

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

00-48944

54. TITULO Una nueva composicion Farmacéutica
"a la vez con levodopa y carbidoa".

NUEVO TITULO : NUEVA COMPOSICION FARMACEUTICA CON ENTACAPO
LEVODOPA Y CARBIDOPA.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL AGIK³¹/195

71. SOLICITANTE Orion Corporation

DOMICILIO Espoo, Finlandia

74. APODERADO Leticia Maria Rodriguez d'Alenman

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. junio 29, 2000

207037

REPUBLICA DE COLOMBIA

SIC SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



00 48944

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00048944 00000000 Folios: 37
Fecha (AMD): 2000-06-29 16:47:21
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombre y Apellidos o Razón Social

ORION CORPORATION

Nº de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

FINLANDIA

Departamento o Estado

Ciudad

ESPOO

Dirección

ORIONINTIE 1 02200 ESPOO, FINLANDIA

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

Dirección

DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

Carrera 11 numero 93-43 oficina 404, Santafe de Bogotá, S.A.

DATOS DEL INVENTOR Son (9) Inventores Nacionalidad

(72) Nombre del Inventor (es)

- 1) VIRKKI, MATTI - FINLANDES
- 2) VAKERVUO, KARI - FILANDES
- 3) RITALIA, MARJA - FILANDES
- 4) PARTANEN, MARJA - FILANDES
- 5) NISKANEN, MERVI - FILANDES
- 6) LINTULAAKSO, JARMO - FILANDES
- 7) LAAKSONEN, MARJA - FILANDES
- 8) KERVINEN, LASSE - FILANDES
- 9) KALLIOINEN, SARI - FILANDES

Identificación

VER AL RESPALDO

Dirección y Domicilio

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención **NUEVA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA**

PRIORIDAD REIVINDICADA

Sí ☒

No ☐

(33) FINLANDIA

(32) JUNIO 30 DE 1999

(31) Nº Solicitud FI 99 1485

Fuente Normativa: Convenio de París Art.4º

CLASIFICACION INTERNACIONAL

SOLPA348

SRR

INVENTORES:

1) VIRKKI, MATTI

Framnâsintie 2 B 6

02430 Masala, Finlandia

2) VAKERVUO, KARI

Maininkitie 3 C 11

02320 Espoo,

Finlandia

3) RITALIA, MARJA

Mäkikuja 4 A

02730 Espoo,

Finlandia

4) PARTANEN, MARJA

Magnus Enckellin kuja 2 C 2

02610 Espoo

Finlandia

5) NISKANEN, MERVI

Kivitie 23 A

02240 Espoo,

Finlandia

6) LINTULAAKSO, JARMO

Miekka 2 H 137

02600 Espoo,

Finlandia

7) LAAKSONEN, MARJA

Nissnikuntie 1 H 29

02430 Masala,

Finlandia

8) KERVINEN, LASSE

Niityvillantie 5

00730 Helsinki

Finlandia

9) KALLIOINEN, SARI

Paikkalinnuntie 13 B

02660 Espoo,

Finlandia

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica, en especial con una composición sólida oral, que comprende cantidades farmacéuticamente efectivas de entacapone, levodopa y carbidopa o de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el excipiente es un alcohol de azúcar o almidón o un alcohol de azúcar y almidón. El entacapone, la levodopa y la carbidopa son útiles para tratar el mal de Parkinson.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|---|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☒ |
| Poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. | ☒ |
| Pago de la tasa respectiva | ☒ |
| Si se reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada) | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☒ |
| Título reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietario según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para resumen o para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms | ☐ |

**SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES
NUEVA Y DE MI PROPIEDAD**

FIRMA DEL APODERADO

C.C. 41.654.882

TP N° 20824 CSJ

RESUP348

UNA NUEVA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con una nueva
5 composición farmacéutica que comprende entacapone, levodopa
y carbidopa o sus sales o hidratos farmacéuticamente
aceptables. De conformidad con lo anterior, la presente
invención se relaciona con una composición sólida oral que
comprende entacapone, levodopa y cabidopa o sus sales o
10 hidratos farmacéuticamente aceptables y un excipiente
farmacéuticamente aceptable.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Más particularmente, la invención se relaciona con
15 una composición sólida oral que comprende entacapone,
levodopa y carbidopa o sus sales o hidratos
farmacéuticamente aceptables y un excipiente
farmacéuticamente aceptable, en donde el excipiente es un
alcohol de azúcar, de preferencia, manitol o almidón,
20 preferentemente almidón de maíz o un alcohol de azúcar y
almidón. La composición de conformidad con la invención
puede comprender adicionalmente un aceite vegetal
hidrogenado, de preferencia aceite de ricino. La cantidad
de alcohol de azúcar en la composición, de preferencia es
25 de hasta aproximadamente 50% en peso, con más preferencia,
de aproximadamente 5% a aproximadamente 40% en peso, en
especial de aproximadamente 7% a aproximadamente 25% en
peso. La cantidad de almidón en la composición de
preferencia es de hasta aproximadamente 50% en peso, con

5 más preferencia de aproximadamente 2% hasta aproximadamente 35% en peso, en especial de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso. De preferencia, la cantidad del aceite vegetal hidrogenado en la composición es hasta de aproximadamente 30% en peso, con más preferencia, de hasta aproximadamente 20% en peso, en especial hasta de aproximadamente 15% en peso. La composición contiene preferentemente un desintegrante, como puede ser glicolato de almidón sódico o croscarmelosa de sodio.

10 Una modalidad preferible de la invención es una composición en donde la porción importante de carbidopa está separada de la entacapona o la levodopa. Esto puede lograrse mediante varias técnicas diferentes, por ejemplo, granulando primero la entacapona y la levodopa juntas y
15 añadiendo la carbidopa en forma separada.

Además, la presente invención se relaciona con un método para preparar una composición sólida oral que comprende entacapone, levodopa y carbidopa o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables. La presente
20 invención también se relaciona con el uso de entacapone, levodopa y carbidopa o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables en la manufactura de una combinación sólida oral de dosis fija.

La composición sólida oral, de conformidad con la
25 invención, incluye una tableta, una cápsula y lo similar.

Los nombres químicos de la entacapone, levodopa y carbidopa son (E)-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-N,N-dietil-2-propenamida, ácido (-)-L- α -amino- β -(3,4-dihidroxibencen)propanoico y ácido (-)-L- α -hidrazino- α -

metil- β -(3,4-dihidroxi-bencen)propanoico monohidratado, respectivamente. La entacapona se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 5,446,194, como inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT). Las vías de administración enteral y parenteral de entacapone se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 5,446,194. La composición oral compactada que contiene entacapone y croscarmelosa de sodio está disponible en forma comercial en el mercado Europeo con las marcas comerciales COMTESS® y COMTAN®, fabricadas por Orion Corporation, Finlandia. La levodopa y la carbidopa son los fármacos más comúnmente utilizados en el tratamiento del parkinsonismo. La levodopa y la carbidopa están disponibles en forma comercial combinadas en forma de tabletas, es decir, en tabletas de combinación, vendidas en Europa, por ejemplo con los siguientes nombres comerciales: NACOM® (distribuida por DuPont Pharma), ISICOM® (distribuida por Isis-Chemie), SINEMET® (distribuido por DuPont Pharma) y SINEMET® LP 25 (distribuido por DuPont Pharma).

La medicación contra el parkinsonismo necesita tomarse varias veces al día para mantener sin síntomas a los pacientes. Por lo tanto, puede mejorarse en forma significativa el cumplimiento del paciente con el régimen de medicación utilizando una combinación de dosis fija de entacapone, levodopa y carbidopa, en vez de tomar dos tabletas separadas, es decir, una tableta de entacapone y una tableta de levodopa-carbidopa, varias veces al día. Esto es en especial importante para los pacientes de

parquinsonismo con temblores y edad avanzada.

