

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD



00 73349

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social NOVARTIS AG

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) _____

País de Domicilio SUIZA

Departamento o Estado _____

Dirección _____

Ciudad BASEL Teléfono _____

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección y Domicilio CRA. 11A No. 94-78 OFICINA 305

Ciudad SANTAFÉ DE BOGOTÁ Teléfono 6 162851/61

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es) 1. RAJEN SHAH; 2. SATISH CHANDRA KHANNA; 3. OSKAR KALE;
4. JÖRG OGORKA.

Identificación _____

Dirección 1. KUMAR CITY, INDIA; 2. BOTTMINGEN, SUIZA; 3. LÖRRACH, ALEMANIA;
4. STEINEN, ALEMANIA.

Ciudad _____

Teléfono _____

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención FORMULACIONES ORALES DE LIBERACIÓN CONTROLADA

PRIORIDAD REIVINDICADA: sí ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD: ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País GRAN BRETAÑA Fecha SEPTIEMBRE 22, 1992 (31) No. Solicitud 92238450

Para publicar a los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A 61 2371/R

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Proveer una composición farmacéutica que comprende:

un núcleo que contiene un agente farmacológicamente activo, y

un recubrimiento,

en donde el recubrimiento comprende una película externa y una película interna,

estando la interna en la forma de una membrana que es semipermeable al agua o

a los fluidos corporales; capaz de liberar una dosis terapéuticamente efectiva del

agente activo de una manera controlada.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica No. 17.398	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC No. 17.398	☒
Recibo de la tasa respectiva No. 57, 300	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la 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 propiedad según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros documentos	☐

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

FIRMA
NOMBRE


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 Usaquén.

T.P. No. 68.228



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800174089-2

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 00071349

Folios: 7

Fecha (RET): 2000-09-27 15:12:23

Título : 002 PATENTES E 1 REGISTRO/ 411 PRESENCIA

Dependencia: 2222 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 57,300

FECHA : SEPTIEMBRE 11 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2042016	7,250,000.00

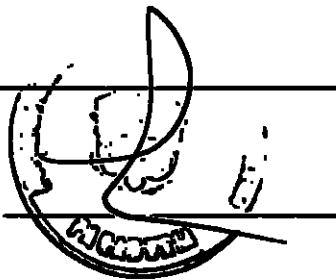
***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	\$ 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

FORMULACIONES ORALES DE LIBERACION CONTROLADA

Esta invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación controlada, y más particularmente, a una dosificación unitaria que, después de su administración, libera un agente activo en una forma de tiempo controlado.

Las formulaciones de liberación controlada se pueden formular con los siguientes aspectos en mente:

- a) el tiempo hasta la liberación del agente activo (tiempo de retardo o tiempo de demora),
- b) la velocidad de liberación del agente activo (rápida o lenta),
- c) la duración de liberación del agente activo (larga o corta).

Estos aspectos se pueden observar en pruebas de disolución *in vitro* convencionales, por ejemplo en agua, o si se desea, en fluidos corporales, por ejemplo jugos gástricos artificiales.

Se ha publicado poco sobre formulaciones de liberación de tiempo controlado confiables que permitan una liberación en un tiempo previamente determinado de una sola dosis o de dosis repetidas de agentes activos. Existe una necesidad de estas formulaciones que sean comercialmente aceptables.

Después de una extensa prueba, ahora hemos encontrado que es posible producir una composición farmacéutica capaz de liberar, en un tiempo específico, es decir, con una demora de tiem-

po o un tiempo de retardo, un agente activo farmacéutico una
mezcla de agentes activos, por ejemplo, de una manera sustan-
cialmente independiente de la concentración y tipo de i nes
presentes en el medio ambiente gastrointestinal, por ejemplo
5 iones de hidrógeno y iones de hidroxilo, es decir, independien-
temente del pH, de los iones de fosfato, y también independien-
temente de las enzimas presentes en el fluido corporal circun-
dante.

La presente invención proporciona, en un aspecto, una com-
10 posición farmacéutica que comprende un primer componente que
comprende una primera dosis de agente activo, en donde, después
de su contacto con agua, (o con el fluido corporal), se libera
del 70 al 95 por ciento de la dosis en agua dentro de 3 a 4 ho-
ras, y

15 un segundo componente que comprende una segunda dosis del agen-
te activo, un agente inductor de ósmosis soluble en agua, y un
excipiente hinchable por agua, teniendo este segundo componente
un recubrimiento permeable al agua (o al fluido corporal) que,
en el uso después de la penetración de agua, se rompe después
20 de cierto tiempo de demora, por ejemplo, debido al hinchamiento
del excipiente hinchable, y libera (en un tiempo previamente
determinado) el agente activo,

(referidas posteriormente en la presente en 'adición como
composiciones farmacéuticas de la presente invención).

25 La presente invención también proporciona una composición

farmacéutica que comprende:

un primer componente que comprende un agente activo, en donde del 70 al 95 por ciento de este agente activo en el primer componente, se libera en agua dentro de 3 a 4 horas, y

5 un segundo componente que comprende al agente activo, un agente inductor de ósmosis soluble en agua, y un excipiente hinchable en agua, teniendo el segundo componente un recubrimiento que, después de la penetración de los fluidos acuosos, se rompe después de cierto período debido al hinchamiento del
10 excipiente hinchable, y libera al agente activo en un tiempo previamente determinado.

"Dentro de 3 a 4 horas", significa que al final de un período de 3 a 4 horas, se ha liberado la dosis especificada del agente activo, por ejemplo, >80 por ciento ó >85 por ciento.

15 El agente activo puede ser un solo agente activo, o puede ser una mezcla. El agente activo puede ser el mismo en las primera y segunda dosis, o diferente en cada dosis. De preferencia, el agente activo es el mismo.

En una modalidad, el recubrimiento para el segundo componente es una película, por ejemplo una membrana semipermeable.
20 El excipiente hinchable se hincha en la presencia de agua o de fluido corporal que penetra a través del recubrimiento y crea una presión mecánica adentro del segundo componente, haciendo de esta manera que se rompa el recubrimiento y se abra el sistema,
25 por ejemplo como la tapa de una caja. También, el exci-

piente hinchable puede actuar como un agente osmótico dirigiendo el agua hacia el segundo componente. El espesor del recubrimiento es uno de los parámetros que controla la demora de tiempo, dando como resultado más recubrimiento una demora de tiempo más larga.

Se apreciará que el término "ruptura" de preferencia se refiere a violación, pero también puede referirse a cualquier sistema de película que se disuelva o desaparezca rápidamente (por ejemplo, durante 30 minutos o menos), o cambie sus propiedades para permitir el egreso del agente activo.

En otro aspecto, se proporciona una formulación de liberación controlada, por ejemplo, el segundo componente, para liberar una dosis del agente activo después de un tiempo retardado, en donde el agente activo se libera de 6 a 12 horas, por ejemplo, 8 horas, después de la ingestión.

En un aspecto particularmente interesante de la invención, el segundo componente se puede recubrir con dos películas. Hemos encontrado que se puede obtener una variación más pequeña del tiempo de retardo con esta modalidad.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

un núcleo que contiene un agente farmacológicamente activo, y

un recubrimiento,

en donde el recubrimiento comprende una película externa y

una película interna, estando la interna en la forma de una membrana que es semipermeable al agua o a los fluidos corporales.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

un núcleo que contiene Rivastigmina como un agente farmacológicamente activo, y

un recubrimiento,

en donde el recubrimiento comprende una película interna y una película externa, por ejemplo permeable al agua o a los fluidos corporales.

En un aspecto todavía adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación en dos impulsos, la cual comprende una composición como se mencionó anteriormente, por ejemplo en combinación con el primer componente.

La primera película (interna) puede estar, por ejemplo, directamente en contacto con el segundo componente (anteriormente en la presente el "núcleo"), y de preferencia es una membrana semipermeable. La segunda película (externa) puede ser semipermeable (por ejemplo, que permita el paso de, por ejemplo, agua o agente activo en una dirección) o permeable. Las películas utilizadas en esta modalidad pueden ser, por ejemplo, de 2 a 5 veces más delgadas que la utilizada en la modalidad de una película. Esta composición puede proporcionar si se desea, tiempos de demora más largos para el segundo componente con una

buena liberación de la segunda dosis del agente activo. Además proporciona ciertas ventajas, como por ejemplo, reduce la cantidad de recubrimiento utilizado.

5 "Primer componente" significa un componente capaz de liberar inmediatamente o de una manera controlada, por ejemplo, en liberación sostenida, una primera dosis terapéuticamente efectiva del agente activo, cuando se pone en contacto el primer componente con agua o con los fluidos corporales.

10 "Segundo componente" significa un componente capaz de liberar inmediatamente o de una manera controlada, por ejemplo en liberación sostenida, una segunda dosis terapéuticamente efectiva del agente activo, cuando se pone en contacto el segundo componente con agua o con los fluidos corporales.

15 "Membrana semipermeable" significa una membrana adecuada para el paso de agua (o fluido corporal) hacia adentro de un núcleo que contenga al agente activo, que esté recubierto con esta membrana, e impida el egreso de un agente activo disuelto hacia afuera del núcleo.

20 "Película", "recubrimiento de película", o "membrana" significa, a menos que se informe de otra manera, un recubrimiento que se aplica sobre un componente de núcleo, por ejemplo el primero o el segundo componente.

25 "Tiempo demorado o tiempo retardado" significa la duración de tiempo entre la administración de la composición y la liberación de una dosis efectiva del agente activo a partir del

primero o segundo componente.

