azone), amino acids and modified amino acids compounds (e.g. acetyl-L-cysteine), polyols (e.g. propyleneglycol, hydrogels), sulfoxides (e.g. dimethylsulfoxide), terpenes (e.g. carvone), ammonium glycyrrizinate, hyluronic acid, isopropyl myristate, n-lauryl-beta-D-maltopyranoside, saponins, DL-octanonylcarnitine chloride, palmitoyl-DL-carnitine chloride, DL-stearoylcarnitine chloride, acylcarnitines, ethylenediaminedihydro-chloride, phosphate-dihydrofusidate, sodium CAP); especially n-lauryl-beta-D-maltopyranoside is of particular interest, alpha 1000 peptide, peptide MW<1000 comprising at least 6 mol% of aspartatic- and glutamic Acid, decomposed royal jelly, prebiotica, butyrate, butyric acid, vitamin D₂, vitamin D₃, hydroxy-vitamin D₃, 1.25-dihydroxy-vitamin D₃, spirulina, proteoglycan, soyahydrolysate, lysin, lactic acid, di-fructose-anhydrid, vylitol Ca-(lactate), hydrolyzate of casein in particular a caseinoglycomacropeptide, negative ionization of CaCO₃, acetylsalicylic acid, vitamin K, creatin.

20

Film forming agents:

Hydrophilic film formers such as hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) (e.g. HPMC E5, HPMC E15), hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, polydextrose and maltodextrin, Sepifilm™ and Sepifilm™ LP available from Seppic S.A., Pharmacoat® available from Shin-Etsu Chemical Co.

25

Film additives

Acetylated monoglyceride, acetyltributyl, acetyltributyl citrate, acetyltriethyl citrate, benzyl benzoate, calcium stearate, castor oil, cetanol, chlorebutanol, colloidal silica dioxide, dibutyl phthalate, dibutyl sebacate, diethyl oxalate, diethyl malate, diethyl maleate, diethyl malonate, diethyl fumarate, diethyl phthalate, diethyl sebacate, diethyl succinate, dimethylphthalate, dioctyl phthalate, glycerin, glyceroltributyrate, glyceroltriacetate, glyceryl behanate, glyceryl monostearate, hydrogenated vegetable oil, lecithin, leucine, magnesium silicate, magnesium stearate, polyethylene glycol, propylene, glycol, polysorbate, silicone, stearic acid, talc, titanium dioxide, triacetin, tributyl citrate, triethyl citrate, zinc stearate, wax.

35

The invention is further illustrated in the following non-limiting examples.

Legends to figures

5 Figure 1 shows crushing strength stability of tablets based on wet granulation.

Figure 2 shows disintegration stability of tablets based on wet granulation.

Figure 3 shows a tablet design.

10

Figure 4 shows how to divide a tablet according to the design of figure 3.

Methods

15 **Sensory test:** ISO- 6564, Sensory analysis – Methodology – Flavour profile methods

ISO- 5495 Sensory Analysis - Methodology - Paired comparison test

20 ISO 8589 Sensory analysis – General guidance for the design of test rooms

ISO 8586 1 Sensory analysis – General guidance for the selection, training and monitoring of assessors

25

Crushing strength: According to Ph.Eur. 2.9.8

Friability: According to Ph.Eur. 2.9.7

30 **Disintegration time:** According to Ph.Eur. 2.9.1

Dissolution: According to Ph.Eur. 2.9.3

Examples

35 In the examples below, the following materials have been employed:

Scoralite 1 B mainstream	Scora Watrigant S.A., France	Calcium carbonate
Maltisorb P 90	Roquette Freres, Estrem, France	Maltitol
Xylitol CM 50	Danisco Sweeteners, Kotka, Finland	Xylitol
Kollidon 90	BASF AG, Ludwigshafen, Germany	Polyvinylpyrrolidone 90 (PVP 90)
Starch1500	Colorcon, Kent, England	Partially pre-gelatinised maize starch
Sweetmaster Ace, Acesulfam K	Brøste A/S, Lyngby, Denmark	Acesulfam potassium
Magnesium stearate	Peter Greven Netherland C.V	Magnesium stearate
Vitamin D ₃	Roche, Sisseln, Swiss	Vitamin D ₃ (colecalciferol) 100.000 IU/g
Sorbitol P 166BO	Cerestar, Mechelen, Belgium	Sorbitol 38µm
Neosorb P100T	Roquette Freres, Estrem, France	Sorbitol 100 µm
Microcrystalline Cellulose PH 101	Ming-Tai Chemical Co., Taiwan	Cellulose Microcrystalline
Aspartame	Ajinomoto	Aspartame
Hypromellose E15	Dow Chemical Co., Midland, Michigan	Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC 2910, USP XXI Suppl2)
Talc	Luzenac, Italy	Talc
Propylene glucol	Lyondell Chemie, France	Propylene glucol
Sepifilm LP 010	Seppic S.A., Paris, France	A powder mixture, only water needs to be added to obtain a ready to use film

Examples

Example 1

5 Impact of different production methods on the size of calcium carbonate tablets

This experiment was carried out in large production with a batch size of approx. 40.000 tablets. The experiment was performed in order to investigate whether the technique used for manufacturing granulate for the product had any impact on tablet dimensions especially the tablet height.

5

The techniques in question were:

- i) Wet massing in high shear mixer,
- ii) Fluid bed granulation, and
- 10 iii) Roller compaction.

Table 1. Composition

	Raw material	High shear mixer			Fluid bed	Roller compaction
		Batch 1 per 1000 tabl. [g]	Batch 2 per 1000 tabl. [g]	Batch 3 per 1000 tabl. [g]	Batch 4 per 1000 tabl. [g]	Batch 5 per 1000 tabl. [g]
I	Scoralite 1B Mainstream	1250.0	1250.0	1250.0	1250.0	1250.0
III	Vitamin D3	-	-	4.4	-	-
IV	Maltisorb P90	45.0	120.0	45.0	-	-
V	Xylitol CM 50	195.0	120.0	195.0	-	-
VI	Sorbidex P 166B0	-	-	-	-	385.5
VII	Neosorb P100T	-	-	-	390.0	-
VIII	Polyvinylpyrrolidone 90	6.0	5.0	6.0	36.4	-
IX	Starch 1500	54.0	54.0	54.0	-	-
X	Microcrystalline cellulose PH 101	-	-	-	-	75.0
XI	Acesulfam K	1.0	1.0	1.0	-	1.0
XII	Aspartame	-	-	-	1.0	-
XIII	Flavour Lemon Powder	7.0	7.0	7.0	-	7.5

XIV	Lemon flavour granulate	-	-	-	50.68	-
XV	Magnesium stearate	6.5	6.5	6.5	6.0	6.0
XVI	Purified water	65.5	65.5	65.5	73.0	-
	Tablet weight	1565.0	1564.0	1569.0	1734.08	1725.0

Manufacture of batch 1 – 3:

The granulating fluid is manufactured by dissolving VIII in X.

- 5 IV and V are passed through a suitable screen and mixed together with I in a 220 l high shear mixer for 1 min at impeller speed 110 rpm and chopper speed 1500 rpm.
- The powder mass is wetted with the granulation fluid at impeller speed 110 rpm and chopper speed 1500 rpm. Wet massing is continued for 5 min at impeller speed 220 rpm and chopper speed 1500 rpm. The wet massed powder is dried in a fluid bed until the absolute water content is below 0.5 %.

10

The rest of the excipients are admixed to the dried granulate.

Manufacture of batch 4:

The granulating fluid is manufactured by dissolving VIII in XVI.

- 15 VII is passed through a suitable screen and mixed with I in a Glatt fluid bed granulator. The powder mixture is granulated by spraying the granulating fluid on the powder bed, while the fluidizing process is ongoing.
- The remaining parts of the excipients XII, XIV and XV are admixed to granulate.