Además, es deseable que el entacapone, levodopa y la carbidopa o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables se liberen de la composición oral tan pronto como sea posible después de ingerirla. También, otra meta en el diseño de una composición oral que comprende entacapone, levodopa y carbidopa o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables es lograr la absorción de los agentes activos a partir del tracto gastrointestinal en forma similar a los productos de referencia, es decir, a las tabletas de entacapone y a las tabletas de levodopa-carbidopa comercialmente disponibles. Es muy difícil ajustar la absorción de tres diferentes agentes activos a partir del mismo sólido oral. En la práctica normalmente la absorción de uno de los agentes activos puede reducirse en tanto que puede aumentarse la de otro. Cuando se seleccionan excipientes farmacéuticos, desintegrantes y otros agentes auxiliares para utilizarse en una composición farmacéutica en combinación con varios agentes activos, tienen que considerarse numerosos factores, por ejemplo, las características físicas y químicas de los agentes activos y de los agentes auxiliares, las biodisponibilidades de los agentes, el método de preparación de la composición, la estabilidad de la composición, etc.

Ninguna de las patentes anteriormente citadas así como ninguna otra patente o publicación de las cuales los solicitantes tengan conocimiento, describen una composición sólida oral que comprende entacapone, levodopa, carbidopa o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, de

conformidad con la invención.

SUMARIO DE LA INVENCION

Los solicitantes han descubierto que el
5 entacapone, la levodopa y la carbidopa o sus sales o
hidratos farmacéuticamente aceptables pueden combinarse en
una composición sólida oral.

El excipiente farmacéuticamente aceptable incluye
todos los excipientes farmacéuticamente aceptables que son
10 compatibles con entacapone, levodopa y carbidopa o sus
sales o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Particularmente, la presente invención proporciona
una composición sólida oral que comprende entacapone,
levodopa y carbidopa o sus sales o hidratos
15 farmacéuticamente aceptables y un excipiente
farmacéuticamente aceptable, en donde el excipiente es un
alcohol de azúcar o almidón o alcohol de azúcar y almidón.
De preferencia, el alcohol de azúcar es manitol y el
almidón es almidón de maíz. La composición sólida oral
20 puede comprender adicionalmente un aceite vegetal
hidrogenado, de preferencia aceite de ricino. La cantidad
del alcohol de azúcar en la composición de preferencia es
de hasta aproximadamente 50% en peso, con más preferencia
de aproximadamente 5% a aproximadamente 40% en peso, en
25 especial de aproximadamente 7% a aproximadamente 25% en
peso. La cantidad de almidón en la composición de
preferencia es de hasta aproximadamente 50% en peso, con
más preferencia de aproximadamente 2% a aproximadamente 35%
en peso, en especial de aproximadamente 5% a
30 aproximadamente 25% en peso. De preferencia, la cantidad

del aceite vegetal hidrogenado en la composición es de hasta aproximadamente 30% en peso, más preferentemente de hasta aproximadamente 20% en peso, en especial hasta de aproximadamente 15% en peso.

5 La composición de conformidad con la invención contiene de preferencia un desintegrante como puede ser el glicolato de almidón sódico o la croscarmelosa de sodio. De preferencia, la cantidad del desintegrante en la composición es hasta de aproximadamente 10% en peso.

10 La composición sólida oral de conformidad con la invención incluye una tableta, una cápsula y lo similar. De preferencia, la composición sólida oral, de conformidad con la invención, está en forma de una tableta.

15 Los solicitantes han encontrado que la mejor forma para aumentar la biodisponibilidad de la carbidopa proveniente de una composición sólida oral que comprende entacapone, levodopa y carbidopa es agregar en forma separada la carbidopa, por ejemplo, granulando primero levodopa y entacapone juntos y agregando después carbidopa
20 a estos gránulos en forma separada.

De conformidad con lo anterior, otro objeto adicional de la presente invención es proporcionar una composición sólida oral de entacapone, levodopa y carbidopa o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en
25 donde la porción importante de la carbidopa está separada del entacapone y la levodopa.

Existen varias técnicas diferentes para lograr la separación de la carbidopa del entacapone y la levodopa, por ejemplo, granulando primero entacapone y levodopa
30 juntos y añadiendo en forma separada la carbidopa. Un

objeto de la invención es, por lo tanto, proporcionar también un método para preparar una composición sólida oral que comprende entacapone, levodopa y carbidopa o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde el método comprende: a) mezclar cantidades farmacéuticamente efectivas de entacapone y levodopa o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y, en forma opcional, un desintegrante para obtener una primera mezcla; b) granular la primera mezcla para obtener los primeros gránulos; c) mezclar una cantidad farmacéuticamente efectiva de carbidopa o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y, en forma opcional, un desintegrante para obtener una segunda mezcla; d) granular la segunda mezcla para obtener los segundos gránulos; e) mezclar los primeros gránulos, los segundos gránulos, un lubricante y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para obtener una tercera mezcla; f) comprimir la tercera mezcla para formar una multitud de tabletas y g) aplicar un recubrimiento a las tabletas. De preferencia, la granulación es granulación en húmedo. En ese caso, los gránulos formados en los pasos b) y d) tienen que secarse antes de continuar con el proceso.

Además, el objeto de la invención es un método para preparar una composición sólida oral que comprende entacapone, levodopa y carbidopa o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde el método comprende: a) mezclar cantidades farmacéuticamente aceptables de entacapone y levodopa o sus sales o hidratos

farmacéuticamente aceptables con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y, en forma opcional, un desintegrante para obtener una primera mezcla; b) granular la primera mezcla para obtener una multitud de gránulos; c) 5 añadir a los gránulos una cantidad farmacéuticamente efectiva de carbidopa o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, un lubricante y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para obtener una segunda mezcla; d) comprimir la segunda mezcla 10 convirtiéndola en una multitud de tabletas; y e) aplicar un recubrimiento, es decir, recubrir, las tabletas. De preferencia, la granulación es granulación en húmedo. En ese caso, los gránulos formados en el paso b) tienen que secarse antes de continuar el proceso.

15 Un objeto de la invención es proporcionar un método para tratar el mal de Parkinson al administrarle a un paciente que lo necesita una composición sólida oral, de conformidad con la invención.

Además, un objeto de la invención es utilizar 20 entacapone, levodopa y carbidopa o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables en la manufactura de una composición sólida oral para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Objetos y ventajas adicionales de la invención se 25 expondrán parcialmente en la descripción que sigue y, parcialmente, serán obvias a partir de la descripción o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención. Los objetos y ventajas de la invención serán concebidos y logrados por medio de los elementos y combinaciones 30 particularmente señaladas en las reivindicaciones anexas.

Se comprenderá que tanto la descripción general precedente como la descripción detallada que sigue solamente son ejemplificativas y explicativas y no son restrictivas de la invención, según se reivindica.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra las concentraciones de entacapone en plasma, después de una sola dosis oral de la Formulación 1, la Formulación 2 y una referencia, que era
10 una tableta de 200 mg de entacapone compactado, COMTESS®, junto con una tableta de SINEMET® de 100/25.

La Figura 2 muestra las concentraciones de levodopa en plasma después de una sola dosis oral de la Formulación 1, de la Formulación 2 y de una referencia, que
15 era una tableta de 200 mg de entacapone, COMTESS®, y una tableta de SINEMET® 100/25 compactadas.

La Figura 3 muestra las concentraciones de carbidopa en plasma después de una sola dosis oral de la Formulación 1, de la Formulación 2 y de una referencia, que
20 era una tableta de 200 mg de entacapone, COMTESS®, y una tableta de SINEMET® 100/25 compactadas.

La Figura 4 muestra las concentraciones de entacapone en plasma después de una sola dosis oral de la Formulación 3, de la Formulación 4 y de una referencia que
25 era una tableta de 200 mg de entacapone, COMTESS®, y una tableta de SINEMET® 100/25 compactadas.

