



00 84193

DD
DE
ION

REGISTRAR Y LICENCIAR
Radicación : C2254193
Fecha (R.D.): 2023-08-28 17:41:27
Trámite : C22 PATENTES D
Dependencia: 2329 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 67
1 REGISTRAR 411 PRESENTE

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social GRUNENTHAL GmbH sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Alemania

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio ALEMANIA

Departamento o Estado Aachen

Dirección Zieglerstrasse 6 D-52078, Aachen, Alemania

Ciudad Aachen Teléfono 009 598 2 402 4002

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6°

Ciudad Santafé de Bogotá Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Dr. Johannes Bartholomäus Heinrich Kugelmann y Dr. Iris Ziegler

Identificación In den Atzenbenden 54 D-52080 Aachen, Alemania; Blücherplatz 7 D-52068

Dirección Aachen, Alemania; y Im Dickenbruch 6 D-52159 Rott-Roetgen, Alemania.

Ciudad Aachen y Rott-Roetgen Teléfono 009 598 2 402 4002

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención " FORMAS DE ADMINISTRACION DE TRAMADOL RETARDADAS MEDIANTE UN REVESTIMIENTO QUE CONTIENE LA SUSTANCIA ACTIVA TRAMADOL EN FORMA DE SACARINATO DE TRAMADOL ASI COMO EVENTUALMENTE OTROS EXCIPIENTES."

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País DE (32) Fecha 31-08-99 (31) No. Solicitud 19940944.7

DE 31-08-99 19940740.1

DE 16-05-00 10023699.5

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención comprende formas de administración de tramadol retardadas mediante un revestimiento que contiene la sustancia activa tramadol en forma de sacarinato de tramadol así como eventualmente otros excipientes.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 18.684	☒
Recibo de la tasa respectiva \$ 608.000,00	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia dela primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☒
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería	☒

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

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 49,290
FECHA : AGOSTO 9 DE 2000

SUPERINTENDENCIA Y LICENCIADO
Radicación : C0064193 00023330 Folios: 67
Fecha (RCB): 2000-08-09 17:41:27
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2528 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNAC

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACIÓN	BANCO POPULAR	BOGOTA	030-00110-6	2879084	5.825.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50009-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN TOTAL	608.000.00 608.000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE NO. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París --el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4--

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuyas prioridades ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.
-

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO ARANGO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLORED A RICAURTE y/o JOSE LLORED A CAMACHO, para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 18.684. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLORED A

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENION

La presente invención comprende formas de administración de tramadol retardadas mediante un revestimiento que contiene la sustancia activa tramadol en forma de sacarinato de tramadol así como eventualmente otros excipientes.

La presente invención se refiere a formas de administración de tramadol retardadas mediante un revestimiento, que contienen la sustancia activa tramadol en forma de sacarinato de tramadol, y eventuales otros excipientes.

El clorhidrato de tramadol, que es clorhidrato de (1RS,2RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)-ciclohexanol, que tiene alta solubilidad en agua, se utiliza frecuentemente para combatir dolores intensos y medianamente intensos.

La aplicación de clorhidrato de tramadol en forma de preparaciones retardadas constituye una mejora de la terapia con esta sustancia activa. El retardo permite disponer también para esta sustancia, con un tiempo medio relativamente corto en el organismo, de una preparación de efecto prolongado disminuyendo los efectos secundarios por un nivel más uniforme en la sangre y mejorar el mantenimiento de la posología en los pacientes.

El retardo de la sustancia activa clorhidrato de tramadol puede lograrse, por ejemplo, revistiendo las formas medicamentosas que contienen clorhidrato de tramadol con películas retardantes. Sin embargo, el retardo de esta sustancia activa con ayuda de películas de revestimiento involucra una complejidad relativamente elevada porque las películas de revestimiento provenientes de sistemas de

revestimiento acuosos para esas sustancias activas de alta solubilidad en agua frecuentemente constituyen solamente una barrera de difusión insuficiente y la permeabilidad de estas películas de revestimiento para el clorhidrato de tramadol generalmente se modifica durante el almacenaje (P.B. O'Donnell, J.W.McGinity, "Mechanical Properties of Polymeric Films, Prepared from Aqueous Polymeric Dispersions in Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms", Drugs and the Pharmaceutical Science Vol. 79, ed. J. W. McGinity, Marcel Decker, New York, Basilea, Hong Kong 1997).

En consecuencia, la preparación de estas composiciones retardadas de clorhidrato de tramadol exige procedimientos de revestimiento relativamente complejos con películas de varias capas o procedimientos de templado muy prolongados, como están descriptos en las patentes US 5.645.858 o 5.580.578 o 5.681.585 o 5.472.712 así como en K. Bauer, "Coated Pharmaceutical Dosage Forms", medpharm Scientific Publishers, Stuttgart 1998; B. Sutter, Dissertation, Universität Dusseldorf, 1987 o en F. N. Christensen, Proceed. Intern. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater. 17, 124, 1990. Si se aplican estos revestimientos a partir de solventes orgánicos, la problemática conexa ecológica y de residuos de solvente encarece adicionalmente el retardo de clorhidrato de tramadol.

La finalidad de la invención consiste por lo tanto en

proponer una forma de administración de la sustancia activa tramadol retardada mediante un revestimiento que inmediatamente después de su preparación ofrece un perfil de liberación de sustancia activa estable en almacenaje, sin necesidad de procedimientos de revestimiento costosos y complejos o sin necesidad de procedimientos de templado de larga duración y por lo tanto también muy costosos.

Conforme a la invención, se cumple con esta finalidad proveyendo una forma de administración provista de un revestimiento retardante y que contiene la sustancia activa tramadol en forma de sacarinato de tramadol así como eventualmente otros excipientes.

Las formas de administración retardadas según la presente invención presentan imprevisiblemente inmediatamente después de su preparación un perfil de liberación de sustancia activa estable en almacenaje sin que se necesite un templado siguiente al secado convencional del revestimiento retardante.

Para la preparación de sacarinato de tramadol se hace reaccionar el tramadol (1RS,2RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)-ciclohexanol y/o al menos una sal hidrosoluble correspondiente, preferiblemente hidrosoluble, con sacarina y/o al menos una sal preferiblemente hidrosoluble de sacarina. Como sal de tramadol se utiliza preferiblemente clorhidrato de tramadol y como sal de la

sacarina preferiblemente su sal sódica, potásica, cálcica o amónica, preferiblemente su sal sódica.

El sacarinato de tramadol también puede formarse in situ durante la fabricación de las formas de administración.

La formación in situ en el sentido de la presente invención significa que una sal fácilmente soluble en agua del tramadol se mezcla con una sal fácilmente soluble en agua de sacarina, se humedece varias veces y se granula, eventualmente se extruye y/o se formula con aporte de energía, preferiblemente bajo presión y/o aporte de calor.

Para la formación in situ del sacarinato de tramadol puede utilizarse el tramadol como sal hidrosoluble farmacéuticamente tolerable, preferiblemente como clorhidrato de tramadol, y en calidad de sal hidrosoluble farmacéuticamente tolerable de la sacarina preferiblemente su sal sódica, potásica, cálcica o amónica, con particular preferencia su sal sódica.

Las formas de administración según la invención provistas de un revestimiento retardante son adecuadas preferiblemente para la aplicación oral.

En una modalidad de realización preferida de la presente invención, las formas de administración de la presente invención se encuentran como tabletas, cápsulas o suspensiones.

En otra modalidad de realización preferida de la

presente invención, las formas de administración de la presente invención se encuentran en forma de múltiples partículas, preferiblemente en forma de microtabletas, microcápsulas, micropellas, granulados, cristales de sustancia activa o pellas, eventualmente cargadas en cápsulas o comprimido en forma de tabletas, o suspendidas, preferiblemente en forma homogénea en un líquido hidrófilo o lipófilo, con particular preferencia en forma de jugos o dispersiones orales. Cuando las formas de administración de la presente invención se encuentra en forma de granulados o pellas, éstos pueden tener preferiblemente un tamaño de 0,1 a 3 mm, con particular preferencia del orden de 0,5 a 2 mm.

Si las formas de administración de la presente invención se encuentran en forma de microtabletas, éstas pueden tener preferiblemente un diámetro de 0,5 a 5 mm, especialmente en el intervalo de 1 a 3 mm y con particular preferencia en el intervalo de 1 a 2 mm.

Si las formas de administración oral de la presente se encuentran en formas de cristales de sustancia activa, micropartículas, micropellas o microcápsulas, éstas pueden tener preferiblemente un diámetro de 10 μm hasta 1 mm, especialmente en el intervalo de 15 μm hasta 0,5 mm, y con particular preferencia en el intervalo de 30 μm hasta 200 μm .

Las formas de administración de la presente invención pueden contener además, de acuerdo con la modalidad de

realización y en calidad de otros componentes, los excipientes habituales convencionales.

Cuando las formas de administración de la presente invención se encuentran en forma de tabletas o microtabletas, éstas pueden contener como excipientes preferiblemente celulosa microcristalina, éteres de celulosa, lactosa, almidón o derivados de almidón, azúcares alcohólicos, fosfato ácido de calcio, así como los aglutinantes, reguladores de fluencia, lubricantes y eventualmente disgregadores de tabletas convencionales y habituales.

Cuando las formas de administración de la presente invención se encuentran en forma de pellas, granulados o micropellas, éstas pueden contener como otros excipientes preferiblemente celulosa microcristalina, éteres de celulosa, lactosa, almidón y derivados de almidón, azúcares alcohólicos, fosfato ácido de calcio, alcoholes grasos, ésteres de glicerina o ésteres de ácidos grasos.