- 20 Manufacture of batch 5

IV and V or VI are passed through a suitable screen and mixed together with I or II in a 220 l high shear mixer for 1 min at impeller speed 110 rpm and chopper speed 1500 rpm.

The powder mixture is granulated using a roller compactor (Gerteis 3W-Polygran)

- 25 The roller compaction was based on a setup with knurled rollers and control. The key set up parameters are: Gap Width (GW), Force (F), Roller Speed (RS) and screen size.

Roller compaction conditions

GW, mm	3.5
F, kN/cm	12

RS, rpm	10
Screen size, mm	1.5

followed by admixing of the remaining excipients X, XI, XIII and XV.

For all the granulates from batch 1-5 tablets are compressed using a Fette 1090 and
5 capsule shaped punch design (9.4 x 18.9 mm)

Table 2. Adjusted tablet height for batch 1-5.

	Compression force [kN]	Adjusted Tablet height (tablet height/tablet weight) [mm/mg] * 10 ³	Tablet length [mm]
Batch 1	22.0	3.96	19.13
Batch 2	20.0	3.98	19.11
Batch 3	20.1	4.03	19.13
Batch 4	19.9	4.30	19.04
Batch 5	20.9	4.11	19.07

The results shows that the lowest tablet height is obtained by wet massing in high
10 shear mixer (batch 1-3), a larger tablet height is obtained by roller compaction (batch 5)
and the highest tablet is achieved by fluid bed granulation (batch 4).

Example 2

**Tablets with different coating materials – dispensed in dose dispensing
15 machines**

The objective of this experiment was to test tablets with different coatings in dose
dispensing machines.

Tablets manufactured according to batch 1, 2 and 3 in Example 5 were produced. The
20 tablets were coated with a hydroxypropylmethyl cellulose film or a Sepifilm LP 010
using a lab-size Combi-Coata (Niro) (top spray).

Table 3, Type of film applied.

	Hydroxypropylmethyl cellulose film 0.75 % weight gain	Sepi-film 5 % weight gain
--	---	------------------------------

Batch 1	X	
Batch 2	X	
Batch 3		X

Composition of hydroxypropylmethyl cellulose film

	Raw materials	% (w/w)
I	Hypromellose E15	2.5
II	Talc	1.5
III	Propylene glycol	0.5
IV	Purified water	95.5

5

Composition of Sepifilm LP 010

	Raw materials	% w/w
I	Sepifilm LP 010	12
II	Purified water	88

10 The coatings are applied to the tablets by standard parameters and the dimensions of the tablets are measured.

Tablet dimensions

	Tablet height [mm]	Tablet width [mm]	Tablet length [mm]
Batch 1 uncoated	6.0	9.5	19.1
Batch 1 coated	6.0	9.5	19.1
Batch 2 coated	6.0	9.5	19.1
Batch 3 coated	6.4	9.7	19.3

15 The tablets were tested in cassettes for two different dose-dispensing machines at Apoteket AB.

Cassettes YNS and BPM fitting a Tosho dose dispensing machine and an ATC cassette fitting a Baxter dose-dispensing machine were assembled and the tablets were tested.

- 5 All coated tablets were accepted for dose dispensing machines. Tablets from batch 1 uncoated were very dusty and therefore not ideal for this kind of equipment. The dust is avoided by applying a coating to the tablets.

Example 3

10 Testing of round tablets in dose dispensing machines

The objective of this experiment was to test a round tablet in dose dispensing machines.

- 15 A final granulate according to batch 4 in Example 1 was manufactured and compressed into tablets using 13.95 mm round tablet tooling.

Tablet dimensions

	Tablet diameter [mm]	Tablet height [mm]
Batch 4	14.02	7.98

- 20 The tablets were tested in cassettes for three different dose-dispensing machines at Apoteket AB.

The tablets were accepted for dose-dispensing machines. This was the case in spite of the max. recommended tablet dimensions for three different dose-dispensing machines:

Distributor	Tablet diameter [mm]	Tablet height [mm]
Tosho	14.0	9.4
Baxter	13.2	6.7
Hyupshin	14.0	7.0

25

The fact that tablets can be accepted for dose dispensing even though they exceed the limits recommended by the dose dispensing machine suppliers illustrates that a decision must be based on actual trials.

Example 4**Stability of calcium carbonate tablets**

- This experiment was performed in order to investigate stability of crushing strength and disintegration time of tablets in open petri dishes at the conditions of 25 °C / 60 % Relative Humidity. Tablets manufactured according to Example 1, batch 1 were compared to tablets manufactured in high shear mixer and containing sorbitol. Fluid bed based tablets were used as reference for the evaluation of crushing strength.
- 10 The manufacture of the high shear mixer based granulate containing sorbitol were done using the following design, composition and manufacture:

Design

	Batch 1	Batch 2	Batch 3	Batch 4
Granulation fluid Amount [gram]	385	385	307.5	307.5
Granulation time [min]	2	4	2	4
Sorbitol mean particle size [µm]	38	110	38	110

15

Table 4. Composition

	Raw materials	Amounts Gram
I	Calcium carbonate (Scoralite)	5352
II	Sorbitol, 38µm or 110 µm	1648
III	Povidone K 30	28.3
IV	Purified water, high or low amounts	307.5 / 385.0
V	Starch 1500	231.2
VI	Acesulfam Potassium	4.28
VII	Flavour Lemon	32.1
VIII	Magnesium stearate	25.7

Manufacture:

III is dissolved in IV:

- 5 II is screened through a sieve 250 μm and mixed with I in a Fielder lab scale high shear mixer (1 min mixing time). The dissolved III is added by atomization and granulation is carried out for 2 or 4 minutes.

- 10 The wet granulate is dried in a lab scale fluid bed using an inlet air temperature of approx. 60 °C. The granulate is dried to a maximum content of water less than 0,5 %
- 10 The rest of the excipient, V, VI and VIII are admixed and finally VIII is admixed. Tablet are compressed using a lab scale tablet press, Korsch PH 106, and capsule shaped punch design (9.4 x 18.9 mm)

- 15 The manufacture of the fluid bed based granulate was done according to Example 1 batch 4. Tablets were compressed using a Manesty B3B and a round 14 mm compound cup punch design.

- 20 The results of the investigation are shown in table 5 (for example 1 batch 1), in table 6 (for example 1 batch 4) and in figure 1 and 2 for tablets containing sorbitol according to table 4.

Table 5.

Stability of tablets according to Example 1, batch 1

Time [days]	Crushing strength [N]	Disintegration time [minutes]
0	163	7.0
7	87	8.9
30	102	17.5
60	92	15.9
90	86	18.1

25

Table 6. Stability of tablets according to example 1, batch 4

Time [days]	Crushing strength [N]
0	87

1	32
2	30
4	33
7	30
14	31

For both the use of maltitol/xylitol and sorbitol tablets based on high shear mixer granulation tablets that are stable in accordance with the invention can be produced. However, tablets based on fluid bed granulation do not fulfil the requirements of the invention.

5

Claims

1. A calcium-containing tablet suitable for dispensing via a dose-dispensing machine, the tablet comprising a regularly shaped calcium-containing compound as an active substance and a pharmaceutically acceptable sugar alcohol having a particle size
5 (D(v;0.5)) below about 150 μm , which tablet has a porosity below 20%.

2. A tablet according to claim 1, wherein the one or more calcium-containing compound is in the form of crystals having a specific surface area below 1.5 m^2/g such as, e.g. about 1.3 m^2/g or less, about 1.1 m^2/g or less, about 0.9 m^2/g or less or about 0.7 m^2/g
10 or less.

3. A tablet according to claim 1 or 2, wherein the concentration of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol is at least about 5% w/w such as, e.g., at least about 10% w/w, at least about 15% w/w, at least about 20% w/w, at least about 25% w/w or at
15 least about 30% w/w.