Una persona experta en la materia apreciará que se pueden obtener diferentes perfiles en plasma variando, por ejemplo:

- la composición del primero y/o segundo componentes, .
- 5 por ejemplo la naturaleza y cantidad de excipientes y/o agentes activos,
- el tiempo de demora,
- el tipo de membrana semipermeable y/o no semipermeable,
- 10 - la velocidad y naturaleza del establecimiento de liberación del agente activo (por ejemplo, rápida, lenta, exponencial, logarítmica, lineal), que puede depender de la velocidad de ruptura de la membrana.

La composición de acuerdo con la invención se puede utilizar para administrar una amplia variedad de agentes activo. ←

La composición de acuerdo con la invención es adecuada, por ejemplo, para ingredientes activos farmacéuticos sólidos solubles en agua, y también insolubles en agua, los cuales pueden ser inorgánicos, o en particular sustancias activas orgánicas, y que se van a utilizar de acuerdo con su indicación como analgésicos, antipiréticos, antirreumáticos, sedantes, agentes hipnóticos, antiepilépticos, depresores y estimulantes, anestésicos, analgésicos neurolépticos, antiestaminas, agentes antihipertensivos, anticuagulantes, agentes antitrobóticos, agentes psicofarmacológicos, psicolépticos, agentes quimioterapéuticos,

por ejemplo antibióticos, sulfonamidas, agentes antituberculosis (agentes tuberculostáticos), y también agentes quimioterapéuticos contra infecciones tropicales, diuréticos, espasmolíticos, agentes cardiovascular, por ejemplo simpatomiméticos, 5 agentes antihipertensivos, estimulantes cardíacos, por ejemplo glicósidos cardíacos y digitaloides, terapéuticos de azúcar azúcar parenteral, analépticos que actúan sobre el sistema nervioso central, agentes geriátricos, tonolíticos (de músculos estriados), agentes anti-Parkinson, agentes citostáticos, inmunosupresores, tónicos y vitaminas, de acuerdo con B. Helwig 10 (Moderne Arzneimittel), 1980.

Como antibióticos, se pueden utilizar penicilinas, tetraciclina, clorotetraciclina, bacitracina, nistatina, estreptomina, neomicina, polimicina, gramicidina, oxitetraciclina, clo- 15 ramfenicol, eritromicina, rifampicina, cefazolina, cefoxitina, cefsulodina, cefotiam, y mefoxina, y como agentes quimioterapéuticos se pueden utilizar sulfametazina, sulfamerazina, sulfametizol, y sulfisoxazol, como los ingredientes activos sólidos para la presentación de acuerdo con la invención. En adic- 20 ción, por ejemplo, como sedantes y agentes hipnóticos, se pueden utilizar hidrato cloral, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, codeína, y carbromal, y como glicósidos cardíacos y digitaloides, se pueden utilizar digitoxina y digoxina, y como simpatomiméticos se puede utilizar epinefrina como la sustancia 25 activa sólida en una forma soluble en agua o en una forma inso-

luble en agua.

En particular, se pueden utilizar antipiréticos, analgésicos, y antirreumáticos como ingrediente activo sólido en la presentación de acuerdo con la invención, en una forma soluble en agua o en una forma insoluble en agua adecuada, por ejemplo, propi-
5 fenazona, aminofenazona, aspirina (ASA), antipirina, metilnifenazina, melaminsulfona, sulfenazona, fenacetina, pentazocina, lactofenina, paracetamol, quinina, ácido flufenámico, ácido mefenámico, ácido tolfenámico, ácido meclofenámico, ácido ni-
10 flúmico, clonixina o clonixidina, flunixinina, ibuprofeno, suprofen, cetoprofeno, fenoprofeno, pirprofeno, diclofenac, ibufenac, ácido proctílico, naproxeno, cicloprofeno, tolmetina, clopirac, ácido tiaprofénico, oxaprozina, ácido fenclózico, fentiazac, clidanac, fenclonac, fenoprofeno, flurbiprofeno, car-
15 profeno, sulindac, cinmetacina, fenbuteno, etodolac, butifufeno.

De una manera más conveniente, los agente psicofarmacológicos se pueden utilizar como el ingrediente activo sólido en la presentación de acuerdo con la invención, por ejemplo neuro-
20 lépticos, antidepresores, timolépticos, fármacos timereticos y tranquilizantes en una forma soluble en agua o en una forma insoluble en agua, tales como tioridazina, imipramina, desimipramina, clomipramina, cetimipramina, opipramol, amitriptilina, nortriptilina, reserpina, aromazina, clorpromazina, fluopromazina, metopromazina, trimeprazina, dietazina, prometazina, ami-
25

nopromazina, mepazina, pipamazina, y mapr tilina.

En adición, se pueden utilizar agentes antihipertensivos, tales como oxprenolol, y metoprolol como el ingrediente activo sólido en la presentación.

5 En una modalidad preferida, se utiliza una composición de acuerdo con la presente invención para administrar Rivastigmina (Exelon®), la cual es útil en el tratamiento de pacientes con demencia ligera a moderadamente severa del tipo Alzheimer, también conocida como Enfermedad de Alzheimer.

10 La Rivastigmina se puede administrar como el tartrato de hidrógeno (hta) en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, una cápsula de liberación inmediata, en una dosis de 0.5 miligramos a 6 miligramos dos veces al día.

Se ha publicado poco con detalle sobre las propiedades biofarmacéuticas de la Rivastigmina en seres humanos. Se observa rápida y completamente. Hemos encontrado que se metaboliza principalmente a través de hidrólisis mediante esterasas, por ejemplo acetil y butiril colinesterasa y tiene una vida media en plasma de una hora. Esta sujeta al metabolismo presistémico y

15 sistémico. Ahora hemos encontrado que se pueden producir formulaciones de liberación sostenida de Rivastigmina con propiedades convenientes, por ejemplo una mejor tolerabilidad. Se puede efectuar una prueba adecuada en perros beagle en ayunas.

20 De acuerdo con la presente invención, se puede utilizar Rivastigmina en la forma de una base libre o de una sal farmacéuti-

25

camente aceptable de la misma. De preferencia se utiliza el tartrato de hidrógeno (hta).

La composición de la invención permite, por ejemplo, la fabricación de formas farmacéuticas orales que se administran una vez al día para pacientes que tengan que tomar más de una dosis de un agente activo al día, por ejemplo en tiempo específicos, de modo que se simplifica su tratamiento. Con estas composiciones, se puede mejorar la tolerabilidad, por ejemplo, con Rivastigmina, y esto puede permitir dar una dosis inicial más alta y un número reducido de pasos de titulación de dosis. En un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende Rivastigmina adaptada de tal manera que, en el uso después de su administración oral, se libere una dosis terapéuticamente efectiva de la rivastigmina solamente después de 6 horas (referidas posteriormente en la presente en adición como composiciones farmacéuticas de la presente invención).

En una aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica capaz de liberar el doble, después de la administración de una dosis terapéuticamente efectiva de Rivastigmina a diferentes intervalos después de su administración oral (referidas posteriormente en la presente en adición como composiciones farmacéuticas de la presente invención).

En la composición farmacéutica preferida de la invención, se libera una primera dosis terapéuticamente efectiva de Rivastig-

mina dentro de 3 a 4 horas de su ingestión, y subsecuentemente, se libera una segunda dosis terapéuticamente efectiva de Rivas-tigmina de 6 a 12, de preferencia de 8 a 10 horas después de su ingestión.

5 El primer componente se puede producir, por ejemplo mediante cualesquiera métodos convencionales para proporcionar las características de liberación controlada deseadas. Se puede producir en forma sólida, por ejemplo una tableta (por ejemplo, una tableta de matriz), partículas recubiertas (por ejemplo, no iguales) o gránulos, por ejemplo gránulos recubiertos.

10 En una modalidad del primer componente, el agente activo se incorpora en una sustancia hidrofílica que forme una sustancia de gel al contacto con agua, por ejemplo, que puede estar presente en una proporción del 10 al 50 por ciento, por ejemplo del 15 al 45 por ciento en peso del primer componente, por ejemplo, en la forma de una formulación de tableta de liberación controlada, por ejemplo una tableta de matriz.

20 Se pueden utilizar las sustancias formadoras de gel hidrofílicas comúnmente utilizadas en las formulaciones de tabletas, y se hace referencia a la extensa literatura sobre las sustancias adecuadas, ver en particular Fiedler "Lexicon der Hilfstoffe", 4ª edición, ECV Aulendorf 1996 y "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Wade y Weller editores(1994), cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia.

25 Las sustancias formadoras de gel hidrofílicas preferidas que se

- -

pueden utilizar para el primer componente incluyen una o más gomas hidrofílicas naturales, parcial o totalmente sintéticas, aniónicas, o de preferencia no iónicas, sustancias de celulosa modificadas o sustancias acuosas de proteína, tales como, por ejemplo, acacia, goma de tragacanto, goma de semilla de algarrobo, goma de guar, goma de karaya, ágar, peptina, carrageno, alginatos solubles e insolubles, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carboxipolimetileno, gelatina. Se prefieren celulosa, que incluye metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y especialmente hidroxipropilcelulosa y -carboximetilcelulosa de sodio.

Las sustancias formadoras de gel hidrofílicas especialmente preferidas que se pueden utilizar para el primer componente comprenden sustancias hinchables hidrofílicas de alta viscosidad, por ejemplo sustancias que tengan una viscosidad en la escala de 10,000 a 200,000 mPa-s, por ejemplo de 50,000 a 150,000 mPa-s, por ejemplo 100,000 mPa-s. Una sustancia hinchable preferida que se puede utilizar es hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo Methocel, por ejemplo K100M (100,000 mPa-s/solución al 2 por ciento en agua a 20°C) que tenga un contenido de metoxilo de, por ejemplo el 15 al 30 por ciento, por ejemplo del 19 al 24 por ciento, y un contenido de hidroxipropoxilo, por ejemplo del 5 al 15 por ciento, por ejemplo del 7 al 12 por ciento. Se pueden preparar sustancias hinchables con viscosidades diver-

sas, como se da a conocer en "Handbook f Pharmaceutical Excipients" Wade y Weller editores (1994).