Cuando las formas de administración de la presente invención se encuentran en forma de microcápsulas o micropartículas, éstas pueden contener de acuerdo con el tipo de procedimiento para su fabricación los excipientes habituales convencionales. La preparación de las diversas formas de administración de la invención puede tener lugar por diversos métodos convencionales.

Cuando las formas de administración de la invención se

encuentran en forma de tabletas, éstas pueden prepararse, por ejemplo, comprimiendo granulados preparados por granulación por vía húmeda, por vía seca o en fase fundida, o por tabletado directo del sacarinato de tramadol eventualmente con otros excipientes. Además, las tabletas pueden ser preparadas comprimiendo pellas revestidas, cristales de sustancia activa, micropartículas o microcápsulas.

Las formas de administración de la presente invención en forma de pellas pueden obtenerse por extrusión y esferonización, por aglomeración acumulativa o por aglomeración directa en una mezcladora de alta velocidad o en lecho fluidizado por rotor. Se prefiere particularmente la preparación de las pellas por extrusión de masas húmedas y esferonización subsiguiente.

La preparación de las microcápsulas tiene lugar por los procedimientos habituales de microencapsulado, por ejemplo secado de spray, solidificación de spray o coacervación.

En una modalidad preferida de las formas de administración de la presente invención, la película retardante de revestimiento está basada preferiblemente en un polímero natural y/o sintético eventualmente modificado insoluble en agua o en una cera natural, semisintética o sintética o en una grasa o un alcohol graso o una mezcla de al menos estos dos componentes.

En calidad de polímeros insolubles en agua se utilizan

para la preparación de un revestimiento retardante preferiblemente poliacrilatos y polimetacrilatos, con particular preferencia poli(C₁₋₄)-alquil(met)acrilatos, poli(C₁₋₄)-dialquilamino-(C₁₋₄)-alquil(met)acrilatos y/o sus copolímeros, con particular preferencia copolímeros de acrilato de etilo y metacrilato de metilo con una relación molar de los monómeros de 2 : 1 (producto conocido bajo la denominación comercial Eudragit NE30D), copolímeros de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de metilmetacrilato de trimetilamonio con una relación molar de monómeros de 1 : 2 : 0,1 (producto conocido bajo la denominación comercial Eudragit RS), copolímeros de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de metilmetacrilato de trimetilamonio con una relación molar de monómeros de 1 : 2 : 0,2 (producto conocido bajo la denominación comercial Eudragit RL) o una mezcla de al menos dos de estos copolímeros precedentemente citados. Estos materiales de revestimiento se obtienen comercialmente en forma de dispersiones acuosas de látex al 30% en peso, es decir bajo las denominaciones comerciales de Eudragit RS30D, Eudragit NE 30D o Eudragit RL30D respectivamente, y como tales se utilizan preferiblemente como material de revestimiento.

También en forma preferida pueden utilizarse como polímeros insolubles en agua para la preparación del revestimiento retardante de la forma de administración de la

presente invención acetatos de polivinilo, eventualmente en combinación con otros excipientes. Estos se obtienen comercialmente en forma de dispersión acuosa que contiene 27% en peso de acetato de polivinilo, 2,5% en peso de povidona y 0,3% en peso de laurilsulfato sódico (conocido bajo la denominación comercial Kollicoat SR 30 D).

En otra modalidad de realización preferida, los revestimientos retardantes de las formas de administración de la presente invención están basados en derivados de celulosa insolubles en agua, preferiblemente alquilcelulosas como por ejemplo etilcelulosa o ésteres de celulosa, como por ejemplo acetato de celulosa. Los revestimientos de etilcelulosa o acetato de celulosa se aplican preferiblemente a partir de una dispersión acuosa de pseudolátex. Las dispersiones acuosas de pseudolátex de etilcelulosa se obtienen comercialmente en forma de dispersiones al 30% en peso (producto conocido bajo la denominación comercial Aquacoat) o como dispersiones al 35% en peso (conocido bajo la denominación comercial Surelease).

En calidad de ceras, grasas o alcoholes grasos naturales, semisintéticos o sintéticos, el revestimiento retardante de las formas de administración de la presente invención puede estar basado preferiblemente en cera carnauba, cera de abejas, monoestearato de glicerilo, monobehenato de glicerilo (producto conocido bajo la

denominación comercial Compritol AT0888), ditripalmitoestearato de glicerilo (conocido bajo la denominación comercial de Precirol AT05), cera microcristalina, alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico o una mezcla de al menos dos de estos componentes.

Cuando el revestimiento retardante está basado en un polímero natural y/o sintético insoluble en agua y eventualmente modificado, la dispersión o solución de revestimiento puede contener además del correspondiente polímero un plastificante convencional fisiológicamente tolerable para disminuir la temperatura mínima de película necesaria.

Los plastificantes adecuados son, por ejemplo, diésteres lipófilos de un ácido dicarboxílico alifático o aromático con C₆-C₄₀ o un alcohol alifático C₁-C₈, como por ejemplo ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, sebacato de dibutilo o sebacato de dietilo, ésteres hidrófilos o lipófilos de ácido cítrico, como por ejemplo citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltributilo o citrato de acetiltriethyl, polietilenglicoles, polipropilenglicol, ésteres de la glicerina, como por ejemplo triacetina, el producto conocido bajo la denominación comercial Myvacet (mono y diglicéridos acetilados, C₂₃H₄₄O₅ hasta C₂₅H₄₇O₇), triglicéridos de cadena de tamaño medio (conocido bajo la denominación comercial Miglyol), ácido oleico o mezclas de al

menos dos de estos plastificantes.

Preferiblemente, las dispersiones acuosas de Eudragit RS y eventualmente Eudragit RL contienen citrato de trietilo.

Preferiblemente el revestimiento retardante de las formas de administración según la presente invención contiene el o los plastificantes en la proporción de 5 a 50% en peso, preferiblemente 10 a 40% en peso y con particular preferencia 10 a 30% en peso con relación a la cantidad del o de los polímeros utilizados. En casos particulares, por ejemplo para acetato de celulosa, también pueden utilizarse mayores proporciones de plastificantes, por ejemplo hasta 110%.

Además, el revestimiento retardante puede contener otros excipientes convencionales conocidos, como por ejemplo lubricantes tales como talco o monoestearato de glicerilo, pigmentos colorantes, preferiblemente óxido de hierro u óxido de titanio, o tensioactivos como por ejemplo el producto conocido bajo la denominación comercial de Tween 80.

El perfil de liberación de tramadol obtenido inmediatamente después de la preparación de las formas de administración de la presente invención puede ser regulado por métodos convencionales conocidos, como por ejemplo el espesor del revestimiento o por utilización de otros excipientes como componentes del revestimiento. Estos excipientes adecuados son, por ejemplo, formadores de poros hidrófilos o dependientes del pH, como por ejemplo

carboximetilcelulosa sódica o acetoftalato de celulosa, acetosuccinato de hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, polietilenglicol o manitol o polímeros hidrosolubles, como por ejemplo polivinilpirrolidona o celulosas hidrosolubles, preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa.

El revestimiento retardante también puede contener excipientes insolubles o lipófilos, como por ejemplo dióxido de silicio alquilizado, que se comercializa por ejemplo bajo la denominación Aerosil R972, o estearato de magnesio para reforzar el efecto de retardo.

Las formas de administración de la presente invención para la liberación del sacarinato de tramadol también pueden contener adicionalmente un revestimiento resistente a jugos gástricos que se disuelve en función del pH. Mediante este revestimiento puede lograrse que las formas de administración de la presente invención pasen sin disolución por el tracto gástrico y que recién se libera el sacarinato de tramadol en el tracto intestinal. Preferiblemente, el revestimiento resistente a jugos gástricos se disuelve a pH entre 5 y 7,5.

El revestimiento resistente a jugos gástricos está basado preferiblemente en copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo con una relación molar de los correspondientes monómeros de 1 : 1 (producto conocido bajo la denominación comercial Eudragit L), copolímeros de

ácido metacrílico/metacrilato de metilo con una relación molar de los correspondientes monómeros de 1 : 2 (producto conocido bajo la denominación comercial Eudragit S), o copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo con una relación molar de los correspondientes monómeros de 1 : 1 (producto conocido bajo la denominación comercial Eudragit L30D-55), copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de metilo/metacrilato de metilo con una relación molar de los correspondientes monómeros de 7 : 3 : 1 (producto conocido bajo la denominación comercial Eudragit FS), goma laca, acetatosuccinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetatoftalato de celulosa o una mezcla de al menos dos de estos componentes, que eventualmente también pueden utilizarse en combinación con los poliacrilatos o polimetacrilatos insolubles en agua arriba citados, preferiblemente en combinación con Eudragit NE30D y/o Eudragit RL y/o Eudragit RS.

Los revestimientos de las formas de administración de la presente invención también pueden aplicarse por los procedimientos convencionales adecuados para cada tipo de revestimiento, como por ejemplo por rociado de soluciones, dispersiones o suspensiones, por procedimientos de fusión o procedimientos de aplicación de polvos. Las soluciones, dispersiones o suspensiones pueden utilizarse en forma de soluciones o dispersiones acuosas u orgánicas, prefiriéndose

dispersiones acuosas. Como solventes orgánicos pueden utilizarse alcoholes, por ejemplo etanol o isopropanol, cetonas, como por ejemplo acetona, ésteres, como por ejemplo acetato de etilo, hidrocarburos clorados, como por ejemplo diclorometano, utilizándose preferiblemente alcoholes y cetonas. También es posible utilizar mezclas de al menos dos de estos solventes. Estos procedimientos son conocidos del estado de la técnica, por ejemplo H. Sucker, Editorial Georg Thieme, 1991, páginas 347 y siguientes, y se incorporan a la presente a título de referencia.