4. A tablet according to any of the preceding claims, wherein the pharmaceutically acceptable sugar alcohol employed has a mean particle size of at the most about 150 μm such as, e.g., at the most about 110 μm , at the most about 100 μm , at the most
20 about 90 μm , at the most about 80 μm , at the most about 70 μm , at the most about 60 μm , at the most about 50 μm such as, at the most about 40 μm , at the most about 20 μm such as, e.g., about 10 μm .

5. A tablet according to any of the preceding claims, wherein the pharmaceutically
25 acceptable sugar alcohol employed has a mean particle size in a range of from about 5 to about 150 μm such as, e.g., from about 5 to about 110 μm or from about 5 to about 80 μm .

6. A tablet according to any of the preceding claims, wherein the sugar alcohol is
30 sorbitol, isomalt, xylitol, maltitol, mannitol, inositol, lactitol or mixtures thereof.

7. A tablet according to any of the preceding claims, which has an acceptable taste and mouthfeel when tested by a professional/skilled sensory test panel of at least 6 test
35 persons.

8. A tablet according to any of the preceding claims, wherein the tablet is stable towards storage in a closed container at 25 °C and 60 % RH for 6 months or more such as, e.g. for 8 months or more, for 10 months or more, for 1 year or more, for 1.5 years or more, for 2 years or more or for 5 years or more.
- 5
9. A tablet according to any of the preceding claims, wherein the tablet is stable towards storage in a closed container at 30 °C and 65 % RH for 2 months or more such as, e.g., for 4 months or more, for 6 months or more, for 1 year or more.
- 10
10. A tablet according to any of the preceding claims, wherein the tablet is stable towards storage in a closed container at 40 °C and 75 % RH for 1 month or more such as, e.g., for 2 months or more, for 3 months or more or for 6 months or more.
11. A tablet according to any of the preceding claims, wherein the crushing strength of the tablets, when stored in open petri dishes at 25 °C and 60 % RH, is in a range of from about 40 to about 150 N such as, e.g., from about 50 to about 140 N, from about 60 to about 140 N or from about 70 to about 140 N.
- 15
12. A tablet according to any of the preceding claims, wherein the crushing strength of the tablets, when stored in open petri dishes at 25 °C and 60 % RH, at the most changes 50% such as, e.g., at the most about 40%, at the most about 30%, at the most about 20%, at the most about 15%, at the most about 10% or at the most about 5% during a time period that starts after 5 days of storage and runs during the remaining storage period.
- 20
13. A tablet according to any of the preceding claims, wherein the friability of the tablets is at the most about 5% such as, e.g., at the most about 4%, at the most about 3%, at the most about 2%, at the most about 1%, at the most about 0.5% or at the most about 0.1% during the storage period.
- 25
14. A tablet according to any of the preceding claims, wherein the friability of the tablets, when stored in open petri dishes at 25 °C and 60 % RH, at the most changes 50% such as, e.g., at the most about 40%, at the most about 30%, at the most about 20%, at the most about 15%, at the most about 10% or at the most about 5% during a time period that starts after 5 days of storage and runs during the remaining storage period.
- 30
- 35

15. A tablet according to any of the preceding claims, wherein the appearance of the tablet as determined by visual inspection does not significantly change during the storage period.
- 5 16. A tablet according to any of the preceding claims, wherein water sorption of the tablet is at the most about 5% at 25 °C and 60 % RH such as, e.g. at the most about 4%, at the most about 3%, at the most about 2%, at the most about 1%, at the most about 0.5% or at the most about 0.1%.
- 10 17. A tablet according to any of the preceding claims, wherein water sorption of the tablet at 25 °C and 60 % RH at the most changes 50% such as, e.g., at the most about 40%, at the most about 30%, at the most about 20%, at the most about 15%, at the most about 10% or at the most about 5% during the storage period.
- 15 18. A tablet according to any of the preceding claims, wherein the disintegration time – determined according to Ph. Eur. – is at the most about 30 min such as, e.g. at the most about 15 min.
- 20 19. A tablet according to any of the preceding claims, wherein the disintegration time at the most changes 50% such as, e.g., at the most about 40%, at the most about 30%, at the most about 20%, at the most about 15%, at the most about 10% or at the most about 5% during a time period that starts after 5 days of storage and runs during the remaining storage period.
- 25 20. A tablet according to any of the preceding claims, wherein at least 50% w/w such as, e.g., at least 60% w/w at least about 70% w/w, at least about 75% w/w or at least about 80% w/w of the calcium-containing compound is released within at the most about 2 hours such as, e.g., at the most about 1.5 hour, at the most about 1 hour, at
- 30 the most about 45 min or at the most about 30 min.
21. A tablet according to any of the preceding claims, wherein the dissolution time - measured as the time for 60% w/w of the calcium-containing compound to be released in a dissolution test according to USP - at the most changes 50% such as, e.g., at the
- 35 most about 40%, at the most about 30%, at the most about 20%, at the most about

15%, at the most about 10% or at the most about 5% during a time period that starts after 5 days of storage and runs during the remaining storage period.

22. A tablet according to any of the preceding claims, wherein the calcium-containing
5 compound is a calcium salt.

23. A tablet according to any of the preceding claims, wherein the calcium salt is calcium carbonate.

10 24. A tablet according to claim 23, wherein calcium carbonate has a shape and a mean particle size corresponding to that of Scoralite 1B or Merck 2064.

25. A tablet according to claim 24, wherein calcium carbonate is Scoralite 1B or Merck 2064.

15

26. A tablet according to any of the preceding claims comprising one or more second calcium-containing compounds selected from the group consisting of bisglycino calcium, calcium acetate, calcium carbonate, calcium chloride, calcium citrate, calcium citrate malate, calcium cornate, calcium fluoride, calcium glubionate, calcium
20 gluconate, calcium glycerophosphate, calcium hydrogen phosphate, calcium hydroxyapatite, calcium lactate, calcium lactobionate, calcium lactogluconate, calcium phosphate, calcium pidolate, calcium stearate and tricalcium phosphate.

27. A tablet according to any of the preceding claims, wherein the amount of the
25 calcium-containing compound corresponds to from about 100 to about 1000 mg Ca such as, e.g., from about 150 to about 800 mg, from about 200 to about 700 mg, from about 200 to about 600 mg or from about 200 to about 500 mg Ca.

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

35 29. A tablet according to any of the preceding claims containing from about 60% to about 95% w/w of the calcium-containing compound and from about 5% to about 40%

w/w of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol, provided that the sum does not exceed 100% w/w.

- 5 30. A tablet according to any of the preceding claims containing from about 60 to about 94% w/w such as, e.g., from about 65% to about 80% w/w of the calcium-containing compound, from about 5 to about 35% w/w such as, e.g., from about 15 to about 30% w/w of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol and from about 1 to about 15% w/w of one or more pharmaceutically acceptable excipients and/or active substances, provided that the sum of ingredients amounts to 100% w/w.
- 10 31. A tablet according to any of the preceding claims further comprising one or more pharmaceutically acceptable excipients or additives, or one or more therapeutically, prophylactically and/or diagnostically active substances.
- 15 32. A tablet according to any of the preceding claims further comprising vitamins or minerals such as vitamin D or a vitamin K or Magnesium.
- 20 33. A tablet according to claim 32, wherein the content of D vitamin in the tablet at the most changes 20% w/w such as, e.g. at the most about 15% w/w, at the most about 10% w/w or at the most about 5% w/w during the storage period.
- 25 34. A tablet according to claim 32 or 33, wherein at least 50% w/w such as, e.g., at least 60% w/w at least about 70% w/w, at least about 75% w/w or at least about 80% w/w of the D vitamin is released within at the most about 2 hours such as, e.g., at the most about 1.5 hour, at the most about 1 hour, at the most about 45 min or at the most about 30 min.
- 30 35. A tablet according to any of claims 32-34, wherein the dissolution time -measured as the time for 60% w/w of the D vitamin of the tablet to be released in a dissolution test according to USP - at the most changes 50% such as, e.g., at the most about 40%, at the most about 30%, at the most about 20%, at the most about 15%, at the most about 10% or at the most about 5% during a time period that starts after 5 days of storage and runs during the remaining storage period.