La porción en peso de las sustancias formadoras de gel hidrofilicas en la formulación puede ser del 10 al 50 por ciento, por ejemplo del 25 al 50 por ciento, de preferencia del 40 por ciento.

El primer componente puede comprender del 3 al 20 por ciento, por ejemplo del 5 al 15 por ciento, por ejemplo del 6 al 13 por ciento en peso del agente activo, por ejemplo tartrato de hidrógeno (hta) de rivastigmina.

También puede ser conveniente incorporar, en el primer componente, cuando menos uno de otros excipientes farmacéuticos solubles o insolubles como diluyentes de tabletas, tales como sulfato de calcio, fosfato de calcio, lactosa, manitol, sacarosa. Por ejemplo, se puede incorporar celulosa microcristalina en polvo granular y/o en polvo fino, por ejemplo del 10 al 50 por ciento. Por ejemplo, puede haber polvo fino de celulosa microcristalina presente en una escala del 20 al 50 por ciento, por ejemplo del 30 al 40 por ciento en peso del primer componente, y polvo granular de microcelulosa en la escala del 10 al 40 por ciento, por ejemplo del 20 al 30 por ciento en peso del primer componente.

Puede haber cuando menos un abrillantador, por ejemplo dióxido de silicio dispersado o talco, en una escala del 0.1 al 1 por ciento en peso del primer componente, y también puede haber

presente cuando menos un lubricante de tabletas, p r ejemplo
estearato de magnesio, ácido esteárico, aceite de ricino hidr -
genado, polietilenglicol, en la escala del 0.1 al 1 por ciento
en peso del primer componente, de preferencia del 0.5 por cien-
to.

Por ejemplo, el primer componente en esta modalidad específica
puede tener la siguiente característica de liberación del agen-
te activo, por ejemplo, rivastigmina, en agua en jugos estoma-
cales artificiales (por ejemplo HCl 0.1 N):

10

	tiempo (minutos)	cantidad (porcentaje)
	30	28-35
	60	40-55
	120	58-75
15	180	70-90
	240	80-95
	300	88-98
	360	> 92

En una modalidad adicional del primer componente, el
agente activo se incorpora en partículas recubiertas que com-
prendan un recubrimiento de difusión. El recubrimiento se pue-
de adaptar para proporcionar la liberación controlada del agen-
te activo. Se pueden utilizar auxiliares de recubrimient ,
convenientemente utilizados en la formulación de recubrimiento.
Estos recubrimientos pueden incluir aglutinantes adicionales,

lubricantes, abrillantadores, agentes estabilizantes, rellenos o diluyentes, tensoactivos y similares. Como desintegrantes, se pueden mencionar particularmente CMC-Ca, CMC-Na, PVP reticulada (Crospovidona, Poliplasdon de Kollidon XL), ácido algínico, alginato de sodio y goma de guar, más preferiblemente PVP, reticulada, Crospovidona, CMC reticulada, y Ac-Di-Sol.

Como los aglutinantes que se pueden utilizar en estos recubrimientos, se pueden mencionar particularmente polisacáridos, por ejemplo almidón de papa, almidón de trigo, almidón de maíz, hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo los productos conocidos bajo las marcas registradas Avicel®, Filtrak®, Hewetent®, o Pharmacel®.

De preferencia, los núcleos que se pueden utilizar para el primer componente son inertes y solubles en agua. Normalmente el diámetro es de aproximadamente 0.5 a 1.5 milímetros.

Los recubrimientos que se pueden utilizar para el primer componente puede comprender, por ejemplo un derivado de celulosa, por ejemplo que se pueda aplicar como una película. Se pueden utilizar los recubrimientos de celulosa comunes, y se hace referencia a la extensa literatura sobre sustancias de control de difusión adecuadas.

Como un recubrimiento de celulosa preferido para el primer componente, se puede utilizar un recubrimiento que comprenda etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa (posteriormente e la presente HPMC).

La etilcelulosa de preferencia tiene un peso molecular de 10,000 a 15,000,000, por ejemplo de 50,000 a 1,000,000, p r ejemplo de 75,000 a 80,000 dáltones. De preferencia es celul -
sa sustituida por aproximadamente 2 a 3 grupos etoxilo por uni-
5 dad de sacárido. De preferencia tiene un contenido de etoxilo del 44 al 51 por ciento.

La etilcelulosa, como se utiliza en los Ejemplos, de preferencia es etilcelulosa N10 Maraca Aqualon® N10 (disponible en Dow Chemicals Company).

10 La hidroxipropilmetilcelulosa de preferencia tiene una viscosidad de 1 a 10 cps, por ejemplo de 2 a 8 cps. De preferencia tiene un peso molecular de 10,000 a 1,500,000 dáltones, por ejemplo de 100,000 a 1,000,000, por ejemplo de 300,000 a 800,000. De preferencia es celulosa sustituida por grupos etilo e hidroxipropilo.
15

La hidroxipropilmetilcelulosa de preferencia tiene una viscosidad de 3 cps 6 de 5 cps.

Las partículas pueden tener un recubrimiento de difusión que comprenda de preferencia etilcelulosa e hidroxipropilmetil-
celulosa, por ejemplo en una proporción de 15:1 a 1:1, por
20 ejemplo de 9:1 a 1:1, por ejemplo de 8:1 a 2:1, por ejemplo de 7:1 a 3:1.

Las partículas pueden tener un recubrimiento de fármaco (agente activo) que comprenda de preferencia hidroxipropilme-
25 tilcelulosa. El recubrimiento de fármaco puede contener de

aproximadamente el 50 al 90 por cient en pes del agente acti-
vo, por ejemplo Rivastigmina, por ejemplo del 50 al 80 por
ciento en peso de rivastigmina. La cantidad de fármaco puede
comprender, por ejemplo del 3 al 15 por ciento del núcleo.

5 Normalmente, la proporción del recubrimiento de fármaco al
recubrimiento de difusión es de 3:1 a 1:1.

Si se desea, puede haber un recubrimiento protector pre-
sente entre el recubrimiento de difusión y el recubrimiento de
fármaco. Puede comprender hidroxipropilmetilcelulosa o etilce-
lulosa. La proporción del recubrimiento protec-
tor/recubrimiento de difusión puede ser, por ejemplo, de 1:1 a
1:10, por ejemplo de 1:2 a 1:8.

Puede haber sílice presente, por ejemplo, en del 10 al 70
por ciento en peso del recubrimiento de película.

15 Por ejemplo, el primer componente en esta modalidad espe-
cífica, puede tener una o más características de liberación,
por ejemplo de todo el siguiente agente activo, por ejemplo ri-
vastigmina, en agua o en jugos estomacales artificiales (por
ejemplo, HCl 0.1 N):

20	tiempo (minuto)	cantidad (porcentaje)
	30	25-40
	60	45-65
	120	65-85
	180	75-95
25	240	75-96

--

300	85-97
360	87-98
420	90-98
480	90-99

5 Como un ejemplo adicional, el primer componente en esta modalidad específica puede tener la siguiente característica de liberación del agente activo, por ejemplo rivastigmina, en agua o en jugos estomacales artificiales (por ejemplo, HCl 0.1N):

	tiempo (minutos)	cantidad (porcentaje)
10	30	5-25
	60	25-45
	120	50-70
	180	65-80
	240	70-90
15	300	75-95
	360	80-90
	420	85-95
	480	85-95

En una modalidad adicional del primer componente, el agente se incorpora en gránulos, por ejemplo gránulos extruidos, que se pueden recubrir con un recubrimiento de difusión como se describió anteriormente. Los gránulos pueden comprender al agente activo, por ejemplo rivastigmina, en la misma forma que para las partículas. Además pueden comprender aglutinantes como los mencionados anteriormente, y diluyentes, como sulfato de

calcio, fosfato de calci , lactosa, manitol, o sacar sa.

Por ejemplo, el primer componente en esta modalidad específica puede tener una o más características de liberación, por ejemplo de todo el siguiente agente activo, por ejemplo rivastigmina, en agua o en jugos estomacales artificiales (por ejemplo, HCl 0.1 N):

	tiempo (minutos)	cantidad (porcentaje)
	30	1-40
	60	10-60
10	120	40-80
	180	60-90
	240	65-95
	300	70-99
	360	75-99
15	420	>80

De preferencia puede tener las siguientes características de liberación:

	tiempo (minutos)	cantidad (porcentaje)
20	30	1-8
	60	15-25
	120	45-70
	180	75-90
	240	92-95
25	300	95-98

360

97-99

420

>99

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica oral de liberación controlada, la cual comprende una dosis terapéuticamente efectiva de rivastigmina, y excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, el primer componente (referida posteriormente en la presente en adición como composiciones farmacéuticas de la presente invención).

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica oral de liberación controlada, la cual comprende una dosis terapéuticamente efectiva de rivastigmina, en donde, en el uso, se libera del 50 al 95 por ciento, por ejemplo del 50 al 80 por ciento, del 60 al 90 por ciento, del 70 al 95 por ciento de rivastigmina en agua o en los fluidos corporales, por ejemplo jugos estomacales artificiales, dentro de 3 horas (referidas posteriormente en la presente en adición como composiciones farmacéuticas de la presente invención).

El tiempo de demora para el segundo componente se puede determinar precisamente, por ejemplo:

por el tipo y cantidad de excipientes solubles en agua en el núcleo,

por la permeabilidad al agua y el número de películas recubiertas sobre el segundo componente,

por la resistencia mecánica, es decir, la elasticidad y la resistencia al desgarre, de la película,

por el tipo y cantidad de excipiente hinchable incorporado en el núcleo.