Cuando las formas de administración de la presente invención se encuentran en forma de múltiples partículas, el revestimiento retardante se aplica preferiblemente de manera que las formas microparticuladas que contienen el sacarinato de tramadol después de su preparación son revestidas con los correspondientes polímeros y eventualmente otros excipientes a partir de medios acuosos y/u orgánicos, preferiblemente a partir de medios acuosos, con ayuda del procedimiento de lecho fluidizado, secándose preferiblemente en forma simultánea al revestimiento a las temperaturas habituales en la capa fluidizada, sin templar el revestimiento a continuación. Preferiblemente el secado del revestimiento de poliacrilato o polimetacrilato se lleva a cabo a una temperatura de aire de alimentación de 30 a 50°C, con particular preferencia 35 a 45°C.

Para revestimientos a base de celulosa, como por ejemplo etilcelulosa o acetato de celulosa, el secado se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 50 a 80°C, con particular preferencia en el intervalo de 55 a 65°C.

Los revestimientos de cera pueden aplicarse en fase fundida en capa fluidizada y después del revestimiento son enfriados a temperaturas inferiores al correspondiente intervalo de fusión hasta la total solidificación. La aplicación de revestimientos de cera también puede tener lugar por rociado de sus soluciones en solventes orgánicos.

Para la ulterior modificación del perfil de liberación de sustancia activa las formas de administración retardadas de la presente invención pueden contener el sacarinato de tramadol en una matriz retardante, preferiblemente en forma uniformemente distribuida.

Como materiales de matriz pueden utilizarse materiales hidrófilos fisiológicamente tolerables conocidos para peritos en estas artes. Preferiblemente se utilizan como materiales hidrófilos de matriz polímeros, con particular preferencia éteres de celulosa, ésteres de celulosa y/o resinas acrílicas. Con especial preferencia se utilizan como materiales de matriz etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, ácido poliacrílico y ácido

polimetacrílico y/o sus derivados, así como sus sales, amidas o ésteres.

También se prefieren materiales de matriz de materiales hidrófugos, como por ejemplo polímeros hidrófugos, ceras, grasas, ácidos grasos de cadena larga, alcoholes grasos o sus correspondientes ésteres o éteres o sus mezclas. Con particular preferencia se utilizan como materiales hidrófugos mono o diglicéridos de ácidos grasos $C_{12}-C_{30}$ y/o alcoholes grasos $C_{12}-C_{30}$ y/o ceras o sus mezclas.

También es posible utilizar mezclas de los materiales hidrófilos e hidrófugos arriba citados como materiales de matriz retardante.

La preparación de la matriz retardante puede llevarse a cabo por métodos convencionales conocidos para peritos en estas artes.

En otra modalidad de realización preferida, las formas de administración de la presente invención contienen además de la sustancia activa tramadol en su forma retardada, también en su forma no retardada, como por ejemplo como clorhidrato de tramadol. Por combinación con la sustancia activa inmediatamente liberada puede obtenerse una alta dosis inicial para un rápido alivio del dolor. La lenta liberación de la forma retardada impide luego una disminución del efecto analgésico.

La cantidad de tramadol a administrar al paciente varía,

por ejemplo en función del peso del paciente, la indicación y la severidad de los dolores o de la enfermedad. Preferiblemente, la cantidad de tramadol a administrar así como su liberación se regula de manera que solamente sean necesarias dos aplicaciones diarias, preferiblemente sólo una aplicación diaria.

Con una única aplicación diaria las formas de administración de la presente invención contienen 10 a 1200 mg, preferiblemente 20 a 1000 mg y con particular preferencia 100 a 800 mg de tramadol.

Con una doble aplicación por día, las formas de administración de la presente invención contienen preferiblemente 5 a 600 mg, con particular preferencia 10 a 500 mg y con especial preferencia 50 a 400 mg de tramadol.

Preferiblemente las formas de administración de la presente invención se utilizarán para combatir dolores o para el tratamiento de incontinencia urinaria, tos, reacciones inflamatorias, reacciones alérgicas, depresiones, abuso de drogas, abuso de alcohol, gastritis, diarrea, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades psíquicas o epilepsia, particularmente para combatir dolores o para el tratamiento de incontinencia urinaria o tos.

Las formas de administración de la presente invención ofrecen la ventaja que inmediatamente después de su

preparación presentan un perfil de liberación de sustancia activa estable en almacenaje sin que sea necesario el templado que generalmente sigue al secado o un complejo procedimiento de revestimiento. Esto permite disminuir la duración del proceso de producción y en consecuencia también los costos para la preparación de las formas de administración de la presente invención.

Además, la liberación de la sustancia activa tramadol tiene lugar imprevisiblemente a partir de la forma de administración de la invención provista con un revestimiento retardante aplicado a partir de un medio acuoso en forma mucho más retardada que las formas de administración provistas con un revestimiento retardante de idéntica estructura y que contienen la sustancia activa tramadol en forma de clorhidrato de tramadol. La aplicación de la película de revestimiento retardante a partir de un medio acuoso ofrece además la ventaja que ya no se necesita una costosa recuperación de solventes orgánicos y que las formas de administración de la presente invención ya no contienen residuos de solvente.

Además, las formas de administración de la presente invención se distinguen porque la liberación de la sustancia activa tramadol a partir de las formas de administración de la presente invención no son influenciadas por una variación de las condiciones de liberación dentro de los límites

habituales como, por ejemplo, la concentración iónica de los tampones, la presencia de sustancias tensioactivas o por diferentes sollicitaciones mecánicas.

El perfil de liberación de las formas de administración de la presente invención se determina de la siguiente manera:

La forma de administración de la presente invención se coloca en el aparato de canastilla o el aparato de agitador de paleta de Farmacopea Europea a una temperatura del medio de liberación de $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ a una velocidad de rotación de 100 revoluciones por minuto o 50 revoluciones por minuto en el caso del aparato de paleta rotatoria, durante dos horas en 600 ml de jugo gástrico sintético a pH 1,2. Luego se ensaya la forma de administración durante otras ocho horas en 900 ml de jugo intestinal sintético a pH 7,2. La cantidad de sacarinato de tramadol liberada en un momento determinado se determinó mediante HPLC. Los valores indicados son promedios de 3 ensayos.

La invención será ilustrada a continuación en base a los ejemplos 1 a 11, que se dan solamente a título ilustrativo y no limitan el alcance de la invención.

Ejemplo 1:

Para la preparación de sacarinato de tramadol se disuelven totalmente en la mínima cantidad de agua y bajo calentamiento cantidades equimolares de tramadol: clorhidrato de (1RS,2RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-

metoxifenil)-ciclohexanol y sacarinato de sodio o dihidrato de sacarinato de sodio. A continuación las dos soluciones se mezclan entre sí bajo agitación. El sacarinato de tramadol cristaliza en la solución acuosa después de corto tiempo al enfriar, se aísla por métodos convencionales y se purifica con etanol.

Preparación de las pellas:

2500 g de sacarinato de tramadol y 2500 g de celulosa microcristalina (denominación comercial Avicel PH 105, FMC) se mezclan durante 10 minutos en una mezcladora rápida Diosma P25 y luego se granulan durante 10 minutos con 3300 g de agua demineralizada. El granulado húmedo se extruye en una extrusora NICA E 140 con una matriz de extrusión de 1,0 x 2,0 mm y el extruido húmedo se esferoniza en cargas de 2,7 kg en esferonizador NICA durante 15 minutos a 800 revoluciones por minuto. Las pellas se secan luego durante la noche a 50°C en estufa. El rendimiento en pellas con un tamaño de partícula en el intervalo de 800 a 1250 µm es de más del 90%.

Aplicación del revestimiento:

3 kg de estas pellas (800 - 1250 µm) se proveen en capa fluidizada (Hüttlin HKC05) con un revestimiento de una dispersión acuosa de la siguiente composición a una temperatura de producto de 26 a 30°C, hasta un incremento de peso de 16% en peso (con relación al peso inicial de las pellas). Esta aplicación de revestimiento corresponde a una

aplicación de polímero de 13% en peso (con relación al peso inicial de las pellas). Las pellas se secan luego durante 10 minutos en capa fluidizada a 45°C.

Dispersión acuosa para 3 kg de pellas:

Eudragit RS 30 D	1049,0 g
Eudragit RL 30 D	296,0 g
Citrato de trietilo	80,7 g
Monoestearato de glicerilo	20,2 g
Tween 80	1,9 g
<u>Aqua demineralizada</u>	<u>1074,2 g</u>
Total	2522,0 g

345 mg de pellas provistas de revestimiento retardante contienen 149 mg de sacarinato de tramadol, correspondiente a una cantidad de sustancia activa de 100 mg de clorhidrato de tramadol.

El perfil de liberación se determinó por el método arriba indicado en el aparato de canastilla y está resumido en la siguiente tabla 1 así como en la figura 3.