36. A tablet according to any of the preceding claims, wherein the tablet is coated with film-coating e.g. hydrophobic or hydrophilic polymers such as, e.g., hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) and hydroxypropylcellulose (HPC)
- 5 37. A tablet according to claim 36, wherein the coating is applied in an amount that corresponds to an increase in weight of the tablet of at the most about 2% w/w such as, e.g., at the most about 1.5% w/w, at the most about 1% w/w or in a range of from about 0.25% to 0.75% w/w based on the weight of the uncoated tablets.
- 10 38. A tablet according to any of the preceding claims in the form of a chewable, suckable and swallowable tablet.
39. A tablet according to claim 38, which has an acceptable taste with respect to sweetness, flavour and chalkiness when tested by a professional/skilled sensory test
15 panel of at least 6 persons.
40. A tablet according to claim 1, wherein the tablets have a shape and dimensions essentially as shown in Figure 4 herein, a height between 6 mm and 7.5 mm and a weight below 1750 mg for a content of elementary calcium of 500 mg.
20
41. A tablet according to any of the preceding claims further comprising a sweetener selected from the group consisting of dextrose, fructose, glycerin, glucose, isomalt, lactitol, lactose, maltitol, maltose, mannitol, sorbitol, sucrose, tagatose, trehalose, xylitol, alitame, aspartame, acesulfam potassium, cyclamic acid, cyclamate salt (e.g.
25 calcium cyclamate, sodium cyclamate), neohesperidine dihydrochalcone, thaumatin, saccharin, saccharin salt (e.g. ammonium saccharin, calcium saccharin, potassium saccharin, sodium saccharin), sucralose and mixtures thereof.
42. A cassette for dose-dispensing comprising a tablet as defined in any of claims 1-42.
30