Un recubrimiento apropiado para el segundo componente puede ser una membrana semipermeable que se adapte para permitir, en el uso, el paso de agua (en el uso, de jugos gastrointestinales) hacia adentro del núcleo, e impida el egreso del agente activo disuelto hacia afuera del núcleo.

Se dirige agua a través de la membrana semipermeable a una velocidad que puede ser controlada por la composición de la membrana. El agua que ha penetrado en el núcleo, disuelve cuando menos parte del agente activo. De esta manera se produce la presión osmótica. Mientras más presión haya, más moléculas o iones entran en solución, hasta que, bajo circunstancias normales, se produzca una solución saturada.

En una modalidad, después de la penetración de agua o fluido corporal, se puede producir la presión osmótica, que como consecuencia también induce el hinchamiento del excipiente hinchable, mediante el agente activo, por ejemplo rivastigmina, mismo. Sin embargo, se puede agregar un vehículo que sea soluble en agua con el objeto de producir la presión osmótica necesaria. De esta manera, se puede obtener la presión osmótica necesaria para inducir el principio operativo del segundo componente, de tal modo que el fluido corporal que entre para equilibrar el gradiente osmótico produzca el hinchamiento deseado del excipiente hinchable (desintegrante), y después de

--

cierto tiempo de demora, la ruptura o rompimiento del recubrimiento de película permite la liberación del agente activo. Al agrega opcionalmente un vehículo soluble en agua en el núcleo de la tableta, se puede producir el segundo componente en una forma casi independiente del pH, es decir, independiente de la concentración de iones de hidrógeno y iones de hidroxilo, y/o independiente de otros iones, tales como iones de fosfato, y también enzimas, por ejemplo en el tracto alimenticio.

Las membranas semipermeables apropiadas para la capa de película incluyen las membranas semipermeables descritas en la literatura, por ejemplo en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 3,916,899, y 3,977,404, que son adecuadas para el paso del agua (fluido corporal) y no del agente activo disuelto, y por lo tanto, son adecuadas para provocar la ósmosis. Por ejemplo, se pueden utilizar membranas artificialmente producidas, las cuales consisten en acetato de celulosa, triacetato de celulosa, acetato de ágar, acetato de amilosa, etilcarbamato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, metilcarbamato de acetato de celulosa, succinato de acetato de celulosa, dimetilaminoacetato de acetato de celulosa, etilcarbonato de acetato de celulosa, cloroacetato de acetato de celulosa, etiloxalato de acetato de celulosa, metilsulfonato de acetato de celulosa, butilsulfonato de acetato de celulosa, éter de celulosa, propionato de acetato de celulosa, dietilaminoacetato de acetato de celulosa, octato de acetato de

celulosa, laurato de acetato de celulosa, metilcelulosa, p-toluensulfonato de acetato de celulosa, vinilacetato de etileno hidroxilado, butirato de acetato de celulosa, y de otros derivados de acetato de celulosa. Otras membranas semipermeables apropiadas son también hidroxipropilmetilcelulosa y epóxidos poliméricos, copolímeros de óxido de alquileo y alquilglicidiléter, poliglicoles o derivados de ácido poliláctico y otros derivados de los mismos. En adición, también se pueden utilizar mezclas, por ejemplo de acrilatos insolubles en agua, por ejemplo copolímero de acrilato de etilo, y metacrilato de metilo.

En general, todas las membranas semipermeables que se conocen de la literatura y tienen propiedades permeables al agua, son adecuadas para producir la película para el segundo componente.

El recubrimiento, por ejemplo de tabletas, por ejemplo tabletas comprimidas, partículas de núcleo, o gránulos, con una película que comprenda, por ejemplo una membrana semipermeable del espesor requerido, se puede efectuar en lechos fluidizados, charolas de recubrimiento, o el recubrimiento se puede efectuar utilizando, por ejemplo, máquinas formadoras de tabletas (tableta recubierta en seco).

El segundo componente, por ejemplo, también puede estar contenido en una cápsula, por ejemplo una cápsula de gelatina, que contenga al agente activo, por ejemplo rivastigmina, un ex-

cipiente hinchable, opcionalmente un vehículo soluble en agua y otros excipientes, tales como lubricantes y agente de liberación sostenida en forma de polvo, y se recubre con la membrana semipermeable como una película.

5 Las películas apropiadas que se pueden utilizar como un segundo recubrimiento para el segundo componente incluyen membranas, que pueden ser permeables o semipermeables al agua o al fluido corporal, por ejemplo membranas de liberación sostenida, como se describen en la literatura. Este segundo recubrimiento
10 de película se puede aplicar de la misma manera que para la primera película.

Un segundo recubrimiento de película preferido para el segundo componente comprende etilcelulosa, por ejemplo etilcelulosa Marca Aqualon® N10 (disponible en Dow Chemicals Company).

15 El segundo recubrimiento de película se puede aplicar, por ejemplo, rociando una solución de polímeros adecuados, por ejemplo una solución de etilcelulosa y HPMC 5 cps, en una proporción en peso de, por ejemplo, 15:1 a 1:1, por ejemplo de 9:1 a 1:1, por ejemplo de 8:1 a 2:1, por ejemplo de 7:1 a 3:1. De
20 acuerdo con otra alternativa, el segundo recubrimiento de película se puede aplicar en una proporción de los polímeros adecuados, por ejemplo, una proporción de etilcelulosa a HPMC, de, por ejemplo, 3:1 a 1:1, por ejemplo de 2:1 a 1:1, por ejemplo de 1.5:1.

25 La etilcelulosa de preferencia tiene un peso molecular de

—

10,000 a 15,000,000, por ejemplo de 50,000 a 1,000,000, por ejemplo de 75,000 a 80,000 dáltones. De preferencia es celulosa sustituida por aproximadamente 2 a 3 grupos etoxilo por unidad de sacárido. De preferencia tiene un contenido de etoxilo
5 del 44 al 51 por ciento.

La hidroxipropilmetilcelulosa tiene de preferencia una viscosidad de 1 a 10 cps, por ejemplo de 2 a 8 cps, de preferencia de 3 cps ó 5 cps. De preferencia tienen un peso molecular de 10,000 a 1,500,000 dáltones, por ejemplo de 100,000 a
10 1,000,000, por ejemplo de 300,000 a 800,000. De preferencia es celulosa sustituida por grupos etilo e hidroxipropilo.

En una modalidad preferida, la proporción en peso entre la primera y la segunda película aplicada sobre el segundo componente es de 20:1 a 1:5, por ejemplo de 15:1 a 1:1, por ejemplo
15 de 10:1 a 2:1.

En una modalidad preferida de la invención, el espesor de película para el segundo componente puede estar en la escala de 50 a 800 micras (µm), por ejemplo de 100 a 600 micras. Para un segundo componente que tenga una película, un espesor preferido
20 está en la escala de 300 a 500 micras, por ejemplo de 350 a 400 micras. Para un segundo componente que tenga dos películas, un espesor preferido está en la escala de 100 a 300 micras, por ejemplo de 150 a 200 micras.

La naturaleza y la cantidad de los excipientes y el agente activo del segundo componente (excluyendo los recubrimientos de
25

película que se vayan a romper), pueden ser iguales o no a las del primer componente.

Los excipientes hinchables o agentes desintegrantes adecuados para el segundo componente puede ser sustancias inertes que se
5 hinchén rápidamente después de su contacto con líquidos acuosos, por ejemplo ácido algínico y sus derivados, ágar-ágar, celulosa, tal como celulosaminocristalina o microfina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa reticulada, almidón de carboximetilo, almidón modificado, polivinilpolipirrolidona reticulada,
10 dióxido de silicio coloidal, polímeros de alto peso molecular que comprendan óxido de etileno, bentonita, Veegum, montmorillonita, pulpa de cítrico seca, xilanos, y también intercambiadores catiónicos y aniónicos, tales como colestiraminas.

Se pueden utilizar excipientes adicionales para producir o
15 inducir la ósmosis en el proceso de hinchamiento en el segundo componente, como son vehículos solubles en agua (sustancias inductoras de ósmosis), por ejemplo sustancias que no irriten las membranas mucosas gástricas o intestinales, por ejemplo sales inorgánicas u orgánicas, tales como cloruro de sodio, fosfato
20 ácido de sodio, nitrato de sodio, y acetato de sodio, y también ácidos tales como ácido tartárico, cítrico, o también succínico, y también azúcares, especialmente, por ejemplo, manitol, glucosa fructosa, lactosa, y compuestos de dextrano con diferentes pesos moleculares. La cantidad de vehículo puede variar
25 desde un fragmento hasta muchas veces la cantidad de rivastig-

mina empleada.

Los lubricantes que pueden ser un excipiente adicional p-
cional para el segundo componente pueden ser, por ejemplo -es-
tearato de magnesio, aerogel de silicio, talco, ácido esteáric-
5 co, aceite de ricino hidrogenado, polietilenglicol (PEG).

Los aditivos opcionales para el segundo componente pueden
ser, por ejemplo, antioxidantes, por ejemplo un tocoferol o hi-
droxitolueno butilado (BHT).

Los aditivos opcionales en el recubrimiento de película
10 para el segundo componente pueden ser, por ejemplo, pigmentos,
tales como óxidos de hierro coloreados o dióxido de titanio y/o
saborizantes, por ejemplo edulcorantes, por ejemplo sacarina,
ciclamato de Na o azúcar.

Un segundo componente preferido comprende, por ejemplo (%
15 en peso):

Núcleo

	hta de rivastigmina	0.5 a 25%
	Cloruro de sodio	10 a 35%
	Avicel PH 102	5 a 25%
20	PVPP-XL	20 a 70%
	α -tocoferol	0.01 a 5%
	Aerosil 200	1 a 15%
	Estearato de Magnesio	0.1 a 5%

Primer recubrimiento:

25	Acetato de celulosa	1 a 20%
----	---------------------	---------

HPMC 0.1 a 1%

Segundo recubrimiento:

Etilcelulosa 0.5 a 10%

HPMC 0.1 a 2%

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un núcleo recubierto con dos películas, siendo la primera película interna una película semipermeable al agua o a los fluidos corporales aplicada directamente sobre el núcleo y que comprende acetato de celulosa, por ejemplo acetato de celulosa E320 ó 398-10, siendo la segunda película externa una película permeable al agua o a los fluidos corporales, que comprende etilcelulosa, por ejemplo etilcelulosa N10.