La Figura 5 muestra las concentraciones de levodopa en plasma después de una sola dosis de la Formulación 3, de la Formulación 4 y de una referencia, que
30 era una tableta de 200 mg de entacapone, COMTESS®, y una

tableta de SINEMET® 100/25 compactadas.

La Figura 6 muestra las concentraciones de carbidopa en plasma después de una sola dosis oral de la Formulación 3, de la Formulación 4 y de una referencia, que era una tableta de 200 mg de entacapone COMTESS®, y una tableta de SINEMET® 100/25 compactadas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS

Los solicitantes han descubierto en forma sorpresiva que puede obtenerse una composición sólida oral que permita la suficiente absorción de los agentes activos al combinar entacapone, levodopa y carbidopa o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables en una sola formulación. Esto se ha logrado al ajustar la biodisponibilidad y la estabilidad de la composición y al optimizar el método para preparar la composición.

Las absorciones de levodopa, carbidopa y entacapone desde el tracto digestivo son muy variables. Las biodisponibilidades de levodopa y carbidopa son bien conocidas y varían tanto intraindividualmente como interindividualmente. La biodisponibilidad del entacapone también se estudió ampliamente.

Es una tarea desafiante ajustar las absorciones de tres agentes activos provenientes de una sola composición sólida oral. Los solicitantes encontraron que la biodisponibilidad de la carbidopa es la más difícil de ajustar. El método para preparar la composición tiene un efecto sobre la biodisponibilidad de la carbidopa. Por ejemplo, la biodisponibilidad de la carbidopa de la Formulación 1 (ver Ejemplo 1, Cuadro 1), en donde todos los

agentes activos se granularon juntos en húmedo, es muy baja en comparación con el producto de referencia, tableta de SINEMET® de 100/25 mg. Por otra parte, la biodisponibilidad de la carbidopa de la Formulación 2 (ver Ejemplo 1, Cuadro 1), en donde todos los ingredientes activos se granularon juntos en seco (se granularon por compactación) es aceptable. Sin embargo, los solicitantes encontraron graves problemas de estabilidad en la Formulación 2, debido a que como ayuda para la compresión se utilizó polietilenglicol. Los datos de absorción de los estudios de absorción de las formulaciones 1 y 2 se muestran en las Figuras 1 a 3.

Los solicitantes encontraron que la mejor forma para aumentar la biodisponibilidad de la carbidopa de una composición sólida oral que comprende entacapone, levodopa y carbidopa es granular juntos levodopa y entacapone y añadir entonces a estos gránulos carbidopa en forma separada. De conformidad con lo anterior, la carbidopa puede separarse de entacapone y levodopa utilizando gránulos separados o al agregar como tal carbidopa en forma extragranular. Ejemplos de estos tipos de formulaciones de conformidad con la invención se describen en el Ejemplo 2. Se probaron las absorciones de entacapone, levodopa y carbidopa de las formulaciones 3 y 4. Los resultados de las Figuras 4 a 6 muestran que las absorciones de las formulaciones probadas son comparables con las formulaciones de la referencia comercial.

El entacapone solo está disponible como una tableta, en donde el método de granulación utilizado es la granulación por compactación, es decir, COMTESS® y COMTAN®.

Cuando se utiliza la granulaci3n por compactaci3n, se necesitan grandes cantidades de excipientes para obtener gr3nulos comprimibles y tabletas que tengan el comportamiento de disoluci3n deseado. La compactibilidad del entacapone es suficiente para permitir la preparaci3n de una tableta de 200 mg pero que sea relativamente f3cil de tragar. Sin embargo, el tama1o de la tableta combinada de dosis fija que comprende entacapone, levodopa y carbidopa, preparada mediante granulaci3n por compactaci3n se vuelve muy grande, en especial para los pacientes del parquinsonismo que tienen dificultades para tragar.

Los solicitantes encontraron que la compactibilidad de las tabletas combinadas de dosis fija es menor que la del entacapone solo. El uso de polietilenglicol como una ayuda para la compresi3n mejora la compactabilidad pero, por otra parte, se encontr3 que este m3todo produce tabletas inestables (ver Ejemplo 1, Formulaci3n 2). La raz3n m3s probable de los problemas de estabilidad es la tensoactividad del polietilenglicol, que puede aumentar la degradaci3n de las sustancias activas. Se ha encontrado que otras sustancias tensoactivas, por ejemplo, el polisorbato y el laurilsulfato de sodio son incompatibles con la combinaci3n de dosis fija.

Otra raz3n de la mala estabilidad de la formulaci3n granulada por compactaci3n podr3a ser el hecho de que los agentes farmac3uticamente activos se comprimieron quedando en contacto estrecho entre s3. La granulaci3n por compactaci3n aumenta la cantidad de superficies en contacto entre s3 y, de este modo, tambi3n se encuentran m3s f3cilmente incompatibilidades entre los

16
agentes farmacéuticos activos y los excipientes. La mala fluidez es otra desventaja cuando se considera la producción de manufactura de las formulaciones granuladas por compactación.

5 Los solicitantes han encontrado que muchos excipientes comúnmente utilizados no son adecuados para utilizarse en las composición sólidas orales que contienen entacapone, levodopa y carbidopa o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables. La mayoría de las
10 formulaciones de levodopa-carbidopa disponibles en el mercado contienen como portador celulosa microcristalina. También, las formulaciones de entacapone COMTESS® y COMTAN®, que recientemente se han puesto a la disposición en Europa, contienen cantidades considerables de celulosa
15 microcristalina. Sin embargo, los solicitantes encontraron que la celulosa microcristalina desestabiliza las formulaciones, en donde los tres agentes activos están combinados. Esto es sorprendente, debido a que se demostró que el entacapone, la levodopa y la carbidopa son
20 compatibles entre sí utilizando diferentes técnicas fisicoquímicas. Las mismas técnicas han revelado incompatibilidades del fármaco de combinación con otros numerosos excipientes farmacéuticos ampliamente utilizados, como el óxido de silicio coloidal, la copolividona y las
25 sustancias previamente mencionadas con propiedades tensoactivas, es decir, polietilenglicol, polisorbato y laurilsulfato de sodio.

 Debido a las varias incompatibilidades encontradas, la composición sólida oral, de conformidad con
30 la invención, puede prepararse utilizando los pocos

excipientes compatibles solos o dos o más juntos. Los excipientes compatibles son, por ejemplo, alcoholes de azúcar, de preferencia manitol y almidón, de preferencia almidón de maíz. La cantidad del alcohol de azúcar en la composición de preferencia es de hasta aproximadamente 50% en peso, con más preferencia de aproximadamente 5% hasta aproximadamente 40% en peso, en especial de aproximadamente 7% a aproximadamente 25% en peso. La cantidad de almidón en la composición de preferencia es hasta de aproximadamente 50% en peso, con más preferencia de aproximadamente 2% a aproximadamente 35% en peso, en especial de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso.

La composición sólida oral, de conformidad con la invención puede comprender adicionalmente aceite vegetal hidrogenado, de preferencia aceite de ricino. Preferentemente, la cantidad del aceite vegetal hidrogenado en la composición es hasta de aproximadamente 30% en peso, con más preferencia hasta de aproximadamente 20% en peso, en especial hasta de aproximadamente 15% en peso. La composición contiene de preferencia un desintegrante, como puede ser glicolato de almidón sódico o croscarmelosa de sodio. La cantidad del desintegrante en la composición preferentemente es de hasta aproximadamente 10% en peso.

La cantidad de entacapone, levodopa y carbidopa o de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables en la composición oral depende de numerosos factores conocidos por los experimentados en la técnica, como pueden ser, la gravedad del estado del paciente, la duración de uso deseada, etc. La composición sólida oral de la invención

también puede contener uno o más de otros agentes farmacéuticamente activos. La cantidad de entacapone en la formulación de conformidad con la invención es de preferencia de 25 a 300 mg, en especial de 50 a 200 mg, la cantidad de levodopa es de preferencia, de 25 a 300 mg, en especial de 50 a 250 mg y la cantidad de carbidopa es, de preferencia, de 5 a 75 mg, en especial de 10 a 50 mg.