Tabla 1:

Tiempo (minutos)	Sacarinato de tramadol liberado, en % de la dosis total de sustancia activa
0	0
60	11
120	32

180	46
240	57
300	67
360	76
480	93
600	105

Además, se ensayó la liberación de sustancia activa de las pellas así preparados y provistas de revestimiento retardante por el método indicado precedentemente en medios de liberación de distinta composición, según la siguiente tabla 2:

Tabla 2:

a)	2 horas jugo gástrico a pH 1,2 y 10 horas jugo intestinal a pH 7,2
b)	10 horas en jugo gástrico a pH 1,2
c)	10 horas jugo intestinal a pH 6,0
d)	10 horas jugo intestinal a pH 7,2
e)	2 horas jugo gástrico a pH 1,2 y 10 horas jugo intestinal a pH 7,2, cada uno con 0,1% Tween 80

Los resultados de estos ensayos están representados en la figura 1. Como se aprecia en la figura 1, el perfil de liberación de las pellas de sacarinato de tramadol provistas de revestimiento retardante apenas es influenciado por la diferente composición del medio de liberación. Ni el pH ni la fuerza iónica ni la presencia de sustancias tensioactivas influyen el perfil de liberación de las pellas provistas

de revestimiento retardante.

Ejemplo comparativo 1:

Preparación de pellas que contienen clorhidrato de tramadol:

275 g de clorhidrato de tramadol, 75 g de celulosa microcristalina (denominación comercial Avicel PH 105, FMC) y 150 g de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (1-HPC LH31) se mezclan durante 10 minutos en mezcladora planetaria Kenwood Chef y luego se granulan con 250 g de agua demineralizada durante 10 minutos. El granulado húmedo se extruye en una extrusora NICA E 140 con una matriz de extrusión de 1,0 x 2,0 mm y el extruido húmedo se esferoniza en esferonizadora NICA durante 15 minutos a 800 revoluciones por minuto. Las pellas se secan luego durante la noche a 50°C en estufa. El rendimiento en pellas de un tamaño de partícula en el intervalo de 800 a 1200 µm es de más del 90%.

Aplicación del revestimiento:

320 g de estas pellas (800 - 1250 µm) se proveen en capa fluidizada (Aeromatic, Strea 1) con un revestimiento de una dispersión acuosa de la siguiente composición, con una temperatura del producto de 26 a 32°C hasta un aumento de peso del 25% en peso con relación al peso inicial de las pellas. Esta aplicación de revestimiento corresponde a una aplicación de polímero de 16% en peso (con relación al peso inicial de las pellas). Las pellas se secan luego durante 10 minutos en capa fluidizada a 45°C.

Dispersión acuosa para 320 g de pellas:

Eudragit RS 30 D	152,8 g
Eudragit RL 30 D	13,9 g
Citrato de trietilo	15,0 g
Talco	15,0 g
<u>Agua demineralizada</u>	<u>203,3 g</u>
Total	400,0 g

228 mg de pellas provistas con revestimiento retardante contienen 100 mg de clorhidrato de tramadol.

El perfil de liberación se determina por el método arriba indicado con el aparato de canastilla. Los resultados de estos ensayos así como para las pellas de la presente invención según el ejemplo 1 están reproducidos en la figura 4.

Como puede apreciarse en la figura 4, las pellas de sacarinato de tramadol provistos de revestimiento retardante tienen un perfil de liberación de sustancia activa durante 10 horas, mientras que las pellas de clorhidrato de tramadol provistos de un revestimiento retardante, a pesar del mayor espesor del revestimiento y de la composición menos permeable del polímero en el revestimiento, liberan casi totalmente la sustancia activa en el término de 4 horas después de un corto tiempo de retardo.

Además se determinó la liberación intrínseca de sustancia activa de clorhidrato de tramadol o sacarinato de

tramadol, respectivamente.

La determinación de la liberación intrínseca de sustancia activa se llevó a cabo tanto para clorhidrato de tramadol como también para sacarinato de tramadol en agua demineralizada ($37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$) por el método "<1087> intrinsic dissolution" publicado en USP 24-NF 19 first supplement (página 2706 y siguientes). Para cada una de ambas sustancias activas se calculó la liberación intrínseca a partir del aumento de la liberación acumulativa de la sustancia activa hasta incluso el momento en que están liberados el 10% del comprimido y se indica a continuación como régimen de liberación en $\text{mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$.

Liberación intrínseca en agua:

Clorhidrato de tramadol	$21 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$
Sacarinato de tramadol	$2 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$

La diferencia en la liberación intrínseca de sustancia activa indica claramente que el sacarinato de tramadol es liberado en forma mucho más lenta de las formas medicamentosas que el clorhidrato de tramadol y por lo tanto también pasa más lentamente por permeabilidad a través de las barreras de difusión.

Ejemplo 2:

Preparación de las pellas:

505 g de sacarinato de tramadol y 505 g de celulosa microcristalina (denominación comercial Avicel PH 105, FMC)

se mezclan durante 10 minutos en mezcladora planetaria Kenwood Chef y luego se granulan durante 10 minutos con 630 g de agua demineralizada. El granulado húmedo se extruye en extrusora NICA E 140 con una matriz de extrusión de 1,0 x 2,0 mm y el extruido húmedo se esferoniza en esferonizador NICA durante 15 minutos a 800 revoluciones por minuto. Las pellas se secan luego durante la noche a 50°C en estufa. El rendimiento en pellas con un tamaño de partícula en el intervalo de 800 a 1250 μm es de más de 90%.

Aplicación del revestimiento:

200 g de estas pellas (800 - 1250 μm) se revisten en lecho fluidizado (Aeromatic, Strea 1) con una dispersión acuosa de la siguiente composición a una temperatura de producto de 26 a 30°C hasta un incremento de peso de 27% en peso (con relación al peso inicial de las pellas). Este revestimiento corresponde a una aplicación de polímero de 21% en peso (con relación al peso inicial de las pellas). Las pellas revestidas se secan luego durante 10 minutos en capa fluidizada.

Dispersión acuosa para 200 g de pellas:

Eudragit RS 30 D	108,6 g
Eudragit RL 30 D	30,6 g
Citrato de trietilo	8,3 g
Monoestearato de glicerilo	2,1 g
Tween 80	0,2 g

Agua demineralizada 111,2 g

Total 261,0 g

379 mg de pellas provistas de revestimiento retardante contienen 149 mg de sacarinato de tramadol, correspondiente a una cantidad de sustancia activa de 100 mg de clorhidrato de tramadol.

El perfil de liberación se determinó por el método arriba descrito en el aparato de canastilla y se indica en la siguiente tabla 3 así como en la figura 3. A diferencia de las condiciones arriba descritas, las pellas revestidas fueron ensayados durante 10 minutos en jugo intestinal sintético a pH 7,2.

Tabla 3:

Tiempo (minutos)	Sacarinato de tramadol liberado en % de la dosis total de sustancia activa
0	0
60	3
120	14
180	26
240	35
300	46
360	56
480	74
600	91
720	100

Ejemplo 3:

Preparación de las pellas:

505 g de sacarinato de tramadol y 505 g de celulosa microcristalina (denominación comercial Avicel PH 105, FMC) se mezclan durante 10 minutos en mezcladora planetaria Kenwood Chef y luego se granulan durante 10 minutos con 630 g de agua demineralizada. El granulado húmedo se extruye en extrusora NICA E 140 con una matriz de extrusión de 1,0 x 2,0 mm y el extruido húmedo se esferoniza en esferonizador NICA durante 15 minutos a 800 revoluciones por minuto. Las pellas se secan luego durante la noche a 50°C en estufa. El rendimiento en pellas con un tamaño de partícula en el intervalo de 800 a 1250 μm es de más de 90%.

Aplicación del revestimiento:

200 g de estas pellas (800 - 1250 μm) se proveen en capa fluidizada (Aeromatic, Strea 1) con revestimiento de una dispersión acuosa de la siguiente composición, a una temperatura de producto de 26 a 30°C hasta un aumento de peso de 21% en peso (con relación al peso inicial de las pellas). Esta aplicación de revestimiento corresponde a una aplicación de polímero de 14% en peso (con relación al peso inicial de las pellas). Las pellas revestidas se ensayan por una parte directamente después del revestimiento y el secado habitual y por otra parte después de un templado a 40°C durante 15 horas en estufa.

Dispersión acuosa para 200 g de pellas:

Eudragit RS 30 D	80,0 g
Eudragit RL 30 D	20,0 g
Citrato de trietilo	6,0 g
Talco	6,0 g
<u>Agua demineralizada</u>	<u>88,0 g</u>
Total	200,0 g

361 mg de pellas provistas de revestimiento retardante contienen 149 mg de sacarinato de tramadol, que corresponden a una cantidad de sustancia activa de 100 mg de clorhidrato de tramadol.

Los respectivos perfiles de liberación fueron determinados por el método arriba descrito en el aparato de canastilla y están reproducidos en la siguiente tabla 4 así como para las pellas sin templar en la figura 3.

Tabla 4:

Tiempo (minutos)	Sacarinato de tramadol liberado en % de la dosis total de sustancia activa sin templar	Sacarinato de tramadol liberado en % de la dosis total de sustancia activa 15 h templado a 40°C
0	0	0
60	16	15
120	29	27
180	37	34
240	45	41
360	63	57

480	79	73
600	92	87

La diferencia entre los valores de liberación de sustancia activa con y sin templado, de aproximadamente 5%, corresponde a la dispersión habitual de los valores de medición. Por lo tanto, el templado después de la aplicación del revestimiento no tiene influencia sobre el perfil de liberación.