Los núcleos en cuestión, que comprenden al agente activo, por ejemplo rivastigmina, y los excipientes, por ejemplo, pueden ser las tabletas comprimidas, cápsulas, y gránulos que son usuales en la técnica galénica, y se pueden producir mediante procesos conocidos. Por ejemplo, la masa de tabletas se puede producir mezclando los agentes activos, desintegrante, y excipientes adicionales opcionales, tales como vehículos, lubricantes, y si se desea, también excipientes de liberación sostenida, según se requieran. La producción de las tabletas comprimidas y gránulos se puede efectuar, por ejemplo, utilizando las máquinas formadoras de tabletas que se conocen para la preparación de, por ejemplo tabletas y gránulos comprimidos de forma

redonda o alargada, y las cápsulas se rellenan utilizando máquinas llenadoras de cápsulas conocidas.

Los excipientes de liberación sostenida que se utilizan pueden ser esencialmente excipientes insolubles en agua o mezclas de los mismos, por ejemplo lípidos, entre otros, alcoholes grasos, por ejemplo alcohol cetílico, alcohol etearílico, y alcohol cetoestearílico; glicéridos, por ejemplo monoestearato de glicerina o mezclas de mono-, di-, y tri-glicéridos de aceites vegetales; aceites hidrogenados, tales como aceite de ricino hidrogenado o aceite de semilla de algodón hidrogenado; ceras, por ejemplo cera de abejas, o cera de carnauba; hidrocarburos sólidos, por ejemplo parafina o cera mineral; ácidos grasos, por ejemplo ácido esteárico; ciertos derivados de celulosa, por ejemplo etilcelulosa o acetilcelulosa; polímeros o copolímeros, tales como polialquilenos, por ejemplo polietileno, compuestos de polivinilo, por ejemplo cloruro de polivinilo o acetato de polivinilo, así como copolímeros de cloruro de vinilo-acetato de vinilo, y copolímeros con ácido crotónico, o polímeros y copolímeros de acrilatos y metacrilatos, por ejemplo copolímeros de acrilato de etilo y metacrilato de metilo.

Un persona experta en la materia puede utilizar otros excipientes diferentes de los dados a conocer anteriormente, para obtener el efecto deseado. Se hace referencia a la extensa literatura sobre los excipientes adecuados proporcionados en la técnica, en particular Fiedler "Lexicon der Hilfstoffe", 4ª

edición, ECV Aulend rf 1996, y "Handbook f Pharmaceutical Ex-
cipients" Wade y Weller Editores (1994), cuyo contenido se in-
corpora a la presente como referencia.

5 Como ya se mencionó inicialmente, la liberación que se va
a efectuar a diferentes intervalos de tiempo, se puede contr -
lar precisamente mediante la composición y el espesor de capa
del recubrimiento (película) utilizado para el segundo compo-
nente, la resistencia mecánica y elasticidad, y opcionalmente a
través de la cantidad y propiedad de hinchamiento del agente de
10 hinchamiento o desintegrante.

El segundo componente, por ejemplo con una película, de
acuerdo con la invención, puede tener una o más de, por ejemplo
todas, las siguientes características de liberación en agua:

15	tiempo (minutos)	cantidad (porcentaje)
	0	0-1
	120	0-1
	180	0-1
	240	0-85
20	300	0-97
	360	>99.5

El segundo componente, por ejemplo con dos películas, de
acuerdo con la invención, puede tener una o más de, por ejemplo
25 todas las siguientes características de liberación en agua:

- -

	tiempo (minutos)	cantidad (p rcentage)
	0	0-1
	120	0-1
	180	0-1
5	240	0-85
	300	0-97
	360	0-99.5
	420	0-100
	480	70-100
10	540	75-100
	600	85-100
	660	90-100
	720	>50

15 El tiempo de ruptura puede conducir al 85 por ciento o más, por ejemplo al 90 por ciento del agente activo en el segundo componente liberado dentro de 30 minutos.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención de preferencia comprende del 0.5 al 25 por ciento, por ejemplo del 20 1 al 10 por ciento, por ejemplo del 2 al 5 por ciento en peso de rivastigmina de la composición total.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles en las indicaciones conocidas de los agentes activos particulares incorporados en las mismas.

25 Las cantidades exactas de dosis del agente activo y de la

formulación que se van a administrar dependen de un número de factores, por ejemplo de la condición que se vaya a tratar, de la duración deseada del tratamiento, y de la velocidad de liberación del agente activo.

5 Por ejemplo, la cantidad del agente activo requerida y su velocidad de liberación se pueden determinar con base en las técnicas *in vitro* o *in vivo* conocidas, determinado cuánto tiempo permanece una concentración particular del agente activo en el plasma sanguíneo en un nivel aceptable para un efecto terapéutico.

10 Por ejemplo, para rivastigmina, se pueden utilizar dosificaciones en la escala de 1 miligramos a 12 miligramos de agente activo al día para un mamífero de 70 ó 75 kilogramos, por ejemplo seres humanos, y en modelos animales convencionales. Se puede observar una tolerabilidad sorprendentemente incrementada de rivastigmina proporcionada por las composiciones en pruebas animales convencionales y en ensayos clínicos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención, por ejemplo, se administran, por ejemplo oralmente una vez al día, si hay dos dosis del agente activo presentes, y dos veces al día si hay una dosis del segundo agente activo presente.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un agente activo, por ejemplo rivastigmina, y excipientes como se definen anteriormente, en la fabricación de un medicamento para un tratamiento de una vez al día de pacientes

con, por ejemplo, demencia ligera a moderadamente severa del tipo Alzheimer, mediante administración oral.

En los siguientes ejemplos no limitantes, se aclara más completamente la invención. Si no se menciona de otra manera, las partes son partes en peso. Las temperaturas se dan en grados Celsius.

Preparación del primer componente

El primer componente se puede producir de una manera convencional, mezclando los componentes. Enseguida están los ejemplos de las formas específicas del primer componente, que permiten diferentes perfiles de liberación del agente activo contenido en el mismo.

15 Ejemplo 1: Primer componente en la forma de una tableta de matriz

La mezcla resultante puede estar en una forma de polvo, que se puede comprimir para formar una tableta en máquinas formadoras de tabletas convencionales, a presiones de compresión de, por ejemplo, de 140 a 1,120 kg/cm².

A. Preparación de un granulado:

Ingredientes

- rivastigmina, por ejemplo hta
- celulosa microcristalina, por ejemplo polvo fino,
- 25 - agua purificada para disolver la sustancias de fármaco.

El hta de rivastigmina se disuelve en del 10 al 20 por ciento, por ejemplo en el 16.3 por ciento en peso de agua purificada del granulado total, y la solución se agita hasta quedar transparente. Se puede utilizar un agitador de barra cruzada, por ejemplo, de 150 a 200 rpm, por ejemplo a 180 rpm durante 10 a 20 minutos, por ejemplo 15 minutos.

Se tamiza polvo fino de celulosa microcristalina, por ejemplo a través de un tamiz manual o de vibración adaptado con una malla que tenga un ancho de malla de, por ejemplo, 1,600 micras, y un diámetro de alambre, por ejemplo de 500 micras, en un recipiente de, por ejemplo, una mezcladora de alto esfuerzo cortante Collette Gral®.

En la posición I de la mezcladora y en la posición I de la picadora, el polvo se granula en húmedo en la mezcladora de alto esfuerzo cortante con la solución de sustancia de fármaco acuosa (líquido de granulación), que se agrega una velocidad de 0.5 a 1 litro/minuto, por ejemplo 0.75 litro/minuto.

El recipiente de disolución (utilizado para la preparación del líquido de granulación) se enjuaga con el agua purificada, y se agrega el líquido de enjuague en la posición I de la mezcladora y en la posición I de la picadora, a una velocidad de 0.5 a 1 litro/minuto, por ejemplo de 0.75 litros/minuto.

Luego se incrementa la posición de la picadora hasta II, y se aplica una mezcla de aproximadamente 1 minuto. La granulación se detiene, y se limpia la pared del recipiente Collette

Gral®. El granulado húmedo se mezcla durante 1 minuto adicional en la posición I de la mezcladora y en la posición II de la picadora.

Luego se seca el granulado húmedo, por ejemplo, transfiriéndolo desde la mezcladora de alto esfuerzo cortante hasta un recipiente de secadora de lecho fluidizado, y aplicando una temperatura de aire de entrada de 40°C a 60°C, por ejemplo de 50°C, hasta que se alcance una LOD (pérdida de densidad) del 2.5 al 5.0 por ciento (correspondiente a una temperatura del producto de aproximadamente 31°C).

Luego se rompe el granulado seco, por ejemplo, pasándolo a través de un oscilador con un tamiz, (por ejemplo ancho de malla de 800 micras, y diámetro del alambre de 320 micras) hacia adentro del recipiente de una mezcladora de caída libre (por ejemplo, Turbula® T10A).

B. Preparación de la mezcla de tabletas:

Ingredientes

- hidroxipropilmetilcelulosa K100M
- celulosa microcristalina, por ejemplo polvo granular,
- dióxido de silicio altamente dispersado.

El polvo granular de celulosa microcristalina (MCC), la hidroxipropilmetilcelulosa, y el dióxido de silicio altamente dispersado, se pueden mezclar previamente manualmente en una bolsa de plástico o en una mezcladora de caída libre durante aproximadamente dos minutos. El dióxido de silicio se puede

dispersar en la HPMC y en la MCC, con el objeto de reducir cualquier espolvoreo durante el paso de tamización subsecuente.