El entacapone y la levodopa pueden granularse ya sea juntas o en forma separada. La carbidopa puede granularse en forma separada o añadirse como tal en la masa de la tableta que se va a comprimir. Pueden utilizarse tanto la granulación en húmedo como la granulación en seco, pero el método de granulación es preferentemente la granulación en húmedo. Los métodos de granulación adecuados se conocen en el campo. La granulación en húmedo procede preferentemente utilizando la dispersión acuosa coloidal de povidona.

Una composición sólida oral de conformidad con la invención puede prepararse, por ejemplo, a) al mezclar cantidades farmacéuticamente efectivas de entacapone y levodopa o de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y, en forma opcional, un desintegrante, para obtener una primera mezcla; b) granular la primera mezcla para obtener una multitud de primeros gránulos; c) mezclar una cantidad farmacéuticamente efectiva de carbidopa o de una sal o hidrato farmacéuticamente aceptables de la misma con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y, en forma opcional, un desintegrante para obtener una segunda mezcla; d) granular la segunda mezcla para obtener

una multitud de segundos gránulos; e) mezclar los primeros gránulos, los segundos gránulos, un lubricante y, en forma opcional, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para obtener una tercera mezcla; f) comprimir la tercera mezcla convirtiéndola en una multitud de tabletas; y g) aplicar un recubrimiento a las tabletas.

Una composición sólida oral, de conformidad con la invención, también puede prepararse a) al mezclar cantidades farmacéuticamente efectivas de entacapone y levodopa o de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y, en forma opcional, un desintegrante para obtener una primera mezcla; b) granular la primera mezcla para obtener una multitud de gránulos; c) añadir a los gránulos una cantidad farmacéuticamente efectiva de carbidopa o de una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, un lubricante y, en forma opcional, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para obtener una segunda mezcla; d) comprimir la segunda mezcla convirtiéndola en una multitud de tabletas; y e) aplicar un recubrimiento a las tabletas.

El paso del mezclado antes de la granulación puede conducirse, por ejemplo, en un mezclador de tambor revolvedor, en un mezclador de alto esfuerzo cortante o en un lecho fluidizado. Cuando se utiliza la granulación en húmedo para preparar los gránulos, los gránulos obtenidos deben secarse antes del paso siguiente. Los gránulos pueden secarse, por ejemplo, en un lecho fluidizado. Las tabletas preferentemente se recubren con un recubrimiento HPMC. De preferencia, el recubrimiento contiene pigmentos

de color. Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, aceite vegetal hidrogenado, talco, etc.

Los experimentados en la técnica reconocerán que en la composición de la presente invención pueden utilizarse otros lubricantes adecuados.

La invención se aclarará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, mismos que se pretende sean puramente ejemplificativos de la invención.

EJEMPLO 1

Las absorciones de entacapone, levodopa y carbidopa de las formulaciones en tableta de 200/100/25 mg de entacapone/levodopa/carbidopa que contienen diferentes excipientes y que se prepararon mediante diferentes métodos se probaron después de una sola dosis oral en 15 voluntarios sanos. Las tabletas se prepararon al granular al mismo tiempo todos los agentes activos (Formulación 1) y al granular por compactación al mismo tiempo todos los agentes activos (Formulación 2). Las formulaciones fueron según se describe en el Cuadro 1.

El estudio de absorción se diseñó para evaluar la absorción de las sustancias activas entre dos tabletas de combinación de dosis fija y una tableta de 200 mg de entacapone, administrada junto con una tableta de 100/25 mg de levodopa/carbidopa, es decir, de SINEMET®, distribuida en Europa por DuPont Pharmaceuticals Ltd. El estudio se efectuó de conformidad con un diseño cruzado, aleatorizado y abierto. Las concentraciones de entacapone, levodopa y carbidopa en plasma se determinaron mediante dos métodos de

HPLC de fase inversa separados, es decir, las concentraciones de entacapone se midieron con un método y las concentraciones de levodopa y carbidopa con otro método.

5 Los resultados se muestran en las Figuras 1 a 3.

CUADRO 1. Composiciones de las formulaciones en tableta de 200/100/25 mg de entacapone/levodopa/carbidopa en el primer estudio piloto de absorción.

10

Tableta principal	Formulación 1 (granulación en húmedo, todo en uno) mg/tableta	Formulación 2 (granulación por compactación, todo en uno) mg/tableta
Entacapone	200.0	200.0
Levodopa	100.0	100.0
Carbidopa monohidratada (correspondiente a 25.0 mg) de carbidopa)	27.0	27.0
Celulosa microcristalina	75.0	180.0
Macrogol. 6000	-	90.0
Almidón de maíz	75.0	-
Glicolato de almidón sódico	27.0	-
Croscarmelosa de sodio	-	30.0
Povidona	36.0	-
Celulosa microcristalina	49.2	-
Bióxido de silicio coloidal	1.8	-
Estearato de magnesio	9.0	13.0
Peso teórico del núcleo de la tableta	600.0	640.0
Recubrimiento	Recubrimiento HPMC que contiene pigmentos coloridos	Recubrimiento HPMC que contiene pigmentos coloridos
Peso teórico de la tableta recubierta	619.5	660.0
Manufactura de los gránulos	todas las sustancias activas se granularon juntas con cizallamiento elevado	todas las sustancias activas se granularon juntas por compactación

EJEMPLO 2

Los ejemplos de formulaciones adecuadas en tableta de 200/100/25 mg de entacapone/levodopa/carbidopa se describen en el Cuadro 2. Las tabletas se prepararon
5 añadiendo a la formulación carbidopa en forma separada.

Las absorciones de las formulaciones 3 y 4 se probaron en 15 voluntarios sanos después de una sola dosis oral. La referencia fue una tableta de 200 mg de entacapone, COMTESS®, administrada junto con una tableta de
10 100/25 mg de levodopa/carbidopa, SINEMET® distribuida en Europa por DuPont Pharmaceuticals Ltd. El estudio se efectuó de conformidad con un diseño cruzado, aleatorizado y abierto. Las concentraciones de entacapone, levodopa y carbidopa en plasma se determinaron mediante dos métodos de
15 HPLC en fase inversa, separados, es decir, las concentraciones de entacapone se midieron con un método y las concentraciones de levodopa y carbidopa con otro método.

De conformidad con los resultados que se muestran
20 en las Figuras 4 a 6, las absorciones de las dos formulaciones probadas son comparables a las formulaciones de referencia comerciales. Las cantidades disueltas de entacapone, levodopa y carbidopa son de al menos 50% en 30 minutos cuando se midieron con un equipo de disolución USP.

25

CUADRO 2. Composiciones de formulaciones en tableta de 200/100/25 mg de entacapone/levodopa/carbidopa (carbidopa separada en las formulaciones).

	Formulación 3 (mg)	Formulación 4 (mg)
Entacapone	200.0	200.0
Levodopa	100.0	100.0
Carbidopa monohidratada	27.0	27.0
Almidón	85.0	75.0
Manitol	86.1	44.0
Croscarmelosa de sodio	23.7	20.0
Povidona	39.7	36.0
Estearato de magnesio	8.5	8.0
Peso teórico de la tableta principal	570.0	510.0
Recubrimiento HPMC que contiene pigmentos coloridos	17.0	15.0
Peso teórico de la tableta recubierta	587.0	525.0

Los experimentados en la técnica reconocerán que en tanto que se han ilustrado y descrito modalidades específicas, pueden efectuarse diversas modificaciones y cambios sin desviarse del espíritu y alcance de la invención.