Ejemplo 4:

Preparación de las pellas:

252,5 g de sacarinato de tramadol y 252,5 g de celulosa microcristalina (denominación comercial Avicel PH 105, FMC) se mezclan durante 10 minutos en una mezcladora planetaria Kenwood Chef y luego se granulan durante 10 minutos con 338,0 g de agua demineralizada. El granulado húmedo se extruye en extrusora NICA E 140 con una matriz de extrusión de 1,0 x 2,0 mm y el extruido húmedo se esferoniza en esferonizador NICA durante 15 minutos a 800 revoluciones por minuto. Las pellas se secan luego durante la noche a 50°C en estufa. El rendimiento en pellas con un tamaño de partícula en el intervalo de 800 a 1250 μm es de más de 90%.

Aplicación del revestimiento:

170 g de estas pellas (800 - 1250 μm) se proveen en capa

fluidizada (Aeromatic, Strea 1) con un revestimiento de una dispersión acuosa de la siguiente composición, a una temperatura de producto de 26 a 30°C hasta un aumento de peso de 28% en peso (con relación al peso inicial de las pellas). Esta aplicación de revestimiento corresponde a una aplicación de polímero de 20% en peso (con relación al peso inicial de las pellas). Las pellas revestidas se secan luego durante 10 minutos en capa fluidizada a 45°C.

Dispersión acuosa para 170 g de pellas:

Eudragit RS 30 D	68,1 g
Eudragit RL 30 D	45,4 g
Citrato de trietilo	6,8 g
Talco	6,8 g
<u>Agua demineralizada</u>	<u>99,9 g</u>
Total	227,0 g

381 mg de pellas provistas de revestimiento retardante contienen 149 mg de sacarinato de tramadol, correspondiente a una cantidad de sustancia activa de 100 mg de clorhidrato de tramadol.

El perfil de liberación fue determinado por el método arriba descrito en el aparato de canastilla y está reproducido en la siguiente tabla 5 así como en la figura 3. A diferencia de las condiciones arriba descritas, las pellas revestidas fueron ensayadas durante 6 horas en jugo intestinal sintético a pH 7,2.

Tabla 5:

Tiempo (minutos)	Sacarinato de tramadol liberado en % de la dosis total de sustancia activa
0	0
30	4
120	62
240	94
300	99
480	100

Ejemplo 5:

Preparación de las pellas:

505,0 g de sacarinato de tramadol y 505,0 g de celulosa microcristalina (denominación comercial Avicel PH 105, FMC) se mezclan durante 10 minutos en mezcladora planetaria Kenwood Chef y luego se granulan durante 10 minutos con 630,0 g de agua demineralizada. El granulado húmedo se extruye en extrusora NICA E 140 con una matriz de extrusión de 1,0 x 2,0 mm y el extruido húmedo se esferoniza en esferonizador NICA durante 15 minutos a 800 revoluciones por minuto. Las pellas se secan luego durante la noche a 50°C en estufa. El rendimiento en pellas con un tamaño de partícula en el intervalo de 800 a 1250 μm es de más de 90%.

Aplicación del revestimiento:

200 g de estas pellas (800 - 1250 μm) se proveen en capa

fluidizada (Aeromatic, Strea 1) con un revestimiento de una dispersión acuosa de la siguiente composición a una temperatura de producto de 26 a 30°C hasta un aumento de peso de 20% en peso (con relación al peso inicial de las pellas). Esta aplicación de revestimiento corresponde a una aplicación de polímero de 16% en peso (con relación al peso inicial de las pellas). Las pellas revestidas se secan luego durante 10 minutos en capa fluidizada a 45°C.

Dispersión acuosa para 200 g de pellas:

Eudragit RS 30 D	106,1 g
Citrato de trietilo	6,4 g
Monoestearato de glicerilo	1,6 g
Tween 80	0,2 g
<u>Agua demineralizada</u>	<u>84,7 g</u>
Total	199,0 g

358 mg de pellas provistas de revestimiento retardante contienen 149 mg de sacarinato de tramadol, correspondiente a una cantidad de sustancia activa de 100 mg de clorhidrato de tramadol.

El perfil de liberación fue determinado por el método arriba descrito en el aparato de canastilla y está reproducido en la siguiente tabla 6 así como en la figura 3. A diferencia de las condiciones arriba indicadas, las pellas revestidas fueron ensayadas durante 14 horas en jugo intestinal sintético a pH 7,2.

Tabla 6:

Tiempo (minutos)	Sacarinato de tramadol liberado en % de la dosis total de sustancia activa
0	0
60	0
120	0
180	0
240	2
300	3
360	5
420	7
480	8
600	10
720	12
840	14
960	15

Ejemplo 6:

Ensayo de la estabilidad en almacenaje de pellas de sacarinato de tramadol provistos de revestimiento retardante:

Las pellas preparadas según el ejemplo 1 y provistos con un revestimiento retardante fueron almacenadas en recipientes de vidrio cerrados durante 1 ó 2 semanas respectivamente, a 30°C y 70% de humedad relativa, 40°C en condiciones secas o 40°C con 75% de humedad relativa ambiente, y luego se determinó el perfil de liberación por el método arriba descrito después del almacenaje. A diferencia de las

condiciones arriba indicadas las pellas revestidas fueron ensayadas durante 10 horas en jugo intestinal sintético a pH 7,2.

Los resultados de todos estos ensayos están reproducidos en la figura 2. Como se observa en la figura 2, el almacenaje a 30°C y 70% de humedad relativa ambiente así como a 40°C en condiciones secas no tiene influencia alguna sobre el perfil de liberación de sustancia activa. Incluso después de almacenaje a 40°C y 75% de humedad relativa ambiente solamente se produce una escasa disminución de la velocidad de liberación a partir de las pellas en parte pegoteadas. Por lo tanto las formas de administración de sacarinato de tramadol según la presente invención presentan inmediatamente después de su fabricación un perfil retardado de liberación de sustancia activa que es estable en almacenaje sin templado.

Ejemplo 7:

Preparación de las pellas:

250 g de sacarinato de tramadol y 250 g de celulosa microcristalina (denominación comercial Avicel PH 105, FMC) se mezclan durante 10 minutos en mezcladora planetaria Kenwood Chef y luego se granulan durante 10 minutos con 443 g de agua demineralizada. El granulado húmedo se extruye en extrusora NICA E 140 con una matriz de extrusión de 1,0 x 2,0 mm y el extruido húmedo se esferoniza en esferonizador NICA

durante 15 minutos a 800 revoluciones por minuto. Las pellas se secan luego durante la noche a 50°C en estufa. El rendimiento en pellas con un tamaño de partícula en el intervalo de 800 a 1250 μm es de más de 90%.

Aplicación del revestimiento:

170 g de estas pellas (800 - 1250 μm) se proveen en capa fluidizada (Aeromatic, Strea 1) con un revestimiento de una dispersión acuosa de la siguiente composición a una temperatura de producto de 35 a 40°C hasta un aumento de peso de 5% en peso (con relación al peso inicial de las pellas). Las pellas revestidas se secan luego durante 2 horas a 60°C en estufa.

Dispersión acuosa para 170 g de pellas:

Surelease E-7-7050*	34,0 g
<u>Agua demineralizada</u>	<u>23,0 g</u>
Total	57,0 g

Dispersión acuosa al 25% de pseudolátex de etilcelulosa. La dispersión comercial lista para su uso contiene sebacato de dibutilo como plastificante y dióxido de silicio como lubricante.

313 mg de pellas provistas de revestimiento retardante contienen 149 mg de sacarinato de tramadol, correspondiente a una dosificación de 100 mg de clorhidrato de tramadol.

El perfil de liberación fue determinado por el método arriba descrito en el aparato de canastilla y está

reproducido en la siguiente tabla 7 así como en la figura 3.

Tabla 7:

Tiempo (minutos)	Sacarinato de tramadol liberado en % de la dosis total de sustancia activa
0	0
60	15
120	58
240	69
300	71
480	76
600	79

Ejemplo 8:

Preparación de tabletas:

Composición por tableta:

Sacarinato de tramadol	149 mg
Celactosa	146 mg
Estearato de magnesio	3 mg

La celactosa y el estearato de magnesio fueron tamizados y luego mezclados homogéneamente con el sacarinato de tramadol durante 10 minutos en una mezcladora de caída libre (Bohle, LM 40). Esta mezcla se comprime en una prensa excéntrica Korsch EK0 con matrices adecuadas para dar tabletas combadas en forma de grageas de 10 mm con una altura de aproximadamente 5 mm y un radio de cúpula de 8 mm.

Aplicación del revestimiento:

2000 de estas tabletas fueron provistas en capa fluidizada (Aeromatic, Strea 1) con un revestimiento de una dispersión acuosa de la siguiente composición a una temperatura de producto de 26 a 30°C hasta un aumento de peso de 6,5% en peso (con relación al peso inicial de las tabletas). Esta aplicación de revestimiento corresponde a una aplicación de polímero de 5,0% en peso (con relación al peso inicial de las tabletas). Las tabletas revestidas se secan durante 10 minutos a 40°C en estufa.

Dispersión acuosa para 2000 tabletas:

Eudragit RS 30 D	69,7 g
Eudragit RL 30 D	29,8 g
Citrato de trietilo	6,0 g
Estearato de glicerilo	1,5 g
Tween 80	0,1 g
<u>Agua demineralizada</u>	<u>92,4 g</u>
Total	199,5 g

El perfil de liberación se determinó por el método arriba descrito en el aparato de paleta giratoria y está reproducido en la siguiente tabla 8.