La premezcla se puede tamizar pasándola a través de un tamiz (o tamiz de vibración). El ancho de malla utilizado puede ser, por ejemplo, de 800 micras, y el diámetro del alambre de 320 micras.

La premezcla seca se puede transferir al recipiente de la mezcladora de caída libre (por ejemplo, Turbula® T10A), y se mezcla con el granulado hasta que se alcancen 100 rotaciones, por ejemplo a 20 rpm durante 5 minutos.

El estearato de magnesio se puede premezclar manualmente con aproximadamente 10 partes de la premezcla seca en una bolsa de plástico o en una mezcla de caída libre durante aproximadamente 2 minutos. El estearato de magnesio se puede dispersar con el objeto de prevenir cualquier reaglomeración después del paso de tamización subsecuente.

La premezcla se puede tamizar, por ejemplo, pasándola manualmente a través de un tamiz (o tamiz de vibración). El ancho de malla utilizado puede ser, por ejemplo, de 800 micras, y el diámetro del alambre de 320 micras.

La premezcla de estearato de magnesio se transfiere, por ejemplo, al recipiente de una mezcladora de caída libre (por ejemplo Turbula® T10A), que contenga el resto de la premezcla, y toda la mezcla de tabletas se mezcla hasta que se alcancen 100 rotaciones, por ejemplo a 20 rpm durante 5 minutos.

— ...

C. Formación de tabletas.

Las tabletas se forman mediante compresión, por ejemplo, en una máquina formadora de tabletas excéntrica de un solo perforador (por ejemplo, Comprex®), o en una prensa de tabletas giratoria (por ejemplo Betapress®, Korsch® PH250) utilizando, por ejemplo, perforadoras de 6 milímetros (orillas redondas, convexas, biseladas).

Los ejemplos no limitantes del primer componente que se puede preparar mediante el proceso dado a conocer anteriormente, se proporcionan en la siguiente tabla:

No. de composición	1	2	3
hta de rivastigmina (mg)	7.2	7.2	7.2
polvo fino de celulosa microcristalina (mg)	25.95	25.95	25.95
hidroxipropilmetilcelulosa K100M (mg)	18.75	22.50	30.05
polvo granular de celulosa microcristalina (mg)	22.35	18.60	11.05
estearato de magnesio (mg)	0.375	0.375	0.375
dióxido de silicio altamente dispersado (mg)	0.375	0.375	0.375
Peso total	75 mg	75 mg	75 mg

Las composiciones números 1, 2, y 3 proporcionan el siguiente perfil de liberación cuando se disuelven en agua:

Composición 1:

Tiempo (min.) 30 60 120 180 240 300 360 420 480

Liberación

del fármaco(%) 29.3 42.6 60.5 73.3 82.6 89.4 93.5 96.4 97.8

5

Composición 2:

Tiempo (min.) 30 60 120 180 240 300 360 420 480

Liberación

del fármaco(%) 33 51.9 72.6 84.5 92.3 96.8 98.9 99.9 100

10

Composición 3:

Tiempo (min.) 30 60 120 180 240 300 360 420 480

Liberación

del fármaco(%) 32.1 46 64.3 77.6 85.5 91.7 95.1 97.2 97.8

15

Ejemplo 2: Primer componente en la forma de partículas recubiertas

El protocolo de preparación de las soluciones de películas se da posteriormente en la presente. Un ejemplo no limitante de una composición obtenida de acuerdo con este protocolo, ilustrará la invención.

20

A/Ingredientes:

Los ingredientes para la preparación de las soluciones de película se proporcionan en la siguiente tabla:

25

Componente	Comentario	Proveedor
Sal de Rivas-tigmina	tartrato de hidrógeno de rivastigmina	Novartis
No iguales	esferas de azúcar de 0.85 - 1.0 mm (USP)	H. G. Werner
HPM-celulosa 3	hidroxipropilmetilcelulosa 3 cps	Shin-Etsu Chemicals Co. Ltd.
HPM-celulosa 3	Hidroxipropilmetilcelulosa 3 cps	Shin-Etsu Chemicals Co. Ltd.
etilcelulosa N10	etilcelulosa N10	Dow Chemicals Company
HPM-celulosa 5	Hidroxipropilmetilcelulosa 5 cps	Dow Chemicals Company
Aerosil 200	dióxido de silicio altamente dispersado	Degussa AG
Estearato de Magnesio	-	FACI SRL
Cápsulas de gelatina dura	tamaño 3, Tapa+cuerpo: amarillo rico opaco, hoyuelo CONISNAP 6	Capsugel N.V.

B/Preparación de soluciones de película

El porcentaje se expresa en peso de la solución preparada (cantidad suficiente de agua purificada para 1, 2, y 3).

5 1. Preparación de la solución de HPMC acuosa (al 5 por ciento)

Se dispersa HPMC 3 cps en agua purificada, en un recipiente de acero inoxidable, con agitación durante aproximadamente 2

minutos a 500 rpm en un agitador de barra cruzada. La solución se agita hasta quedar transparente (30 minutos) a una velocidad de 250 rpm. La solución obtenida se deja reposar durante 12 horas en un recipiente de acero inoxidable.

5

2. Preparación de la solución acuosa de rivastigmina/película de HPMC.

Se disuelve hta de rivastigmina (del 15 al 25 por ciento) en la solución de HPMC (del 3 a 5 por ciento) con agitación (solución de rivastigmina/HPMC). La solución obtenida se agita hasta quedar transparente (aproximadamente 15 minutos) en un recipiente de acero inoxidable (velocidad del agitador de barra cruzada: 250 rpm). Luego se dispersa el dióxido de silicio (del 1 al 3 por ciento) en la solución de rivastigmina/HPMC, con agitación, en un recipiente de acero inoxidable (velocidad del agitador de barra cruzada: 250 rpm). La solución obtenida se agita durante aproximadamente 10 minutos. Si es necesario, el dióxido de silicio se puede dispersar en dos partes de la solución de rivastigmina/HPMC utilizando un mortero y pistilo antes de agregar el resto de la solución.

10
15
20

3. Preparación de la solución acuosa de película de HPMC

Se dispersa dióxido de silicio (del 1.5 al 3 por ciento) en la solución de HPMC 3 cps (del 3 a 7 por ciento) con agitación en un recipiente de acero inoxidable (velocidad del agita-

25

dor de barra cruzada: 250 rpm). La solución se agita durante aproximadamente 10 minutos. Si es necesario, el dióxido de silicio se dispersa en dos partes de la solución de rivastigmina/HPMC utilizando un mortero y pistilo, antes de agregar el
5 resto de la solución.

4. Preparación del solvente orgánico

Se mezclan etanol al 94 por ciento (peso/peso) y acetona (ver las proporciones en el párrafo 5) durante aproximadamente
10 2 minutos en un recipiente de acero inoxidable con acetona (velocidad del agitador de barra cruzada: 250 rpm).

5. Preparación de la solución de película de polímero orgánico

15 Se dispersan etilcelulosa N10, (del 5 al 10 por ciento) y la HPMC 5 cps (del 0.5 al 2 por ciento) en un recipiente de acero inoxidable en el solvente orgánico (acetona (del 45 al 65 por ciento) y etanol al 94 por ciento (del 35 al 45 por ciento)) con agitación durante aproximadamente 1 minuto a una velocidad del agitador de barra cruzada de 500 rpm, hasta que la
20 solución queda transparente, durante aproximadamente 30 minutos (velocidad: 250 rpm) en el recipiente de acero inoxidable. La solución se deja reposar durante 12 horas.

25 C. Recubrimiento

1. Recubrimiento acuoso

Una secadora de lecho fluidizado Glatt WST 5 (tamaño del 1 te: aproximadamente 1.5 kilogramos) se ajusta a la temperatura del aire de entrada requerida (60°C), y a la velocidad de rociado de 15 gramos/minuto (presión: 2.5 bar) por medio de la variación de la bomba peristáltica con un tubo de silicio (diámetro interno de 4.0 milímetros). La columna Wurster (15.24 centímetros) con una boquilla de rociado binaria (diámetro de 1.0 a 1.2 milímetros) en el centro de la placa base que rocía en línea con la corriente de aire, se calienta previamente a 45°C. Se agregan los no iguales, y se ajusta la aleta de aire al flujo de aire requerido para una fluidización ligera de los no iguales, con una cantidad de aire de entrada de aproximadamente 325 m³/hora. Luego se rocía la solución de rivastigmina/HPMC del paso A inmediatamente, con el objeto de minimizar la abrasión de los no iguales del recipiente que no es de acero inoxidable. La temperatura del producto es de aproximadamente 45°C.

Entonces, se enjuagan el recipiente de acero inoxidable y la tubería de silicio con la solución HPMC 3 cps (aproximadamente 25 gramos). Para el recubrimiento protector, se rocía la solución acuosa de HPMC (líquido de enjuague-primer; el resto de la solución de HPMC-segundo). Entonces se enjuagan el recipiente de acero inoxidable y la tubería de silicio con agua purificada (aproximadamente 25 gramos), y luego se rocía el agua de enjuague.

2. Recubrimiento orgánico

Una secador de lecho fluidizado Glatt WST 5 (tamaño del lote: aproximadamente 1.5 kilogramos) se ajusta a la temperatura del aire de entrada (50°C), y a la velocidad de rociado de 25 gramos/minuto (presión: 2.5 bar) por medio de la variación de la bomba peristáltica con tubo de silicona (diámetro interno de 4.0 milímetros). Se utiliza la columna Wurster (15.24 centímetros) con una boquilla de rociado binaria (diámetro de 1.0 a 1.2 milímetros) en el centro de la placa base, que rocía en línea con la corriente de aire. El solvente orgánico se rocía para remover el resto del agua purificada del sistema de tubería y de las boquillas (para impedir la cristalización de la etilcelulosa (solución de película de polímero orgánico) en los tubos). La temperatura del producto es de aproximadamente 40°C.