Otras modalidades de la invención serán evidentes para los experimentados en la técnica a partir de la consideración de la especificación y la práctica de la invención que se revela en la presente. Se pretende que la especificación y los ejemplos se consideren solamente como ejemplificativos, en donde el alcance y espíritu verdaderos de la invención están indicados por las reivindicaciones siguientes.

Las referencias descritas en la presente están específicamente incorporadas como referencias en su totalidad.

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito el presente invento, se considera como una novedad y, por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes

5

REIVINDICACIONES:

1. Una composición sólida oral que comprende cantidades farmacéuticamente efectivas de entacapone, levodopa y carbidopa o de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables y de un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el excipiente es un alcohol de azúcar o almidón o un alcohol de azúcar y almidón.

2. La composición según la reivindicación 1, en donde el alcohol de azúcar es manitol.

15 3. La composición según la reivindicación 1, en donde el almidón es almidón de maíz.

4. La composición según la reivindicación 1, en donde la composición comprende además un aceite vegetal hidrogenado.

20 5. La composición según la reivindicación 4, en donde el aceite vegetal hidrogenado es aceite de ricino.

6. La composición según la reivindicación 1, en donde la composición comprende además un desintegrante.

25 7. La composición según la reivindicación 6, en donde el desintegrante es glicolato de almidón sódico o croscarmelosa de sodio.

8. Una composición sólida oral que comprende cantidades farmacéuticamente efectivas de entacapone, levodopa y carbidopa o de sus sales o hidratos

farmacéuticamente aceptables y de un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la porción importante de carbidopa está separada del entacapona y la levodopa.

9. La composición según la reivindicación 8, en donde el entacapone y la levodopa están en forma granulada y la carbidopa está en forma de polvo.

10. Un método para preparar una composición sólida oral que comprende entacapone, levodopa y carbidopa o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde el método comprende añadir en forma separada a la composición carbidopa o su sal o hidrato farmacéuticamente aceptable.

11. Un método para preparar una composición sólida oral que comprende entacapone, levodopa y carbidopa o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde el método comprende:

a) mezclar cantidades farmacéuticamente efectivas de entacapone y levodopa o de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y un desintegrante para obtener una primera mezcla;

b) granular la primera mezcla para obtener una multitud de primeros gránulos;

c) mezclar una cantidad farmacéuticamente efectiva de carbidopa o de una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y un desintegrante para obtener una segunda mezcla.

d) granular la segunda mezcla para obtener una multitud de segundos gránulos;

e) mezclar los primeros gránulos, los segundos gránulos, un lubricante y, en forma opcional, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para obtener una tercera mezcla;

5 f) comprimir la tercera mezcla convirtiéndola en una multitud de tabletas; y

g) aplicar un recubrimiento a las tabletas.

12. Un método para preparar una composición sólida oral que comprende entacapone, levodopa y carbidopa
10 o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde el método comprende:

a) mezclar cantidades farmacéuticamente efectivas de entacapone y levodopa o de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables con al menos un
15 excipiente farmacéuticamente aceptable y un desintegrante para obtener una primera mezcla;

b) granular la primera mezcla para obtener una multitud de gránulos;

c) añadir a los gránulos una cantidad
20 farmacéuticamente efectiva de carbidopa o de una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, un lubricante y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para obtener una segunda mezcla;

25 d) comprimir la segunda mezcla convirtiéndola en una multitud de tabletas; y

e) aplicar un recubrimiento a las tabletas.

13. El método según la reivindicación 11 ó 12, en donde el método de granulación es la granulación en húmedo.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con una
composición farmacéutica, en especial con una composición
sólida oral, que comprende cantidades farmacéuticamente
5 efectivas de entacapone, levodopa y carbidopa o de sus
sales o hidratos farmacéuticamente aceptables y un
excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el
excipiente es un alcohol de azúcar o almidón o un alcohol
de azúcar y almidón. El entacapone, la levodopa y la
10 carbidopa son útiles para tratar el mal de Parkinson.

28

- Formulación 1, combinación de 200/100/25 mg de entacapone/levodopa/carbidopa en una tableta
- Formulación 2, combinación de 200/100/25 mg de entacapone/levodopa/carbidopa en una tableta
- Tableta de 200 mg de Entacapone + tableta de Sinemet(100/25 mg)

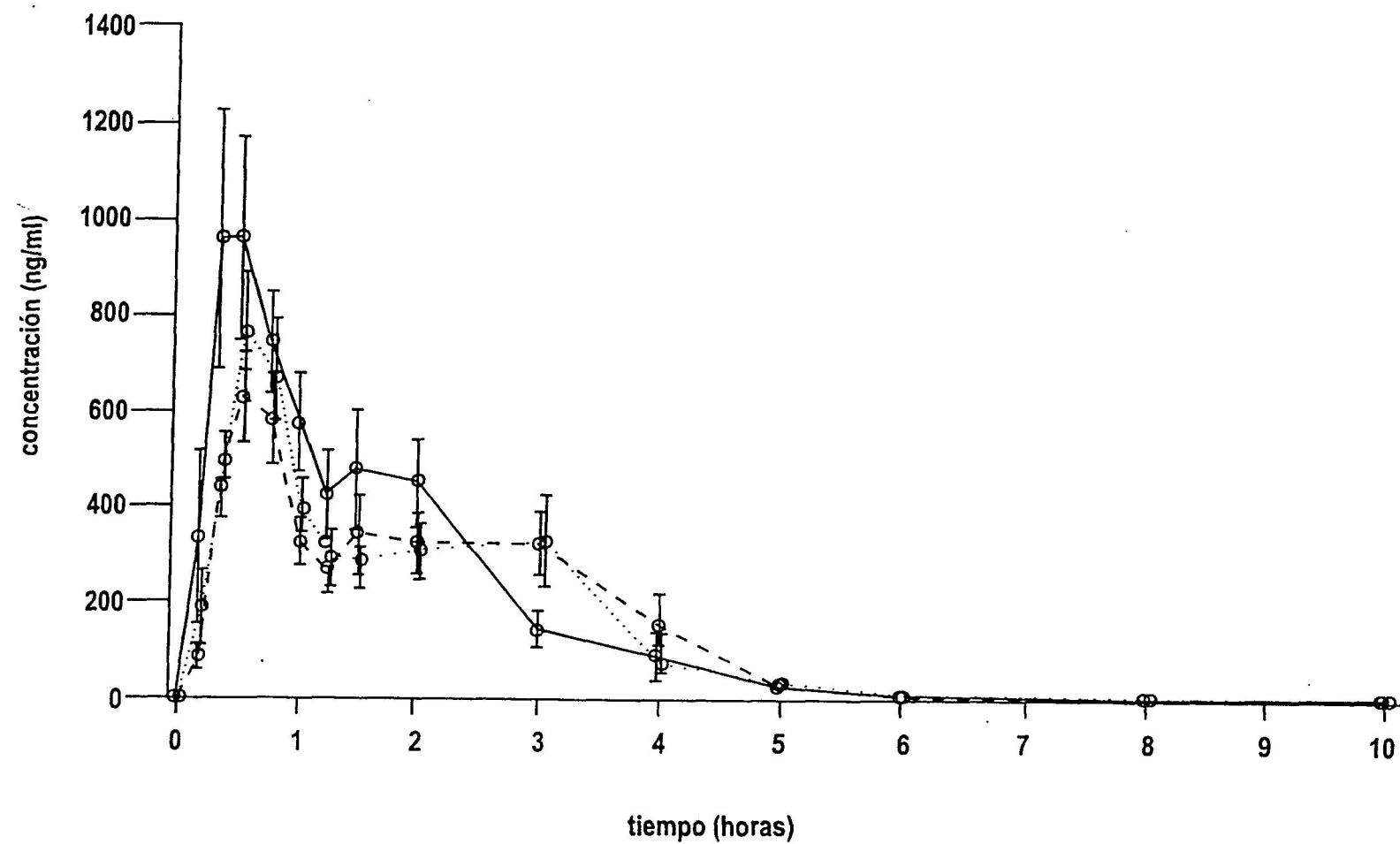


FIG. 1

37

- Formulación 1, combinación de 200/100/25 mg de entacapone/levodopa/carbidopa en una tableta
○—○ Formulación 2, combinación de 200/100/25 mg de entacapone/levodopa/carbidopa en una tableta
○·····○ Tableta de 200 mg de Entacapone + tableta de Sinemet(100/25 mg)