Ejemplo comparativo 2:

Preparación de tabletas:

Composición por tableta:

Clorhidrato de tramadol	100 mg
-------------------------	--------

Celactosa	98 mg
Estearato de magnesio	2 mg

La celactosa y el estearato de magnesio se tamizan y luego se mezclan homogéneamente con el clorhidrato de tramadol durante 10 minutos en una mezcladora de caída libre (Bohle, LM 40). Esta mezcla se comprime en una prensa excéntrica Korsch EK0 mediante matrices para dar tabletas combadas de 9 mm con una altura de aproximadamente 5 mm y un radio de cúpula de 8 mm.

Aplicación del revestimiento:

2000 de estas tabletas fueron provistas en capa fluidizada (Aeromatic, Strea 1) con un revestimiento de una dispersión acuosa de la siguiente composición, con una temperatura de producto de 26 a 30°C hasta un aumento de peso de 6,5% en peso (con relación al peso inicial de las tabletas). Esta aplicación de revestimiento corresponde a una aplicación de polímero de 5,0% en peso (con relación al peso inicial de las tabletas). Las tabletas revestidas fueron secadas durante 10 minutos a 40°C en estufa.

Dispersión acuosa para 2985 tabletas:

Eudragit RS 30 D	69,7 g
Eudragit RL 30 D	29,8 g
Citrato de trietilo	6,0 g
Estearato de glicerilo	1,5 g
Tween 80	0,1 g

Agua demineralizada 92,4 g

Total 199,5 g

El perfil de liberación fue determinado por el método arriba descrito en el aparato de paleta giratoria y está reproducido en la siguiente tabla 8.

Tabla 8:

Tiempo (minutos)	Sacarinato de tramadol liberado en % de la dosis total de sustancia activa	Clorhidrato de tramadol liberado en % de la dosis total de sustancia activa
0	0	0
30	1	2
240	9	91
480	17	96
720	25	98

Mientras la sustancia activa clorhidrato de tramadol es liberada de las tabletas revestidas hasta más de 90% en el término de 4 horas, la liberación del sacarinato de tramadol de las tabletas revestidas se produce en forma mucho más lenta y con un régimen de liberación constante, liberándose recién 25% de la dosis total después de 12 horas.

También aquí se demuestra que la menor velocidad de disolución del sacarinato de tramadol con idénticas barreras de difusión produce un mayor retardo que en el caso del clorhidrato de tramadol y contrariamente a éste ya con menores espesores de película produce una cinética de

liberación de orden 0.

Ejemplo 9:

Preparación de las pellas:

500 g de clorhidrato de tramadol, 345 g de sacarinato de sodio y 845 g de celulosa microcristalina (denominación comercial Avicel PH 105, FMC) se mezclan durante 10 minutos y luego se granulan durante 10 minutos con una cantidad de agua demineralizada suficiente para la granulación. Después de la granulación, el granulado es extruído con una extrusora NICA E 140 con una matriz de extrusión de 0,8 x 1,6 mm y el extruido es granulado nuevamente con una cantidad suficiente de agua para obtener una masa plástica. Ésta se extruye nuevamente. El extruido húmedo se esferoniza en esferonizador NICA tipo S450. Después del secado de las pellas en estufa, éstas son clasificadas, observándose que más del 90% de las pellas tienen un tamaño en el intervalo de 0,63 a 1,0 mm.

Aplicación de los revestimientos:

1000 g de estas pellas se proveen en capa fluidizada (Huttlin HKC05) con un revestimiento de una dispersión acuosa de la siguiente composición con una temperatura de producto de 26 a 30°C hasta un aumento de peso de 20% en peso (con relación al peso inicial de las pellas). Esta aplicación de revestimiento corresponde a una aplicación de polímero de 16% en peso (con relación al peso inicial de las pellas). Las pellas se secan luego durante 10 minutos en capa fluidizada a

45°C.

Dispersión acuosa para 1000 g de pellas:

Eudragit RS 30 D	499,5 g
Eudragit RL 30 D	166,5 g
Citrato de trietilo	40,0 g
Monoestearato de glicerilo	10,0 g
Tween 80	1,1 g
<u>Agua demineralizada</u>	<u>612,9 g</u>
Total	1330 g

Carga de Las pellas revestidas en cápsulas:

406 mg de las pellas provistas con revestimiento retardante correspondiente a una concentración de sustancia activa de 100 mg de clorhidrato de tramadol, se cargan en una máquina encapsuladora Zanasi E6 en capsulas de gelatina dura de tamaño 0.

El perfil de liberación fue determinado por el método arriba descrito en el aparato de canastilla y está indicado en la siguiente tabla 9 y en la figura 3. A diferencia de las condiciones arriba descritas, Las pellas revestidas fueron ensayadas durante 10 horas en jugo intestinal sintético a pH 7,2.

Tabla 9:

Tiempo (minutos)	Sacarinato de tramadol liberado en % de la dosis total de sustancia activa
0	0
60	7
120	22
240	53
480	91
600	99
720	100

Ejemplo 10:

La preparación de las pellas se efectúa según el ejemplo 4.

400 g de estas pellas (800 - 1250 μ m) se proveen en capa fluidizada (Aeromatic, Strea 1) con un revestimiento de una dispersión acuosa de la siguiente composición a una temperatura de producto de 26 a 30°C hasta un aumento de peso de 25% en peso (con relación al peso inicial de las pellas. Esta aplicación de revestimiento corresponde a una aplicación de polímero de 20% en peso (con relación al peso inicial de las pellas). Las pellas revestidas se secan durante 10 minutos a 40°C en aparato de lecho fluidizado.

Dispersión acuosa para 400 g de pellas:

Eudragit RS 30 D	200,0 g
Eudragit RL 30 D	66,7 g

Citrato de trietilo	16,0 g
Monoestearato de glicerilo	4,0 g
Tween 80	0,5 g
<u>Agua demineralizada</u>	<u>213,8 g</u>
Total	500,0 g

373 mg de pellas provistas de revestimiento retardante contienen 149 mg de sacarinato de tramadol, correspondiente a una dosificación de 100 mg de clorhidrato de tramadol.

Preparación de tabletas:

Composición por tableta:

Pellas revestidas	373 mg
Kollidon CL	22,4 mg
Avicel PH101	142,0 mg
<u>Estearato de magnesio</u>	<u>2.6 mg</u>
Total	540 mg

Las pellas provistas de revestimiento retardante fueron mezclados durante 5 minutos en mezcladora de caída libre (Bohle, LM 40) con Kollidon CO (polivinilpirrolidona transversalmente reticulada) y luego mezclados durante otros 10 minutos con celulosa microcristalina (Avicel PH 101) y estearato de magnesio. Esta mezcla se comprime en una prensa tabletadora de carrusel (Fette, P 1200) para dar tabletas redondas biplanas de 12 mm de diámetro, 500 mg de peso y dureza 100 a 130 N.

En medio acuoso estas tabletas se descomponen en el

término de 1 a 2 minutos en pellas individuales.

El perfil de liberación se determinó por el método arriba descrito en el aparato de paleta giratoria y está reproducido en la siguiente tabla 10 así como en la figura 3.

Tabla 10:

Tiempo (minutos)	Sacarinato de tramadol liberado en % de la dosis total de sustancia activa
0	0
30	8
120	22
240	46
300	57
480	86
600	102

Ejemplo 11:

La preparación de las pellas se realizó según ejemplo 2.

200 g de estas pellas (800 - 1250 μ m) se revisten en capa fluidizada (Aeromatic, Strea 1) con una dispersión acuosa de la siguiente composición a una temperatura de producto de 35 a 40°C hasta un aumento de peso de 20% en peso con relación al peso inicial de las pellas. Esta aplicación de revestimiento corresponde a una aplicación de polímero de 15% en peso con relación al peso inicial de las pellas. Las pellas revestidas se secan durante 10 minutos a 45°C en

aparato de lecho fluidizado.

Dispersión acuosa para 200 g de pellas:

Kollicoat RS 30 D	100,0 g
Propilenglicol	3,0 g
Talco	7,0 g
<u>Agua demineralizada</u>	<u>90,0 g</u>
Total	200,0 g

358 mg de pellas provistas de revestimiento retardante contienen 149 mg de sacarinato de tramadol, correspondiente a una dosificación de 100 mg de clorhidrato de tramadol.

El perfil de liberación fue determinado por el método arriba descrito en el aparato de canastilla y está reproducido en la siguiente tabla 11.

Tabla 11:

Tiempo (minutos)	Sacarinato de tramadol liberado en % de la dosis total de sustancia activa
0	0
30	6
120	37
180	54
240	61
300	71
480	76
600	92
720	98

La figura 3 presenta una selección de los diferentes perfiles de liberación para la sustancia activa sacarinato de tramadol a partir de pellas extruidas que han sido revestidos en dispersión acuosa. De acuerdo con la composición y espesor de la película pueden obtenerse perfiles de liberación adecuados de sustancia activa para una formulación para una aplicación única por día o para dos aplicaciones por día, así como una cinética de liberación de cinética de primer orden que se desplaza hasta una cinética de orden 0. Esto demuestra la gran cantidad de perfiles de liberación de sustancia activa que pueden obtenerse utilizando solamente dispersiones convencionales de polímero con el procesamiento recomendado por el fabricante, sin otros recursos o aditivos especiales.