Entonces se rocía la solución de película de polímero orgánico. El recipiente de acero inoxidable y la tubería de silicio se enjuagan con aproximadamente 50 gramos del solvente orgánico de etanol/acetona, y se rocía el líquido de enjuague. Los no iguales recubiertos se secan a una temperatura del aire de entrada de 50°C, hasta que la temperatura del producto se incrementa por 2°C.

Los no iguales recubiertos se secan manualmente en una secadora de charola Waldner (temperatura del aire de entrada: 30°C) durante 6 horas para remover cualquier residuo del sol-

vente orgánico del recubrimiento, y se pasan a través de un tamiz (tamaño del tamiz de 1,250 micras y diámetro del alambre de 400 micras) para remover los aglomerados.

5 3. Preparación de la mezcla para llenado de cápsulas:

Se pasa manualmente estearato de magnesio a través de un tamiz que tiene un ancho de malla de 800 micras y un diámetro del alambre de 320 micras. Luego se mezcla el estearato de magnesio tamizado con los gránulos recubiertos en una mezcladora de caída libre (Turbula 10I) a 20 rpm durante 5 minutos, es decir, 100 rotaciones.

4. Llenado de cápsulas

La mezcla para llenado de cápsulas se rellena en una máquina llenadora de cápsulas automática (Zanasi LZ5) en cubiertas de cápsulas de gelatina dura vacías (HOYUELO CONI-SNAP 6 Tamaño 3). El peso de llenado nominal es como se mencionó anteriormente.

Los parámetros del proceso son como sigue:

20 Velocidad: 3,000 HK/hora
dosificador/pistón :
- tamaño: # 4
- altura: 12-14 milímetros
vacío: 0.7 bar
25 tolva de alimentación: ninguna

D. Preparación de una composición de Exelon MR BID 4.5 mg HKP

La composición se prepara de acuerdo con el proceso descrito anteriormente. Los ingredientes se dan en la siguiente

5 tabla:

Fase	Componentes	Peso (mg)	Peso (mg)
Sustancia de fármaco acuosa/ solución de polímero ^{1,3} (carga del fármaco)	hta de rivastigmina	7.20	7.20
	hidroxipropilmetilcelulosa 3 cps	1.50	1.50
	dióxido de silicio altamente dispersado	0.75	0.75
	agua purificada	28.50	28.50
Solución de polímero acuosa ^{1,3} (recubrimiento protector)	hidroxipropilmetilcelulosa 3 cps	1.50	1.50
	dióxido de silicio altamente dispersado	0.75	0.75
	agua purificada	28.50	28.50
Solución de polímero orgánica ^{2,3} (recubrimiento de difusión)	etilcelulosa N10	4.05	7.35
	hidroxipropilmetilcelulosa 5 cps	0.45	3.15
	etanol al 94% (peso/peso)	16.20	37.80
	acetona	24.30	56.70

¹ solución de HPMC al 5 %

² solución de polímero/solvente orgánico al 10% (60 por ciento de acetona, 40 por ciento de etanol al 95 por ciento) (peso/peso))

10 ³ exceso del 5% (pérdida al rociarse)

Composición de una cápsula de Exelon MR BID 4.5 mg HKP

Cantidad de película total

(% del contenido de cápsula teórico

(≈150 miligramos)) 3.0

5 Recubrimiento de difusión

(etilcelulosa: hidroxipropilmetil-

celulosa) 90:10 70:30

<u>Fase</u>	<u>Componente</u>	<u>i)</u>	<u>ii)</u>
-------------	-------------------	-----------	------------

núcleo	no iguales (placebo)	134.40	129.15
--------	----------------------	--------	--------

10 recubrimien-

to 1	hta de rivastigmina	7.20	7.20
------	---------------------	------	------

(carga de hidroxipropilmetilcelu-

fármaco)	losa 3 cps	1.50	1.50
----------	------------	------	------

dióxido de silicio alta-

15	mente dispersado	0.75	0.75
----	------------------	------	------

Recubrimien-

to 2 hidroxipropilmetilcelu-

losa 3 cps	1.50	1.50
------------	------	------

(recubrimien- dióxido de silicio alta-

20	to protector)	mente dispersado	0.75	0.75
----	---------------	------------------	------	------

Recubrimien-

to 3	etilcelulosa N10	4.05	7.35
------	------------------	------	------

(recubrimien- hidroxipropilmetilcelu-

to de difusión)	losa 5cps	0.45	3.15
-----------------	-----------	------	------

25	lubricante	estearato de magnesio	0.15	0.15
----	------------	-----------------------	------	------

- -

Peso de llena-

do total	150.75	151.50
cápsulas CONISNAP tamaño 3	49.00	49.00
TOTAL (mg)	199.5	200.50

5

Se obtiene el siguiente perfil de liberación

Tiempo (min.)	30	60	120	180	240	300	360	420	480
Liberación del fármaco (% en									

10	HCl 0,1 N)	i)	32.5	55.1	76.4	84.1	88.0	90.6	92.4	93.8	94.9
		ii)	15.5	36.3	61.2	72.9	79.7	83.4	86.5	89.1	90.6

E. Concentraciones de dosificación:

15 Para todas las concentraciones de dosificación, se utilizan los mismos no iguales recubiertos (con la misma carga de fármaco). Se obtienen diferentes concentraciones de dosificación de 1.5 miligramos a 9 miligramos (variando el peso de llenado de la cápsula, como se ilustra en la siguiente tabla

Concentraciones de dosificación	peso de llenado de la cápsula (aproximado)	tamaño de la cápsula
1.5 mg	50 mg	4
3.0 mg	100 mg	3
4.5 mg	150 mg	3
6.0 mg	200 mg	2
9.0 mg	300 mg	2

Para las concentraciones de dosis de 6.0 miligramos, 3.0 miligramos, 1.5 miligramos, se podrían agregar no iguales de placebo para optimizar el grado de llenado de las cápsulas, si es necesario.

5

Ejemplo 3: Primer componente en la forma de gránulos recubiertos

A/Ingredientes

- Tartrato de hidrógeno de Rivastigmina,
- 10 - Celulosa microcristalina Avicel PH-101 (FMC Corporation Filadelfia, EUA),
- Lactosa malla 200 (DMV, Vehgel, Holanda),
- Etilcelulosa N10 (Dow Chemicals Company, EUA),
- Hidroxipropilmetilcelulosa 5 cps (Dow Chemicals Company,
- 15 EUA),
- Estearato de magnesio, cápsulas de gelatina dura: tamaño 3, Tapa+Cuerpo: amarillo rico opaco, CONISNAP 6 (Capsul-gel N.V.).

Las cantidades de los ingredientes que se van a utilizar se proporcionan en la descripción del protocolo o en el siguiente párrafo G/.

20

B/Preparación de las soluciones de fármaco y película

El porcentaje mencionado más adelante en 1, 2, y 3, se expresa en peso de la solución preparada:

25

1. Preparación de la solución acuosa de Rivastigmina

La rivastigmina se disuelve en agua, por ejemplo, en un recipiente de acero inoxidable, con agitación, y la solución se agita hasta quedar transparente durante aproximadamente 15 minutos a 250 rpm en, por ejemplo, un agitador de barra cruzada.

5 La cantidad de agua es de aproximadamente el 39 por ciento del peso del núcleo seco, que se prepara como se describe enseguida.

2. Preparación del solvente orgánico

Se mezclan etanol al 94 por ciento (peso/peso) y acetona

10 (60 por ciento)/etanol al 94 por ciento (40 por ciento)) durante aproximadamente 2 minutos en un recipiente de acero inoxidable (velocidad del agitador de barra cruzada: 250 rpm).

3. Preparación de la solución de película de polímero orgánico

15 Se dispersan etilcelulosa N10 (8 por ciento) y HPMC 5 cps (2 por ciento) en un recipiente de acero inoxidable en el solvente orgánico (90 por ciento) con agitación durante aproximadamente 1 minuto en un agitador de barra cruzada (velocidad: 500 rpm). La solución se agita hasta quedar transparente du-

20 rante aproximadamente 30 minutos (velocidad: 250 rpm), por ejemplo, en un recipiente de acero inoxidable. La solución se deja reposar durante 12 horas.

C/Preparación de los gránulos

25 La lactosa y el Avicel® se cargan en una Collette Gral®

(10 ó 25L), y se mezclan durante 2 minutos (rastrillo lento, picadora lenta). La solución de rivastigmina se agrega a la mezcla de Avicel® y lactosa en la Collette Gral® con el rastrillo a velocidad lenta (Picadora apagada).

5 Después de que se bombea la solución de fármaco en la Collette Gral®, se agrega agua adicional al mismo recipiente para el enjuague. La cantidad del agua adicional es del 18.5 por ciento del peso seco del núcleo. Esta agua adicional se bombea en la mezcla desde arriba con el rastrillo a velocidad lenta
10 (Picadora apagada).

La mezcla desde arriba se granula en la Collette Gral® durante aproximadamente 15 minutos (rastrillo lento, picadora apagada). La máquina se detiene a intervalos de 5 minutos, y se raspan las paredes del recipiente. La picadora se activa a
15 velocidad lenta durante los dos últimos 2 a 3 minutos.

La masa húmeda desde arriba se extruye en hebras delgadas (parámetros: extrusora de doble tornillo Gabler®, tamaño de malla: 1 milímetro, velocidad del tornillo: 50 rpm, posición de la máquina de dosificación: 1.8, presión de la masa: 10 bar).