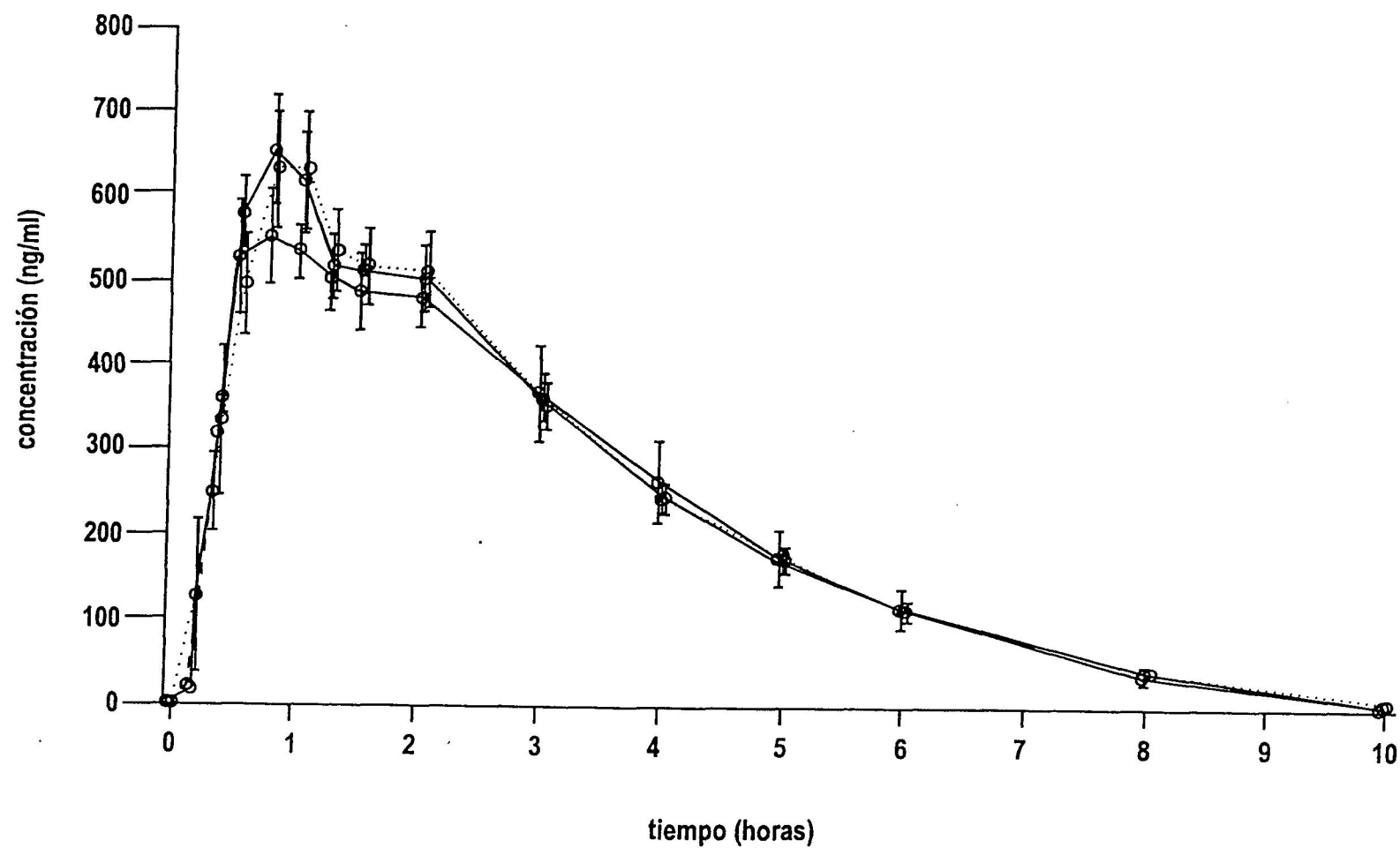


FIG. 2

- Formulación 1, combinación de 200/100/25 mg de entacapone/levodopa/carbidopa en una tableta
- -○ Formulación 2, combinación de 200/100/25 mg de entacapone/levodopa/carbidopa en una tableta
-○ Tableta de 200 mg de Entacapone + tableta de Sinemet(100/25 mg)

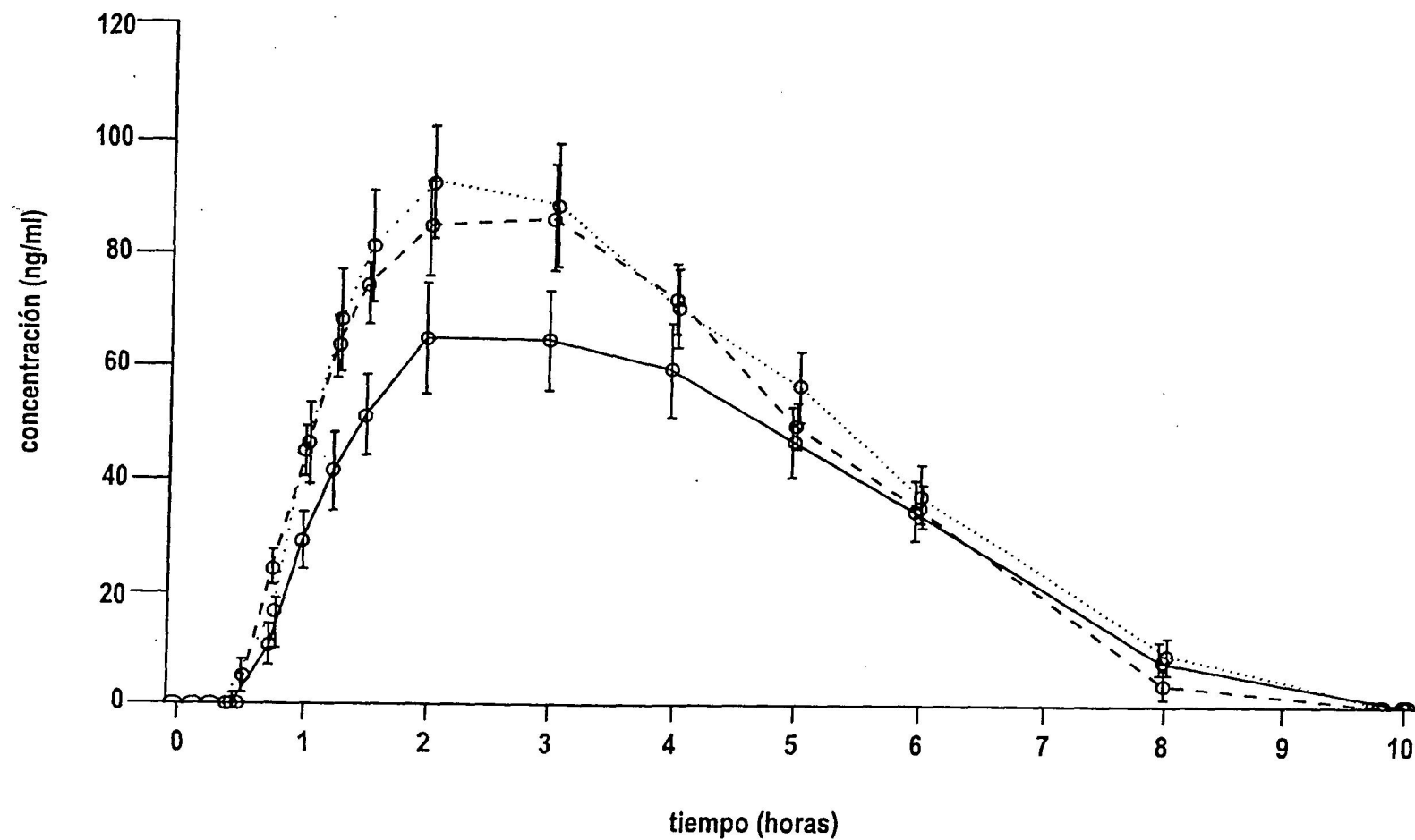


FIG. 3

22

- Formulación 3, tableta de 200/100/25 mg de entacapone comp.
- -○ Formulación 4, tableta de 200/100/25 mg de entacapone comp.
- Tableta de 200 mg de entacapone, ZC002 con tableta de Sinemet (100/25 mg), 963564