Reivindicaciones

1.- Formas de administración de tramadol que tienen al menos un revestimiento retardante y que contienen la sustancia activa tramadol en forma de sacarinato de tramadol y eventualmente otros excipientes. *u. sacarina*

2.- Formas de administración según la reivindicación 1, caracterizadas porque el compuesto de tramadol existe como un compuesto formado *in situ.* *? resultado en o obtener*

3.- Formas de administración según la reivindicación 1 ó 2, caracterizadas porque para la preparación del compuesto de tramadol se utiliza una sal hidrosoluble farmacéuticamente tolerable del tramadol, preferiblemente clorhidrato de tramadol, y una sal hidrosoluble farmacéuticamente tolerable de la sacarina, preferiblemente la sal sódica, potásica, cálcica o amónica, y *(con particular preferencia)* la sal sódica.

4.- Formas de administración según una de las reivindicaciones 1 a 3 para la aplicación oral.

5.- Formas de administración según la reivindicación 4, caracterizadas porque se encuentran en forma de tabletas, cápsulas o suspensiones.

6.- Formas de administración según la reivindicación 4, caracterizadas porque existe en forma de múltiples partículas, preferiblemente en forma de microtabletas, microcápsulas, micropellas, granulados, cristales de

sustancia activa o pellas, eventualmente cargados en cápsulas o comprimidos en forma de tabletas o en líquido hidrófilo o lipófilo.

7.- Formas de administración según la reivindicación 6, caracterizadas porque los granulados o pellas tienen un tamaño en el intervalo de 0,1 a 3 mm, preferiblemente de 0,5 a 2 mm.

8.- Formas de administración según la reivindicación 6, caracterizadas porque las microtabletas tienen un diámetro de 0,5 a 5 mm, preferiblemente 1 a 3 mm, y con particular preferencia 1 a 2 mm.

9.- Formas de administración según la reivindicación 6, caracterizadas porque los microcristales, micropartículas, micropellas o microcápsulas tienen un diámetro de 10 μ m a 1 mm, preferiblemente 15 μ m a 0,5 mm, y con particular preferencia 30 μ m a 200 μ m.

10.- Formas de administración según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizadas porque el revestimiento retardante está basado en un polímero insoluble en agua natural o sintético eventualmente modificado o en una cera natural, semisintética o sintética o grasa o alcohol graso o una mezcla de al menos dos de estos componentes.

11.- Formas de administración según la reivindicación 10, caracterizadas porque los polímeros insolubles en agua comprenden poliacrilatos y polimetacrilatos, preferiblemente

poliacrilatos de (C₁₋₄)-alquilo, polimetacrilatos de (C₁₋₄)-alquilo, poliacrilatos de (C₁₋₄)-dialquilamino-(C₁₋₄)-alquilo, polimetacrilatos de (C₁₋₄)-dialquilamino-(C₁₋₄)-alquilo y/o sus copolímeros, preferiblemente copolímeros de acrilato de etilo/metacrilato de metilo con una relación molar de los monómeros de 2 : 1 (Eudragit NE30D), copolímeros de acrilato de etilo/metacrilato de metilo/cloruro de metacrilato de metil-trimetilamonio con una relación molar de los monómeros de 1 : 2 : 0,1 (Eudragit RS), copolímeros de acrilato de etilo/metacrilato de metilo/cloruro de metacrilato de etil-trimetilamonio con una relación molar de los monómeros de 1 : 2 : 0,2 (Eudragit RL) o una mezcla de al menos dos de estos polímeros como material de revestimiento.

12.- Formas de administración según la reivindicación 10, caracterizadas porque los polímeros insolubles en agua comprenden derivados de celulosa, preferiblemente alquilcelulosa y con particular preferencia etilcelulosa, o ésteres de celulosa, preferiblemente acetato de celulosa, como material de revestimiento. *Eudragit*

13.- Formas de administración según las reivindicaciones 11 ó 12, caracterizadas porque los polímeros están aplicados a partir de un medio acuoso, preferiblemente a partir de un látex acuoso o dispersiones de pseudolátex.

14.- Formas de administración según la reivindicación 10, caracterizadas porque los polímeros de revestimiento

comprenden una mezcla de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona, preferiblemente en forma de dispersiones acuosas de pseudolátex.

15.- Formas de administración según la reivindicación 10, caracterizadas porque como material de revestimiento comprenden ceras de tipo cera carnauba o cera de abejas o monoestearato de glicerilo o behenato de glicerilo (Compritol ATO888), ditripalmitoestearato de glicerilo (Precirol ATO5), cera microcristalina o una mezcla de al menos dos de estos componentes, aplicado preferiblemente por fusión.

16.- Formas de administración según una de las reivindicaciones 11 a 13, caracterizadas porque los polímeros se utilizan en combinación con plastificantes convencionales.

17.- Formas de administración según la reivindicación 16, caracterizadas porque como plastificantes se utilizan diésteres lipófilos de ácidos dicarboxílicos alifáticos o aromáticos C_6-C_{40} y alcoholes alifáticos C_1-C_8 , preferiblemente ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, sebacato de dibutilo o sebacato de dietilo, ésteres hidrófilos o lipófilos de ácido cítrico, preferiblemente citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltributilo o citrato de acetiltrietilo, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, ésteres de glicerilo, preferiblemente triacetina, mono y diglicéridos acetilados, triglicéridos de cadena de longitud media, ácido

oleico o una mezcla de al menos dos de estos plastificantes.

18.- Formas de administración según la reivindicación 16 ó 17, caracterizadas porque el plastificante se encuentra en la proporción de 5 a 50% en peso, preferiblemente 10 a 40% en peso y con particular preferencia 10 a 30% en peso con relación al material polimérico de revestimiento.

19.- Formas de administración según una de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizadas porque comprende una matriz retardante.

20.- Formas de administración según la reivindicación 19, caracterizadas porque la matriz está basada en un material hidrófilo de matriz, preferiblemente polímeros hidrófilos y con particular preferencia éteres de celulosa, ésteres de celulosa y/o resinas acrílicas, y con especial preferencia etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroximetilcelulosa, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico y/o sus sales, amidas y/o ésteres.

21.- Formas de administración según la reivindicación 19 ó 20, caracterizadas porque la matriz está basada en un material de matriz hidrófugo, preferiblemente polímeros hidrófugos, ceras, grasas, ácidos grasos de cadena larga, alcoholes grasos o los correspondientes ésteres o éteres o sus mezclas, con particular preferencia mono o diglicéricos de ácidos grasos C₁₂-C₃₀ y/o alcoholes grasos C₁₂-C₃₀ y/o ceras

o sus mezclas.

22.- Formas de administración según una de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizadas porque contienen como revestimiento adicional un revestimiento resistente al jugo gástrico.

23.- Formas de administración según la reivindicación 22, caracterizadas porque el revestimiento resistente a jugo gástrico está compuesto por copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo con una relación molar de monómeros de 1 : 1 (Eudragit L), copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, con una relación molar de los monómeros de 1 : 2 (Eudragit S), copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo con una relación molar de monómeros de 1 : 1 (Eudragit L30-D55), ácido metacrílico/acrilato de metilo/metacrilato de metilo con una relación molar de monómeros de 7 : 3 : 1 (Eudragit FS), goma laca, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetatoftalato de celulosa o una mezcla de al menos dos de estos componentes eventualmente en combinación con poliacrilatos y polimetacrilatos, preferiblemente Eudragit NE30D y/o Eudragit RL y/o Eudragit RS. (R)

24.- Formas de administración según una de las reivindicaciones 1 a 23, caracterizadas porque comprenden adicionalmente la sustancia activa tramadol en forma no retardada.

25.- Formas de administración según una de las reivindicaciones 1 a 23, caracterizadas porque presentan un perfil de liberación retardado estable en almacenaje para la sustancia activa tramadol inmediatamente después de su fabricación y sin templado.

26.- Formas de administración según una de las reivindicaciones 1 a 25, caracterizadas porque el revestimiento retardante está aplicado a partir de medios acuosos y no está templado después del secado habitual.

27.- Formas de administración según una de las reivindicaciones 1 a 26 para una única aplicación por día, caracterizadas porque contienen 10 a 1200 mg, preferiblemente 20 a 1000 mg y con particular preferencia 100 a 800 mg de tramadol.

28.- Formas de administración según una de las reivindicaciones 1 a 26 para dos aplicaciones por día, caracterizadas porque comprenden 5 a 600 mg, preferiblemente 10 a 500 mg, y con particular preferencia 50 a 400 mg de tramadol.

29.- Formas de administración según una de las reivindicaciones 1 a 28 para combatir dolores.

30.- Formas de administración según una de las reivindicaciones 1 a 28 para el tratamiento de incontinencia urinaria.

31.- Formas de administración según una de las

reivindicaciones 1 a 28 para el tratamiento de la tos.

32.- Formas de administración según una de las reivindicaciones 1 a 28 para el tratamiento de las reacciones inflamatorias y/o alérgicas.

33.- Formas de administración según una de las reivindicaciones 1 a 28 para el tratamiento de depresiones.

34.- Formas de administración según una de las reivindicaciones 1 a 28 para el tratamiento de abuso de drogas y/o alcohol.

35.- Formas de administración según una de las reivindicaciones 1 a 28 para el tratamiento de gastritis.

36.- Formas de administración según una de las reivindicaciones 1 a 28 para el tratamiento de diarrea.

37.- Formas de administración según una de las reivindicaciones 1 a 28 para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

38.- Formas de administración según una de las reivindicaciones 1 a 28 para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.

39.- Formas de administración según una de las reivindicaciones 1 a 28 para el tratamiento de enfermedades psíquicas.

40.- Formas de administración según una de las reivindicaciones 1 a 28 para el tratamiento de epilepsia.