1/4

Figure 1

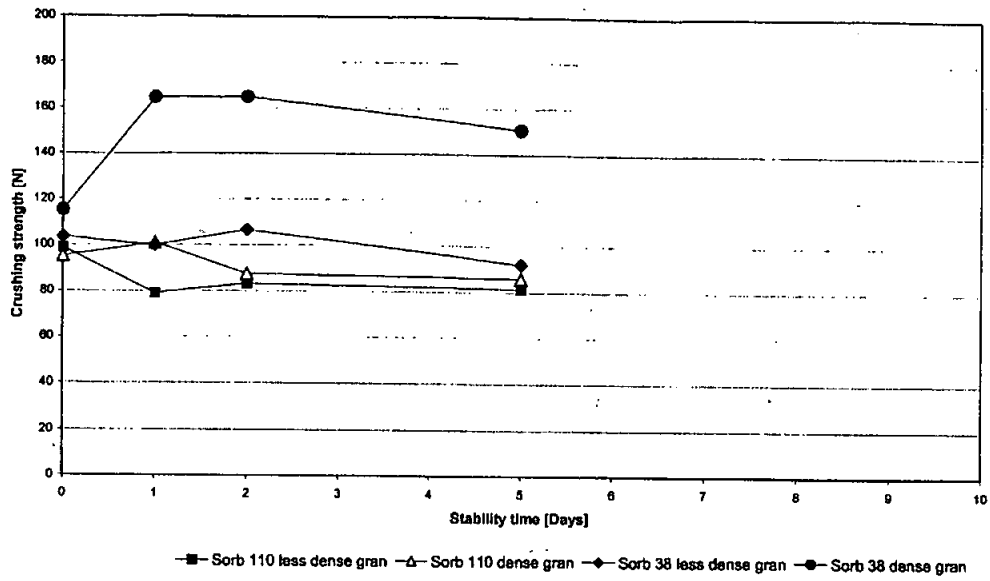


Fig. 1

2/4

Figure 2

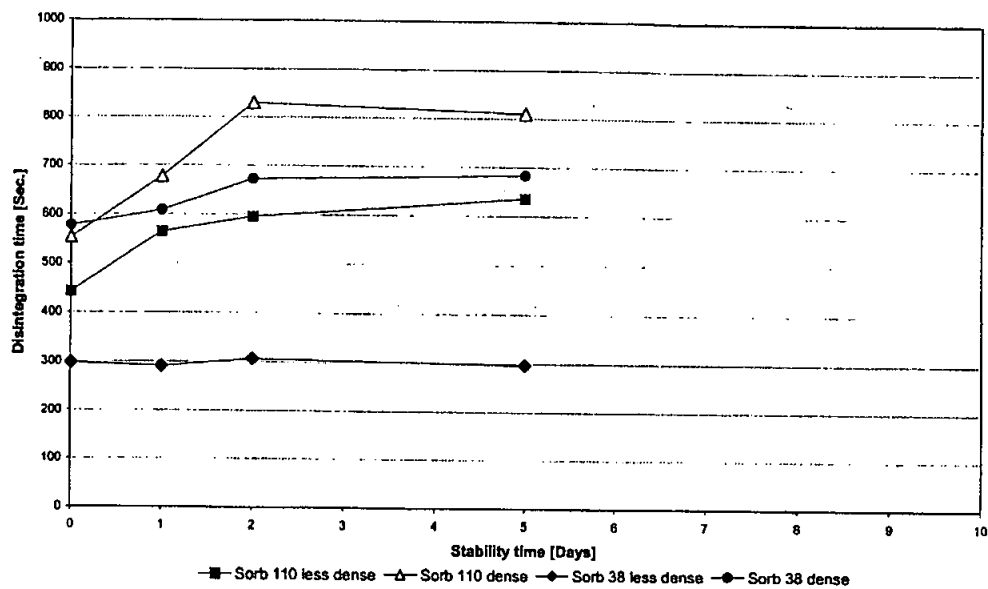


Fig. 2

3/4

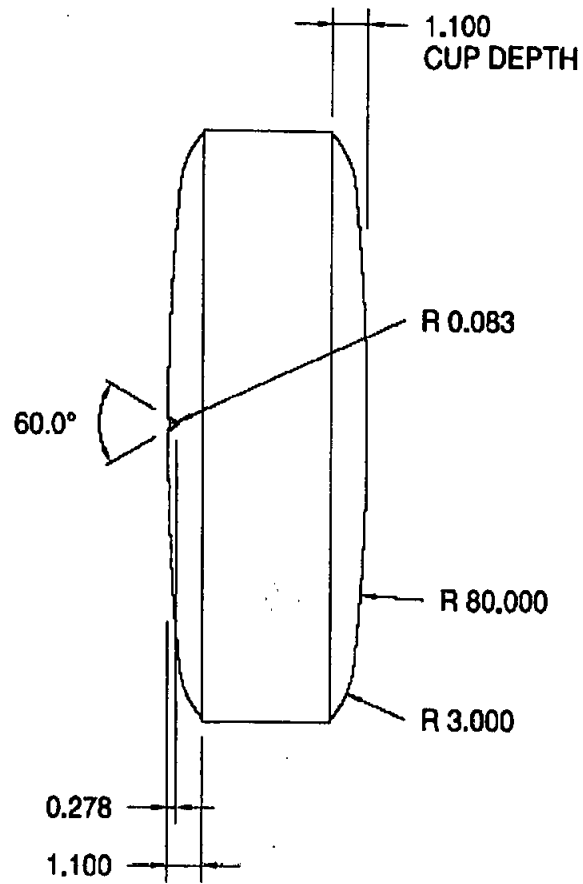


Fig. 3

4/4

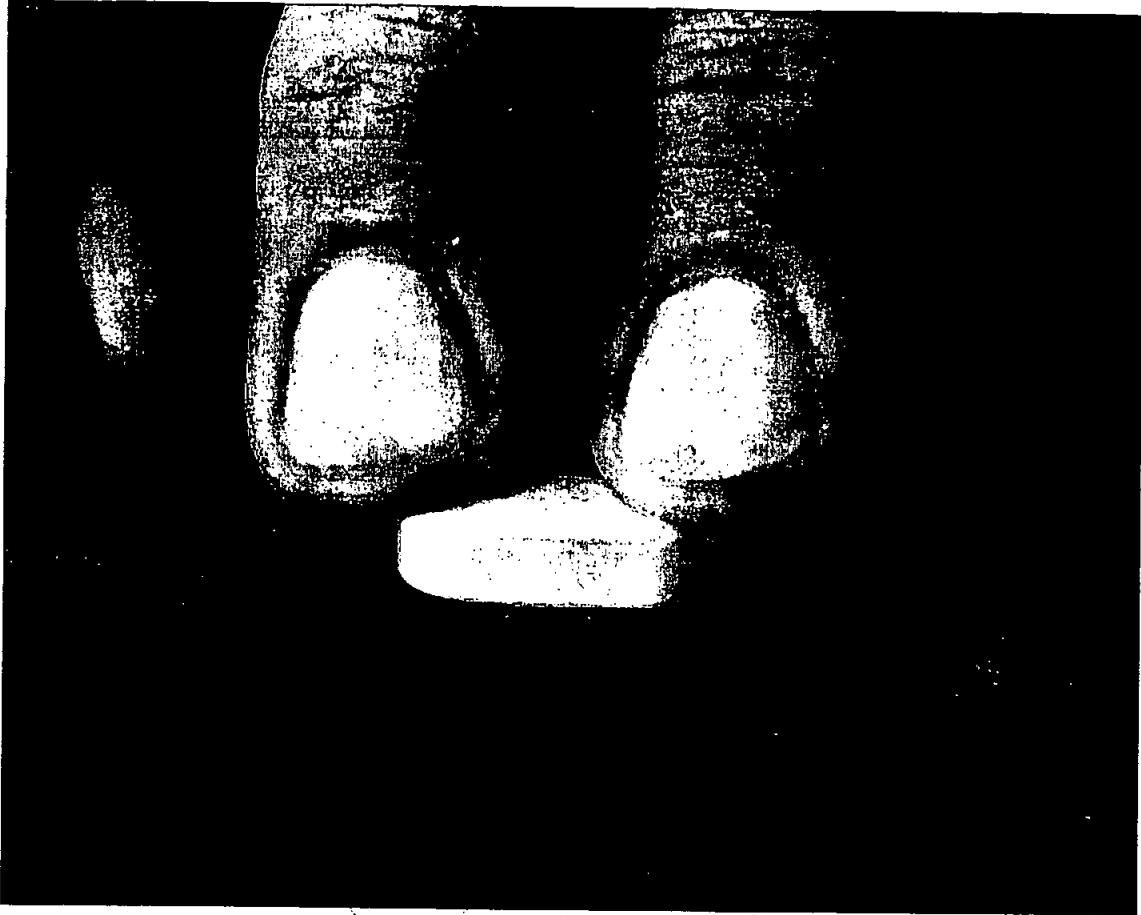


Fig. 4

122



US006716454B2

(12) **United States Patent**
Meignant et al.

(10) Patent No.: **US 6,716,454 B2**
(45) Date of Patent: **Apr. 6, 2004**

(54) **THERAPEUTIC COMBINATION OF VITAMIN AND CALCIUM IN UNITARY GALENIC TABLET FORM, A METHOD OF OBTAINING IT, AND THE USE THEREOF**

(75) Inventors: Catherine Meignant, Paris (FR); Eric Stenger, Villejuif (FR)

(73) Assignee: Laboratoire Innothera, Société Anonyme, Arcueil (FR)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 52 days.

(21) Appl. No.: 10/164,565

(22) Filed: Jun. 10, 2002

(65) **Prior Publication Data**

US 2002/0193355 A1 Dec. 19, 2002

Related U.S. Application Data

(63) Continuation of application No. 08/809,567, filed as application No. PCT/FR95/01053 on Aug. 4, 1995, now abandoned.

(30) **Foreign Application Priority Data**

Sep. 23, 1994 (FR) 94 11381

(51) Int. Cl.⁷ A61K 9/20; A61K 9/36; A61K 9/14; A61K 33/10; A61K 31/59

(52) U.S. Cl. 424/465; 424/479; 424/480; 424/488; 424/677; 424/687; 514/167

(58) Field of Search 514/167; 424/465; 424/479; 480; 488; 677; 678

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,903,297 A	9/1975	Robert	424/305
5,104,864 A *	4/1992	DeLuca et al.	514/167
5,158,944 A	10/1992	Makino et al.	514/167
5,443,850 A *	8/1995	Thys-Jacobs	424/682
5,502,224 A *	3/1996	Fugster et al.	552/653

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

EP	0 413 828	2/1991
EP	0 581 676 A2	2/1994
EP	0 785 769	7/1997
WO	92/19251	11/1992

OTHER PUBLICATIONS

Ivey, M.; "Nutritional Supplement Minera and Vitamin Products"; Handbook of Nonprescription Drugs; Fifth Edition; pp 134-162, 1977.*

Aloia et al.; Calcitriol in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis; Amer. J. Of Med., vol. 84 pp. 401-408 (1988).*

Garr et al., "Direct compression characteristics of xylitol", International Journal of Pharmaceutics, 64 (1990), p. 223-226.

Dills, Jr., "Sugar Alcohols as Bulk Sweeteners", Department of Chemistry, Southeastern Massachusetts University, North Dartmouth, Mass., Annu. Rev. Nutr., 9, 1989, 161-86.

Mosk, Med. Inst., 61, 1968, 128-32 (English Language Abstract).

Physicians' Desk Reference For Nonprescription Drugs, 1993, item "SO-CAL 500+D Tablets".

Physicians' Desk Reference For Nonprescription Drugs, 1992, item "DICAL-D Tablets-Wafers."

Physicians' Desk Reference For Nonprescription Drugs, 1993, item "CALTRATE 600 + Vitamin D".

Vidal 1994, item "Calciprat 750 mg" (translated in part).

OS-CAL 500+D, Physicians Desk Reference; 14 Edition; 1993.

DICAL-D Tablets; Physicians Desk Reference; 46 Edition, 1992.

CALCIPRAT 750; Vidal 1994.

Denoe et al.; Preparation de la Poudre a Comprimer; Pharmacie Galentique; Les Presses Universitaires de Liege; 1971; PP 34-59.

Extracts Physicians Desk Reference; 46 Edition; 1992.

Chapuy et al.; Vitamin D₃ and Calcium to Prevent Hip Fractures in Elderly Women; The New England Journal of Medicine; vol. 327, No. 23; pp. 1637-1642; 1992.

Supplementation with Vitamin D₃ and Calcium Prevents Hip Fractures in Elderly Women; Nutrition Reviews, vol. 51, No. 5 pp. 183-185; 1992.

Chapuy et al.; Effect of Calcium and Cholecalciferol Treatment for Three Years on Hip Fractures in Elderly Women; BMJ; vol. 308; 1994; pp. 1081-1082.

Hir; Abrégé de Pharmacie Galénique; 1974; Formes Pharmaceutiques; PP 204-209.

Denoe et al.; Pharmacie Galentique; Preparation de la Poudre a Comprimer; Les Presses Universitaires de Liege; 1971 pp. 34-59.

Meunier et al.; Biochemical Response to Combined Vitamin D₃ and Calcium Supplementation in Elderly People with Vitamin D Insufficiency; Ninth Workshop on Vitamin D; Orlando, FL; 1994.

Riggs et al.; The Prevention and Treatment of Osteoporosis; The New England Journal of Medicine; 1992; vol. 327, No. 9; PP 620-627.