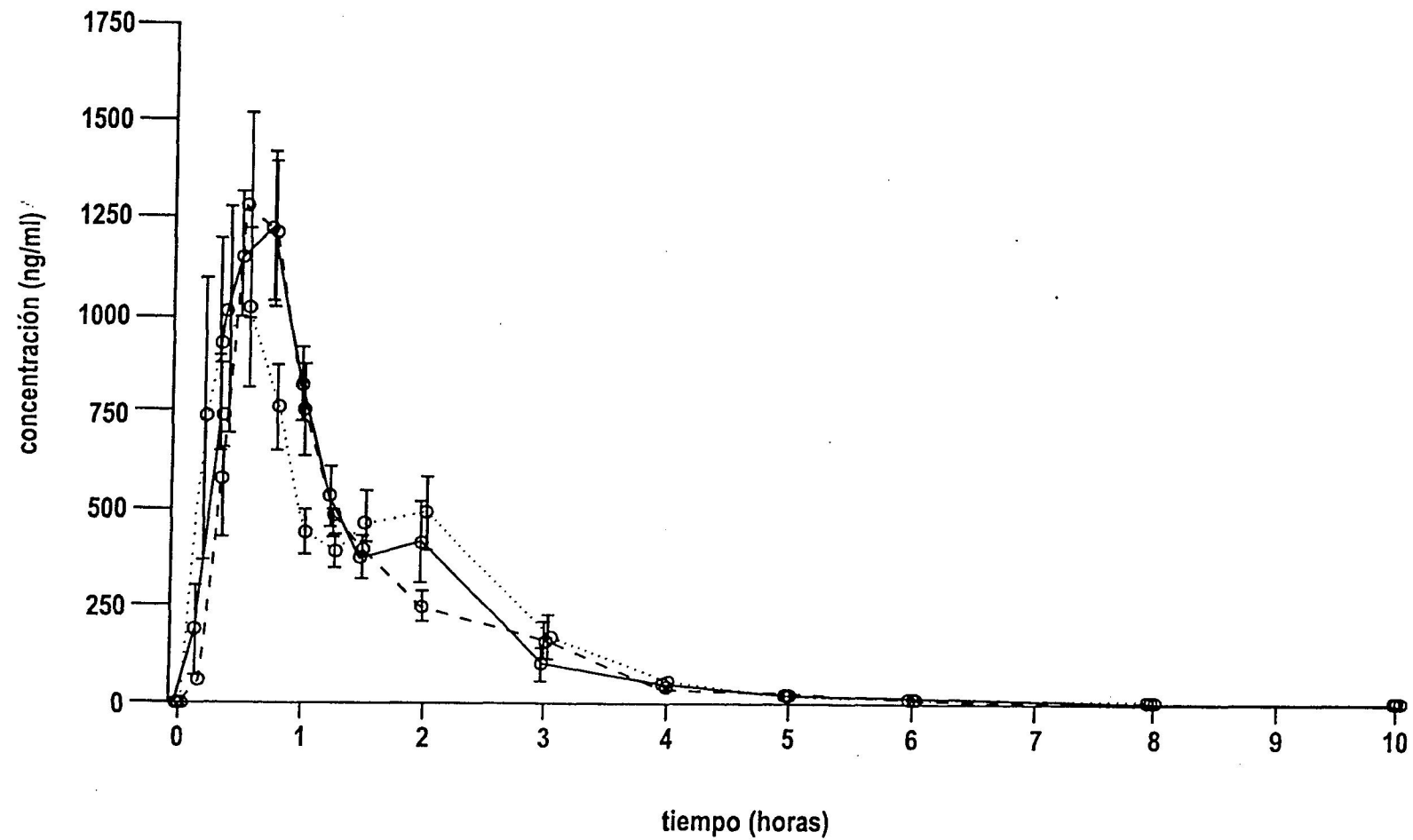


FIG. 4

27

- Formulación 3, tableta de 200/100/25 mg de entacapone comp.
⊕ - ⊕ Formulación 4, tableta de 200/100/25 mg de entacapone comp.
○····○ Tableta de 200 mg de entacapone, ZC002 con tableta de Sinemet (100/25 mg), 963564