Figura 1

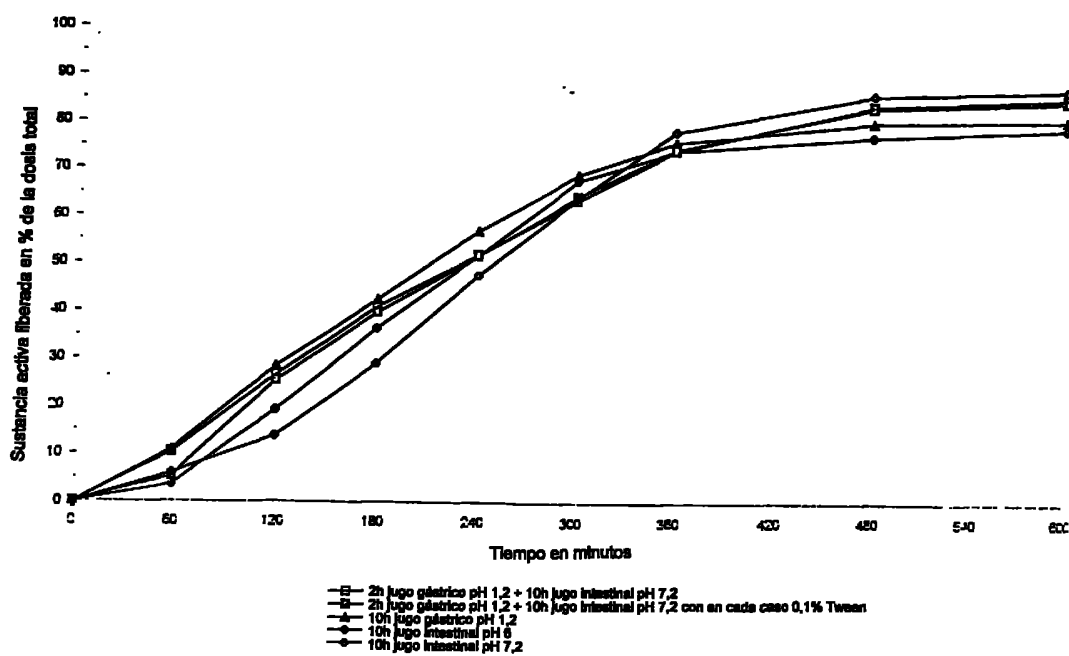
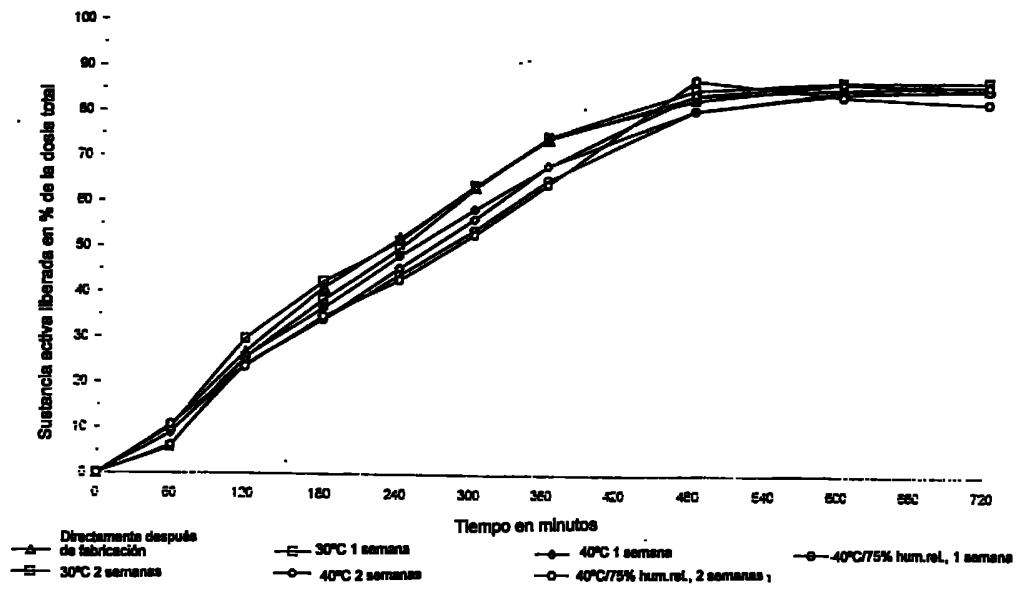


Figura 2



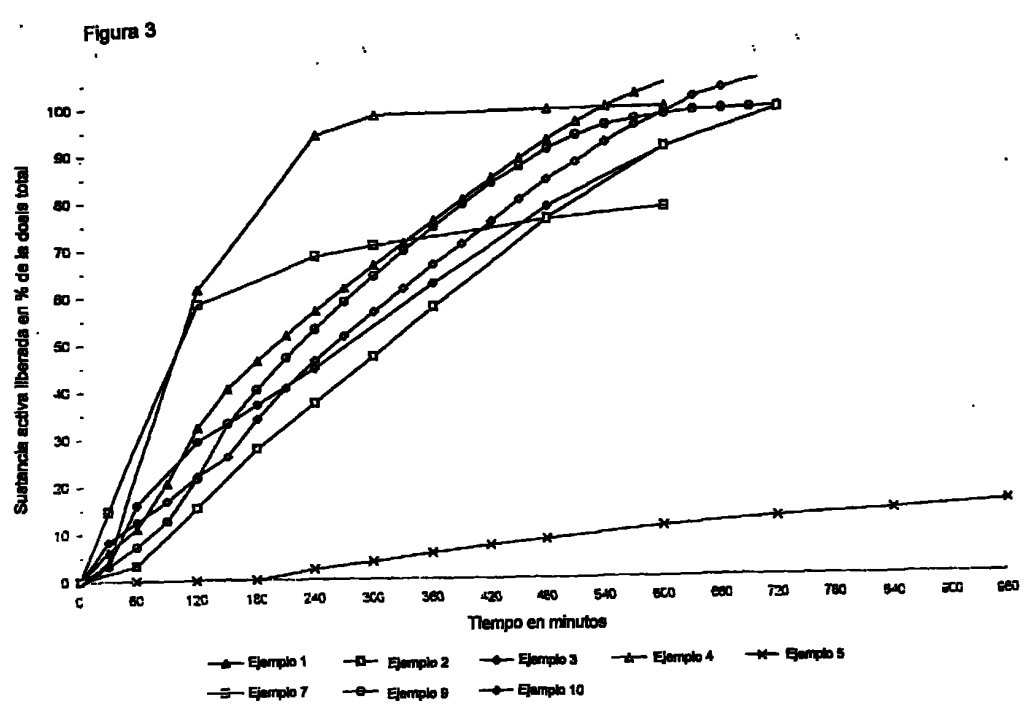
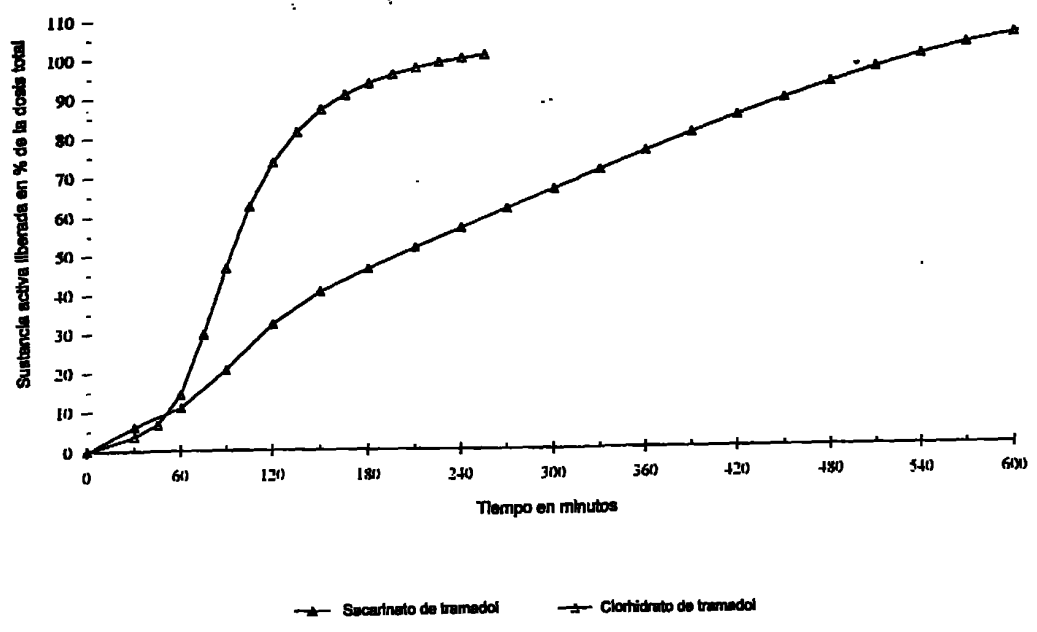


Figura 4



⑥ Los folios 65 a 67 son tarjetas y extracto ~~resumen~~

Nota:

El folio 65, Extracto para publicación, fue
retirado.

Abril 18/02.

68
65

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (1)
- Título o nombre de la invención (1)
- Descripción (6)
- Reivindicaciones (5)
- Resumen (5)
- Comprobante de Pago (2)

[4]
[4]
[4]
[4]
[4]
[4]
[4]

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 63864193 63863883 Folios: 67
Fecha (UND): 2009-08-28 17:41:27
Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2829 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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