(List continued on next page.)

Primary Examiner—Theodore J Criares

(74) Attorney, Agent, or Firm—Jacobson Holman PLLC

(57) **ABSTRACT**

The therapeutic combination comprises as its associated active ingredients calcium in elemental form and at least one vitamin D. It also contains at least one dry and moist binder combined in synergistic quantity with at least one diluant, at least one binder, and at least one lubricant, at least one of said diluant and said binder being a sweetening agent. Advantageously, the ratio of calcium in elemental form to vitamin D, expressed in mg of elemental Ca per IU of vitamin D lies in the range 1 to 1.5, and preferably in the range 1.2 to 1.3.

15 Claims, No Drawings

OTHER PUBLICATIONS

Budden; Osteoporosis in Geriatrics; Can Pharm J; PP 276-278; 1985.

Chapuy et al.; Effect of Calcium and Cholecalciferol Treatment For Three Years on Hip Fractures in Elderly Women; BMJ; vol. 308 1994; PP 1081-1082.

Handbook of Sweeteners; Blackie and Son., LTD.; 1991.

Ullmanns Encyklopädie der Technischen Chemie; PP 156; 1979 Verlag Chemie.

Müller; Gutachterliche Stellungnahme Zur Patentanmeldung PCT/TR 95/01053; Pharmazeutisches Institut.

Müller; Prise de Position D'Expert Relative a la Demande de Brevet PCT/TR 95/01053; Traduit de L'Allemand; Institut Pharmaceutique.

Grundstoffe und Verfahren der Arzneibereitung; Ferdinand Enke Verlag Stuttgart; 1960; PP 116.

The Theory and Practice of Industrial Pharmacy; Second Edition; Lea & Febiger; 1976; PP 339-340.

Pharmaceutical Dosage Forms; vol. 1; Marcel Dekker, Inc. 1980; PP 289-337.

Pharmaceutical Sciences; 1990; Mack Publishing Company; PP 1634-1638.

* cited by examiner

THERAPEUTIC COMBINATION OF VITAMIN AND CALCIUM IN UNITARY GALENIC TABLET FORM, A METHOD OF OBTAINING IT, AND THE USE THEREOF

This application is a continuation of U.S. application Ser. No. 08/809,567, filed Jun. 19, 1997, now abandoned, which is a 371 of PCT/FR95/01053, filed Aug. 4, 1995.

The present invention relates to a novel therapeutic combination of vitamin and calcium, to a method of obtaining it, and to the use thereof.

Numerous combinations of vitamin and calcium are known for treating various diseases.

The therapeutic effects associated with simultaneous administration of calcium and of vitamin D are well known, as described, for example, in articles by Marie C. Chapuy et al. "Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women", *British Medical Journal*, 308, pp. 1081-1082 (Apr. 23, 1994); Marie C. Chapuy et al. "Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women", *New England Journal of Medicine*, 327, pp. 1637-1642 (Dec. 3, 1992); and in the article entitled "Supplementation with vitamin D3 and calcium prevents hip fractures in elderly women", *Nutrition Reviews*, Vol. 51, 6, pp. 183-185.

Those articles also show up the variability of the therapeutic effects of the combination as a function of calcium dosage and of vitamin D dosage, with an optimum daily dose lying around 1000 mg to 1200 mg of elemental calcium and 800 IU of vitamin D3 for the purpose of preventing and treating osteoporosis.

Calcium and vitamin D are generally administered to the patient simultaneously, but in distinct forms, e.g. tablets of a calcium salt and drops of vitamin D.

Both vitamin D and the salts of calcium that are acceptable from the pharmacological point of view present characteristics that are highly specific from the galenic point of view (see in particular EP-A-0 413 828 which relates to a stabilized preparation of vitamin D3 for potentializing the stability of the active ingredient), which leads to them being packaged in separate forms.

However that makes it difficult to ensure that absolute and relative dosages of calcium and of vitamin D are complied with, and thus that the treatment is carried out correctly, particularly if it takes place over a long period.

Proposals have already been made to associate calcium and vitamin D in the same form, e.g. in WO-A-94 06435 (a gynecological treatment method using, in particular, a combination of vitamin D and calcium), in WO-A-92 19251 (a combination of vitamin D with calcium for treating osteoporosis, in particular in drinkable form), in EP-A-0 197 514 (a pharmaceutical composition comprising a parathyroid hormone or a physiologically active fragment thereof in combination with hydroxylated vitamin D or a non-toxic calcium salt for increasing bone mass), or indeed in DE-A-42 12 122 (a low calorie element based on proteins, a calcium salt, and vitamin D).

However, in those known forms, the proportions of calcium and of vitamin D are generally rather far from the desirable optimal proportions as indicated in particular in the above-specified literature.

Those known forms also often correspond more to vitamin and calcium supplements (food supplements or "OTC" specialties sold without medical prescription) than to real pharmaceutical specialties for therapeutic purposes intended to prevent or treat diseases such as osteoporosis with precise dosage.

At present there exists a need to be able to dispose of an combination of vitamin and of calcium including in a single form an optimal relative dose of calcium and of vitamin D, most particularly for preventing and treating osteoporosis.

However, because of the nature of the available calcium salts that are acceptable from the pharmaceutical point of view, it is relatively difficult to associate calcium in elemental form with vitamin D in certain specific dosages. This is particularly true if it is desired to obtain tablets by a direct compression manufacturing method. The constraints on the active ingredients, in particular the calcium in elemental form and the form of the vitamin D, then prevent direct implementation.

The present invention solves the above-mentioned problems by proposing a therapeutic combination of vitamin and calcium in unitary galenic tablet form, comprising as associated active ingredients, at least one vitamin D and calcium in elemental form, the combination being characterized in that it further includes at least one dry and moist binder combined in synergistic quantity with at least one diluant, at least one binder, and at least one lubricant, at least one of said diluant and said binder being a sweetening agent.

The present invention also provides a method of obtaining a therapeutic combination of vitamin and calcium in unitary galenic tablet form comprising as associated active ingredients calcium in elemental form and at least one vitamin D, the method being characterized in that it consists:

- a) in granulating the calcium in elemental form with a dry and moist binder;
- b) premixing the vitamin D with a sweetening binder in a separate step;
- c) mixing in another separate step a sweetening diluant, an additional sweetening binder, and flavoring with the products of steps a) and b), while also adding a lubricant; and
- d) optionally compressing the mixture in a rotary press.

The invention also relates to the use of the novel therapeutic combination of vitamin and calcium for treating osteoporosis.

The invention also relates to the following characteristics:

the ratio of calcium in elemental form to vitamin D, expressed in mg of elemental Ca per IU of vitamin D, lies in the range 1 to 1.5, and preferably in the range 1.2 to 1.3;

the calcium in elemental form comes from a calcium salt selected from calcium carbonate, calcium pidolate, calcium lactate, calcium citrate, calcium gluconate, calcium chloride, calcium glucoheptonate, calcium glycerophosphate, and calcium phosphate;

the vitamin D is selected from vitamin D2 or ergocalciferol, vitamin D3 or cholecalciferol, or a mixture thereof;

the tablet belongs to the group comprising tablets for biting, cleavable tablets, chewable tablets, dispersible tablets, and tablets for a drinkable suspension;

at least one of said diluant and said sweetening binder is a flavoring agent suitable for improving the taste characteristics of the combination, advantageously a polyol, in particular selected from mannitol, sorbitol, xylitol, and maltitol;

the dry and moist binder is selected from a cellulose, maltodextrin, and polyvinylpyrrolidone;

the lubricant is selected from magnesium stearate, steric acid, hydrogenated castor oil, hydrogenated cotton oil, and glycerol behenate;

the combination also includes a flavoring agent and/or an acidifying agent and/or an additional sweetening agent selected from sodium saccharinate, sodium cyclamate, and aspartame; and

the combination of vitamin and calcium complies with the following general formula:

Calcium (carbonate)	1250 mg
(Corresponding to elemental calcium)	500 mg)
Cholecalciferol	4 mg*
Xylitol	661 mg
Sorbitol	500 mg
Polyvinylpyrrolidone	45 mg
Flavoring (lemon, orange, etc.)	20 mg
Magnesium stearate	20 mg
(* Vitamin D3 dosed at 100,000 IU/g)	
Said formula corresponding to a finished tablet weighing	2500 mg

Various characteristics and advantages of the present invention appear from an example below.