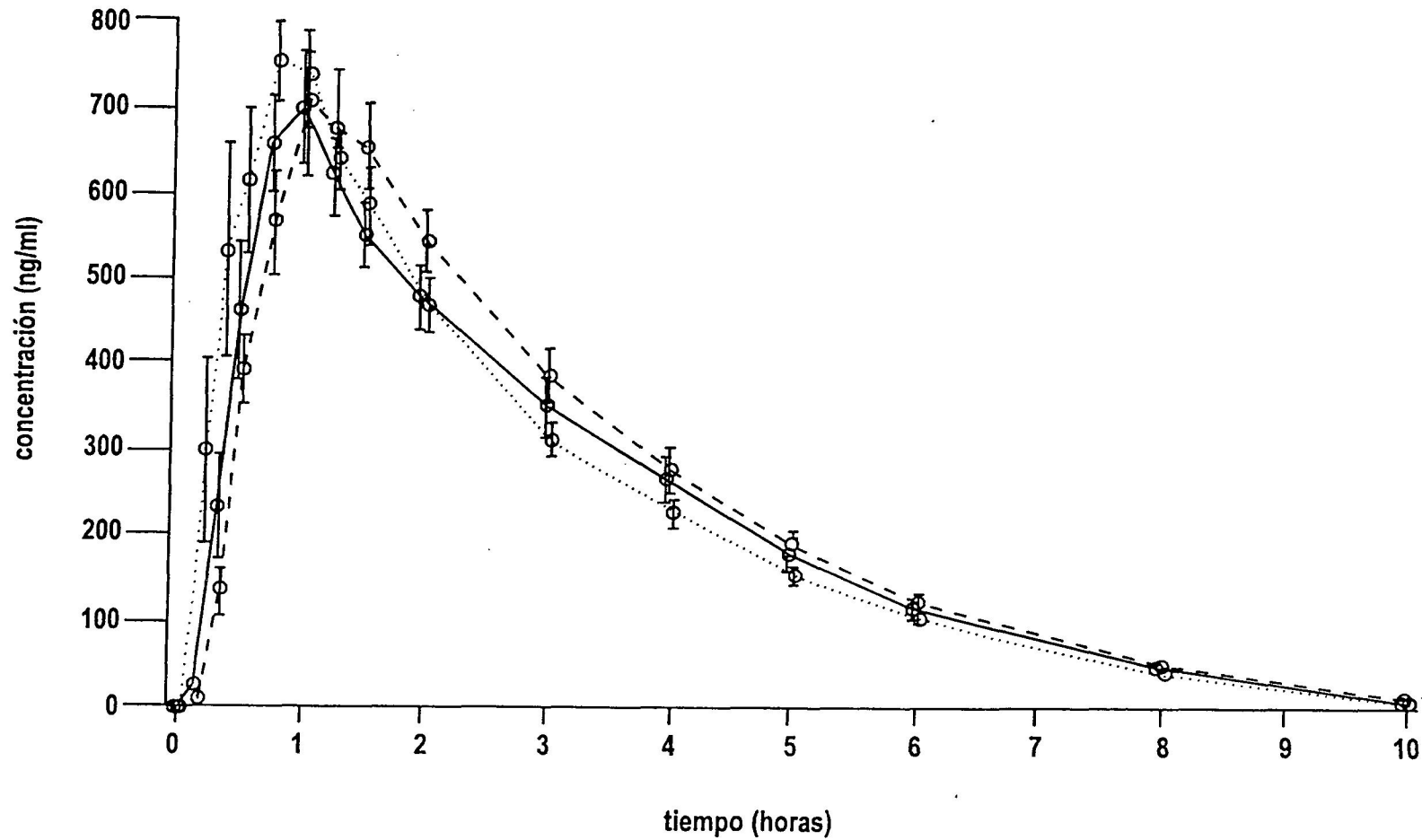


FIG. 5

33

- Formulación 3, tableta de 200/100/25 mg de entacapone comp.
- -○ Formulación 4, tableta de 200/100/25 mg de entacapone comp.
- Tableta de 200 mg de entacapone, ZC002 con tableta de Sinemet (100/25 mg), 963564

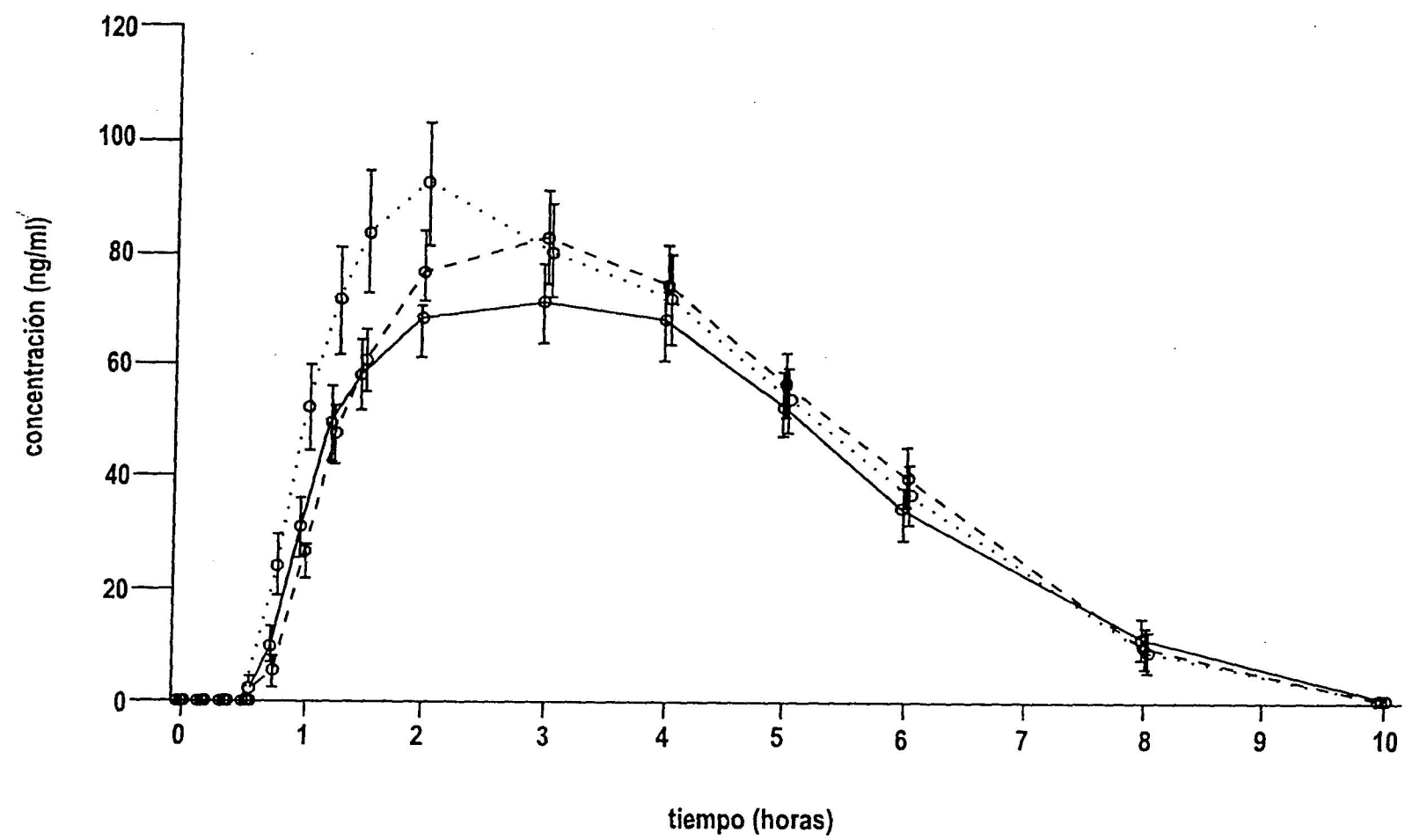


FIG. 6

9/9

EXTRACTO PARA PUBLICACION SOLICITUD DE PATENTE DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL	
(21) No. Solicitud (22) Fecha de presentación (30) Prioridad SI (31) No. de solicitud: FI 99 1485 (32) Fecha de presentación: JUNIO 30, 1999 (33) País: FINALANDIA	(51) Int. Cl (71) Solicitante: ORION CORPORATION (72) Inventor (es) : 1)VIRKKI, MATTI 2) VAKERVUO, KARI 3) RITALIA, MARJA 4) PARTANEN, MARJA 5) NISKANEN, MERVI 6) LINTULAAKSO, JARMO 7) LAAKSONEN, MARJA 8) KERVINEN, LASSE 9) KALLIOINEN, SARI (74) Apoderado: DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
(54) Título: UNA NUEVA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA	

(57)

La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica, en especial con una composición sólida oral, que comprende cantidades farmacéuticamente efectivas de entacapone, levodopa y carbidopa o de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el excipiente es un alcohol de azúcar o almidón o un alcohol de azúcar y almidón. El entacapone, la levodopa y la carbidopa son útiles para tratar el mal de Parkinson.

id: extpa348



28 35

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA AL

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00048944 00000000

Folios: 37

Fecha (ACD): 2000-06-29 16:47:21

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

• Nombre e identificación del Solicitante

[]

• Nombre e identificación del Inventor

[]

• Título o nombre de la Invención

[]

• Descripción

[]

• Reivindicaciones

[]

• Resumen

[]

• Comprobante de Pago

[]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

• Nombre e identificación del peticionario

[]

• Nombre e identificación del inventor o diseñador

[]

• Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse

[]

• Representación gráfica

[]

• Comprobante de pago

[]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-48944

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI ☐ NO ☒ **NO APLICABLE** ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI ☐ NO ☒ **NO APLICABLE** ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI ☒ NO ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI ☒ NO ☐ **EXTEMPORANEAMENTE** ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI ☐ NO ☒ **NO APLICABLE** ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI ☐ NO ☒ **NO APLICABLE** ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de Paris; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI ☐ NO ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 30 de Junio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación n° 00048944

CONCEPTO TÉCNICO N° 1457

IPC:A61K 31/

37

430
2000-08-31

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | |
|--|--|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☐ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☐ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒ ver hoja(s) anexa(s)

- ✓ ☐ -El título debe estar acorde con el capítulo reivindicatorio y descriptivo, los cuales se refieren a una composición farmacéutica que contiene entacapone, levodopa y carbido-pa.

Santa Fe de Bogotá, D.C., 31 de agosto de 2000

202012

38

430

2000-09-07

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-48944

AUTO 2282

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 05 SET 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C. 7 SET. 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022