In this example, the combination of the invention is in the form of a tablet for biting having the following formula (for a final tablet weighing 2500 mg):

Calcium (carbonate)	1250 mg
(Corresponding to elemental calcium)	500 mg)
Cholecalciferol	4 mg*
Xylitol	661 mg
Sorbitol	500 mg
Polyvinylpyrrolidone	45 mg
Flavoring (lemon, orange, etc.)	20 mg
Magnesium stearate	20 mg
(* Vitamin D3 dosed at 100,000 IU/g)	

The calcium carbonate is of the SCORALITE 1B® type from SCORA; it is in the form of a white powder of very fine grains having a mean diameter of about 12 micrometers, and high density ($d=1.3 \text{ g/cm}^3$ approx.) that flows poorly and that is relatively unsuitable for being compressed.

The vitamin D is cholecalciferol (type 100 CWS®, from ROCHE); it is in the form of a granular powder having a mean diameter of 200 micrometers approx., it is yellowy in color, and dosed at 100,000 IU per gram.

The presence of DL- α -tocopherol (about 0.2% w/w of vitamin E) gives a high degree of stability thereto and prevents it from oxidizing.

The sweetening and diluting agent used in the invention is preferably xylitol of the XYLITAB 300® type from FINNSUGAR. Such xylitol is a sweet-tasting polyol (equivalent to that of sucrose, giving an agreeable sensation of freshness in the mouth, it is not a carcinogen and provides very few calories (2.4 Kcal/g as compared with 4 Kcal/g for sucrose). The agreeable sensation ensures that the treatment is better complied with by the patient. The xylitol used has compressibility properties that are better than those of standard xylitol.

The tablet is in the form of a white crystalline granular powder having a mean diameter of 250 micrometers.

The sweetening agent and binder used in the present invention is, in particular, sorbitol (of the NEOSORB P 60 W® type, from ROQUETTE). This polyol is in the form of a white granular powder having a mean diameter of 200 micrometers and it possesses excellent binding and compression properties. Sorbitol has a sweet flavor (70% that of sucrose), it is not a carcinogen, and it provides few calories (2.4 Kcal/g).

The binder of the present invention is preferably polyvinylpyrrolidone (of the KOLLIDON K 30® type, from BASF); it is in the form of a granular whitish powder and possesses very great binding properties in moist grains. The value of the constant K characterizes soluble polyvinylpyrrolidones and depends on their relative solubility.

The flavoring agent is in particular lemon flavoring (SBI); it is in the form of a fine yellowy powder made up of essential oils atomized on maltodextrin. Numerous tests performed in implementing the present invention and comparing different flavorings have shown that lemon flavoring is entirely suitable for masking the chalky taste of calcium carbonate and that it associates agreeably with the sensation of freshness provided by the xylitol.

The lubricant is generally a magnesium stearate in the form of a whitish fine powder serving to avoid the phenomenon whereby the matrices of the tablet-making presses jam when the vitamin and calcium combination of the present invention is provided in tablet form.

The quantity of elemental calcium per dose is preferably 500 mg, which corresponds to 1250 mg of calcium carbonate.

The quantity of cholecalciferol per dose is 4 mg, which corresponds to 400 IU of vitamin D3 at 100,000 IU/g. In practice, the quantity of cholecalciferol per tablet depends on the dosage of the raw material used.

These doses correspond in particular to optimum dosage as given in the above-mentioned publications both with respect to absolute value (daily doses of calcium and of vitamin D3, respectively) and to relative doses (ratio of calcium to vitamin of about 1.25 mg of elemental Ca per IU of vitamin D).

Numerous tests on formulations of this example have enabled the quantities of the various excipients to be optimized.

In order to obtain a tablet for biting that has the most agreeable taste possible, the contribution of dry binder and of moist medium combined in synergistic quantity with at least the sweetening diluant, at least the sweetening binder, and at least the lubricant, must be considerable. For a tablet, that means its weight will generally be 2500 mg.

In certain implementations of the present invention, the quantity of xylitol used is about 661 mg, corresponding to the quantity that needs to be incorporated in order to obtain best masking of the calcium carbonate taste without simultaneously reducing the compressibility of the mixture, given that the compression properties of xylitol are average.

The sorbitol is used at about 500 mg since that is the quantity which needs to be incorporated in order to obtain good reproducibility of the breaking strength range, a parameter which is critical for tablets that are to be bitten. A higher quantity, to the detriment of xylitol, would reduce the taste quality of the tablet.

The polyvinylpyrrolidone is used at a rate of about 45 mg during moist granulation of the calcium carbonate, a portion (20 mg) being mixed dry with the calcium carbonate while the remainder (25 mg) is used in a solution at 10% in cold demineralized water. A polyvinylpyrrolidone content of less than 40 mg leads to the grains of calcium carbonate being excessively friable. A greater quantity does not give rise to any real benefit.

The quantity of lemon flavoring is about 20 mg, with that being the quantity required to impart satisfactory flavor to the tablet. Small variations in this quantity ($\pm 3 \text{ mg}$) give rise to practically no change in the final taste.

The quantity of magnesium stearate is about 20 mg. That is the quantity required for obtaining satisfactory lubrication

5

during compression. A smaller quantity, about 15 mg, would give rise to a jamming phenomenon, whereas a larger quantity, 25 mg, would tend to reduce the hardness of the tablet and would run the risk of changing its taste.

The physical characteristics of the elements making up the combination of vitamin and calcium of the present invention are described below.

Calcium carbonate has zero flow and its apparent density (g/cm^3) is about 1.28 to 1.35 for a residual moisture content of 0.1%. The cholecalciferol D3 vitamin in the form of a concentrate in powder form has a flow of 6 seconds for 100 g of powder, an apparent density of $0.73 \text{ g}/\text{cm}^3$, a residual moisture content of 6.4%, and a dosage in IU/g of 100,000.

The xylitol has zero flow, and apparent density of about $0.68 \text{ g}/\text{cm}^3$ to $0.69 \text{ g}/\text{cm}^3$, and residual moisture content of 0.2% to 0.3%.

Sorbitol has flows in the range 4 to 5 seconds for 100 g of powder, an apparent density of $0.71 \text{ g}/\text{cm}^3$ to $0.73 \text{ g}/\text{cm}^3$, and a residual moisture content of 0.5% to 0.8%.

The preferred steps in implementing the method of obtaining the combination of vitamin and calcium of the present invention are described below.

Initially, moist granulation of the calcium carbonate is performed.

In this implementation, the calcium carbonate and the polyvinylpyrrolidone are sifted through a vibrating sifter provided with a screen having an appropriate mesh size; these powders are put into a mixer and they are mixed together for a short time at an appropriate speed. Polyvinylpyrrolidone solution is added in successive stages. Granulation is performed until a moist mass is obtained making it possible to perform a following precalibration step.

Precalibration is performed on a granulator provided with a screen having an appropriate mesh size.

The resulting product is dried on a fluidized air bed and is allowed to cool.

The loss of weight on drying is determined and calibration on a screen of appropriate mesh size is performed.

In parallel, vitamin D3 is premixed, and after sifting, it is mixed with sorbitol in a mixer for an appropriate length of time at a suitable speed of rotation. Thereafter, the other ingredients are mixed in, sifting the xylitol, the sorbitol, and the flavoring over a vibrating sifter fitted with a screen having an appropriate mesh size. These three ingredients are mixed with the premixture of vitamin D3 and sorbitol in a mixer at an appropriate speed. Thereafter, the granulated calcium carbonate is inserted and mixing is continued for the required length of time at the appropriate speed.

The magnesium stearate is sifted on a vibrating sifter provided with a screen having an appropriate mesh size, and then the entire mixture is mixed in a mixer.

The above mixture is then compressed in a press while regularly monitoring weight uniformity and breaking strength. The times required for mixing, the speeds of rotation, and the mesh sizes of the sifters are conventional and are well known to the person skilled in the art.

Thus, the present invention makes it possible to obtain a combination of vitamin and calcium containing 500 mg of elemental calcium and 4 mg of vitamin D3 per dose, which combination is specifically in the form of a tablet for biting that is of agreeable taste and of a hardness matched to the patients.

More particularly, by way of non-limiting example, doses will generally be used in the following ranges: calcium in

6

elemental form about 500 mg to about 1500 mg; vitamin D or a mixture of vitamins D, about 3.5 mg to about 12 mg. Such a combination of vitamin and calcium, in particular in tablet form, contains neither sugar nor sodium.

However other galenic forms are possible.

It is thus possible to provide a cleavable tablet (for swallowing) having the following formula for a 1.60 g tablet:

Calcium carbonate	1.250 g
Vitamin D3	0.004 g
Microcrystalline cellulose	0.236 g
Polyvinylpyrrolidone	0.040 g
Magnesium stearate	0.020 g

In general, to implement tablets of a type for chewing, calcium carbonate is used. Other salts such as calcium triphosphate could be used, but they are less well absorbed by the body, which means that the quantities would need to be adapted accordingly (for a given quantity of absorbed elemental calcium, it is necessary to use about 1.2 g of calcium triphosphate for 1 g of calcium carbonate).

What is claimed is:

1. A therapeutic combination of vitamin and calcium comprising, in unitary galenic form of a tablet for biting, and in the absence of sodium and sugar,

a) as combined active ingredients, calcium and at least one vitamin D, and

b) at least one first binder, which first binder is dry and moist, combined in effective quantity with at least one diluant, at least one second binder, and at least one lubricant at a weight ratio based on elemental calcium of at least 0.08, wherein at least one of said diluant and said second binder is a polyol sweetening agent, and wherein the calcium and vitamin D are present at a ratio, based on mg of elemental Ca per IU of vitamin D, of 1-1.5.

2. A combination according to claim 1, wherein said ratio of calcium to vitamin D is 1.2-1.3.

3. A combination according to claim 1, wherein said second binder is a polyol sweetening agent.

4. A combination according to claim 3, wherein said second binder is selected from the group consisting of mannitol, sorbitol, xylitol, and maltitol.

5. A combination according to claim 1, wherein the calcium is present as a calcium salt selected from the group consisting of calcium carbonate, calcium pidolate, calcium lactate, calcium citrate, calcium gluconate, calcium chloride, calcium glucoheptonate, calcium glycerophosphate, and calcium phosphate.

6. A combination according to claim 1, wherein the vitamin D is selected from the group consisting of ergocalciferol, cholecalciferol, and a mixture thereof.

7. A combination according to claim 1, wherein said first binder is selected from the group consisting of a cellulose, maltodextrin, and polyvinylpyrrolidone.

8. A combination according to claim 1, wherein said lubricant is selected from the group consisting of magnesium stearate, stearic acid, hydrogenated castor oil, hydrogenated cotton oil, and glycerol behenate.

9. A combination according to claim 1, further comprising a flavoring agent.

10. A combination according to claim 1, further comprising an acidifying agent.

7

11. A combination according to claim 1, further comprising a sweetening agent selected from the group consisting of sodium saccharinate, sodium cyclamate, and aspartam.

12. A combination according to claim 1, consisting of:

calcium carbonate	1250 mg,
corresponding to 500 mg elemental calcium;	
cholecalciferol dosed at 100,000 IU/g	4 mg;
xylitol	661 mg;
sorbitol	500 mg;
polyvinylpyrrolidone	45 mg;
flavoring	20 mg; and
magnesium stearate	20 mg;
corresponding to a finished tablet weighing	2500 mg.

13. A method of obtaining a therapeutic combination of vitamin and calcium in a unitary galenic tablet for biting, said tablet comprising as associated active ingredients calcium and at least one vitamin D, comprising the steps of:

- a) granulating a calcium salt with a dry and moist binder, effecting a granulate;
- b) mixing the vitamin D with a sweetening binder, effecting a mix;

8

c) mixing a sweetening diluant, a second sweetening binder, a lubricant, and flavoring with the granulate and the mix, effecting a mixture; and

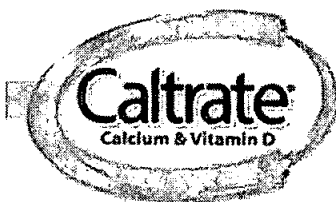
d) compressing the mixture into the tablet in a rotary press.

14. A method of treating osteoporosis comprising administering to a patient an effective amount of the therapeutic combination according to claim 1.

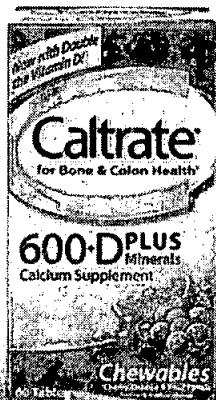
15. A therapeutic combination of vitamin and calcium in unitary galenic tablet form consisting of:

calcium carbonate	1250 mg,
corresponding to 500 mg elemental calcium;	
cholecalciferol dosed at 100,000 IU/g	4 mg;
xylitol	661 mg;
sorbitol	500 mg;
polyvinylpyrrolidone	45 mg;
flavoring	20 mg; and
magnesium stearate	20 mg;
corresponding to a finished tablet weighing	2500 mg.

* * * * *


[Caltrate® Products](#)
[Knowledge Center](#)
[FAQ](#)
[Purchase Caltrate®](#)

Caltrate® Product Information

[Back to Products](#)


Caltrate® 600+D PLUS Minerals Chewables

Caltrate® 600+D PLUS Minerals Chewables come in three great-tasting fruit flavors - cherry, orange and fruit punch. It contains 600 mg calcium plus 400 IU of vitamin D per tablet. Just two tablets a day provides the total recommended daily amount of calcium, with advanced levels of vitamin D to help optimize calcium absorption.*

Each tablet also contains five fortifying minerals important for healthy bone formation:*

Magnesium - helps maintain strong bones*

Zinc, Copper, Manganese - for skeletal development*

Boron - helps the body utilize calcium*

[Product Labeling](#)

Save \$1

on any Caltrate® product.

Print your coupon now



Calcium U

Bone up on Calcium & test your knowledge

[Test Your Cal IQ](#)

Send some TLC to all the women in your life.

[Click here](#)



Calcium Checkup

Getting enough Calcium?

[Find out here](#)



*These statements have not been evaluated by the Food and Drug Administration. These products are not intended to diagnose, treat, cure, or prevent any disease.

† Compared to original formula.

© 2010 Wyeth | [Privacy](#) | [Terms & Conditions](#) | [Global Privacy Principles](#) | [Special Offers](#) | [Site Map](#) | [Contact Us](#)
This site is intended for residents of the [United States](#).

Wyeth

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora:
Dilia María Rodríguez D'Aleman
Apoderada

Oficio N°:
11612

ASUNTO:

Radicación PCT N°	08-83008
Trámite	011
Evento	379
Actuación	440
Folios	011

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por el doctor Darío Cárdenas Navas, en su calidad de apoderado de Colombina S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C).

10 SET. 2010

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, _____.

202021

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 08-83008

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **612** DE

FECHA **29 DE ENERO DE 2010** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **03 DE MAYO DE 2010**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI X

NO