20 La masa extruida se esferoniza, es decir, se forma en gránulos, utilizando una carga de 3 kilogramos a la vez (parámetros: esferonizadora Wyss Pharmex®, carga en la esferonizadora: 3 kilogramos, velocidad giratoria: 870 rpm, tiempo de esferonización: 6 minutos).

25 Los gránulos húmedos se secan (parámetros: secadora de le-

cho fluido Aeromatic®, temperatura del aire de entrada: 60°C, temperatura de extracción: 47°C a 49°C, secado hasta LOD (pérdida de secado) del 2.5 al 3.0 por ciento).

Los gránulos secos se tamizan manualmente para excluir los aglomerados. Todo lo que pase a través del tamiz se recolecta para el recubrimiento (tamaño del tamiz: 1,600 micras).

D/Recubrimiento

1. Recubrimiento orgánico

Una secadora de lecho fluidizado® WST 5 (tamaño del lote: aproximadamente 1.5 kilogramos) se ajusta a la temperatura del aire de entrada (50°C-325 metros cúbicos/hora), y a la velocidad de rociado de 25 gramos/minuto (presión: 2.5 bar) por medio de la variación de la bomba peristáltica con tubo de silicona (diámetro interno de 4.0 milímetros).

Se utiliza la columna Wurster (15.24 centímetros) con una boquilla de rociado binaria (diámetro de 1.0 a 1.2 milímetros) en el centro de la placa base que rocía en línea con la corriente de aire. El solvente orgánico se rocía para remover el resto del agua purificada del sistema de tubería y de las boquillas (para impedir la cristalización de la etilcelulosa (solución de película de polímero orgánico)). La temperatura del producto es de aproximadamente 40°C.

Luego se rocía la solución de película de polímero orgánico. El recipiente de acero inoxidable y la tubería de silicio

se enjuagan con aproximadamente 50 gramos del solvente orgánico de etanol/acetona, y se rocía el líquido de enjuague. Los gránulos recubiertos se secan posteriormente a una temperatura del aire de entrada de 50°C, hasta que la temperatura del producto se incrementa por 2°C.

Los gránulos recubiertos se secan manualmente en una secadora de charola Waldner® del tipo HW 15/2N (temperatura del aire de entrada: 30°C) durante 6 horas, para remover cualquier residuo del solvente orgánico del recubrimiento, y luego se pasa a través de un tamiz (tamaño del tamiz de 1,600 micras y diámetro del alambre de 400 micras) para remover los aglomerados.

E/Preparación de la mezcla para llenado de cápsulas:

Se pasa estearato de magnesio a través de un tamiz que tiene un ancho de malla de 800 micras, y un diámetro del alambre de 320 micras. Luego se mezcla el estearato de magnesio tamizado con los gránulos recubiertos en una mezcladora de caída libre (Turbula® 10I) a 20 rpm durante 5 minutos, es decir, 100 rotaciones.

F/Llenado de cápsulas

La mezcla para llenado de cápsulas se rellena en una máquina llenadora de cápsulas automática (Zanasi® LZ 5) en cubiertas de cápsulas de gelatina dura vacías (CONI-SNAP® hoyuelo 6, tamaño 3). El peso de llenado nominal es como se mencionó anterior-

mente (parámetros del proces : velocidad: 3,000 HK/h ra, dosificador/pistón: tamaño #4 y altura: 12-14 milímetros, vacío: 0.7 bar, tolva de alimentación: ninguna).

5 G/Composición de Exelon MR BID 4.5 mg HKP

La composición se prepara de acuerdo con el proceso descrito anteriormente.

Cantidad de película total (% del contenido de

cápsula teórico (= 150 mg))	3.0
-----------------------------	-----

10 Recubrimiento de difusión (etilcelulosa: hidroxí-

propilmetilcelulosa) 80:20

Pase	Componente	Peso (mg)
------	------------	-----------

Núcleo	hta de rivastigmina	7.20
--------	---------------------	------

lactosa malla 200	60.30
-------------------	-------

15 celulosa microcristalina

Avicel®	67.5
---------	------

Recubrimiento de	Etilcelulosa N10	3.24
------------------	------------------	------

difusión **hidroxipropilmetilcelulosa**

5 cps **0.81**

20	Lubrificante	estearato de magnesio	0.15
----	--------------	-----------------------	------

Peso de llenado

total	139.20
-------	--------

Cápsulas	CONISNAP® tamaño 3	49.00
-----------------	---------------------------	--------------

TOTAL	188.20
--------------	---------------

25 Se obtiene el siguiente perfil de liberación:

Tiempo (min.)	30	60	120	180	240	300	360	420
Liberación del fármaco (% en HCl 0.1N)	4.1	21.9	57.8	84.8	94.5	97.9	99.4	99.9

5

H/Concentraciones de dosificación:

Para todas las concentraciones de dosificación, se utilizan los mismos gránulos (con la misma carga de fármaco). Se obtienen diferentes concentraciones de dosificación (de 1.5 miligramos a 9 miligramos) variando el peso de llenado de la cápsula, como se ilustra en la siguiente tabla

Concentraciones de dosificación	peso de llenado de la cápsula (aproximado)	tamaño de la cápsula
1.5 mg	46.4 mg	4
3.0 mg	92.8 mg	3
4.5 mg	139.2 mg	3
6.0 mg	185.6 mg	2
9.0 mg	278.4 mg	2

Para las concentraciones de dosificación de 6.0 miligramos, 3.0 miligramos, y 1.5 miligramos, se podrían agregar gránulos de placebo para optimizar el grado de llenado de las cápsulas, si es necesario.

Preparación del segundo componente

El segundo componente se puede producir de una manera convencional, mezclando los componentes, por ejemplo, con el obje-

to de obtener partículas o gránulos recubiertos como para el primer componente, y luego se aplican uno o más recubrimientos de película como se describió anteriormente.

5 Ejemplo 4: Segundo componente en la forma de una tableta de matriz recubierta con una película

Un segundo componente que contienen 4.8 miligramos de hta de rivastigmina como la rivastigmina en el núcleo comprimido, por ejemplo tableta comprimida, se recubre con una película apropiada. Este sistema, que libera la rivastigmina después de un tiempo previamente determinado cuando se coloca en un fluido acuoso, se puede producir como sigue:

A. Preparación del núcleo:

La masa para 5,000 núcleos se prepara como sigue. Se disuelven 24 gramos de hta de rivastigmina en 1,000 gramos de agua purificada. Se colocan 400 gramos de poliplasdon (polivinilpolipirrolidona reticulada) y 221 gramos de cloruro de sodio en una máquina de granulación mezclador, por ejemplo Diosana®. Esta mezcla se revuelve durante 5 minutos, y a ésta se le agrega la solución de hta de rivastigmina lentamente, y se granula en húmedo. Luego la masa húmeda se pasa a través de un tamiz de 2 milímetros, y se seca utilizando una secadora de lecho fluidizado a 60°C. Después de secarse, los gránulos se pasan a través de un tamiz de 1 milímetro. Los gránulos se pesan y se mezclan con las cantidades apropiadas de gel de sílice,

por ejemplo Aerosil 200®, y se celulosa microcristalina durante 20 minutos en una mezcladora volteadora (mezcladora Turbula®), y se comprimen como se indica anteriormente, en núcleos, cada uno de 178 miligramos de peso total. Se puede utilizar una perforadora cóncava de 8 milímetros (R=12) en una prensa de tabletas que tenga solamente una perforadora, por ejemplo Kilian EKO®.

B. Preparación de laca de película:

10 4,000 núcleos comprimidos se recubren con una película semipermeable (o membrana) de la siguiente composición, utilizando el proceso de lecho fluidizado en una corriente de aire, por ejemplo, Glatt-wurster:

	acetato de celulosa conteniendo el 32% de acetilo	139.5 g/
15	acetato de celulosa conteniendo el 39.8% de acetilo	145.5 g
	hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	15.0 g
	cloruro de metileno	6,750. g
	metanol	750 g

El recubrimiento de película (recubrimiento de membrana semipermeable) se efectúa con la laca orgánica anteriormente mencionada, la cual contiene el 4 por ciento de constituyente de película sólida en una mezcla de solvente de cloruro de metileno y metanol. Sin embargo, también se puede utilizar otra mezcla de solventes, tales como acetona/alcohol/agua, en lugar de cloruro de metileno/metanol.

Los núcleos se recubren con capas de película de diferentes espesores, es decir, diferentes pesos, por ejemplo, con aproximadamente 55 miligramos, 70 miligramos, 80 miligramos/núcleo, o más, para obtener tiempos de retardo de, por ejemplo, 3-4, 5-6, ó 7-8 horas, y se secan en la corriente de aire en una secadora de lecho fluidizado durante 48 horas a 40°C.

C. Composiciones

	<u>1/Ingredientes</u>	<u>Cantidad/tableta (mg)</u>
10	Poliplasdon-XL o Crosspovidona	80.0
	Dióxido de silicio coloidal	5.0
	cloruro de sodio	44.2
	hta de rivastigmina	4.8
	Poliplasdon-XL o Crosspovidona	20.0
15	Avicel PH 102	23.0
	Estearato de magnesio	1.0
	Peso del núcleo	178.0
	Acetato de celulosa E320	25.52
	Acetato de celulosa 398-10	26.74
20	HPMC 603	2.74
	Peso total	233.0
	<u>2/Ingredientes</u>	<u>Cantidad/tableta (mg)</u>
	Poliplasdon-XL o crosspovidona	80.0
	dióxido de silicio coloidal	5.0
25	cloruro de sodio	44.2

	hta de rivastigmina	4.8
	Poliplasdon XL o Crosspovidona	20.0
	Avicel PH 102	23.0
	Estearato de magnesio	1.0
5	Peso del núcleo	178.0
	Acetato de celulosa E320	32.48
	Acetato de celulosa 398-10	34.03
	HPMC 603	3.49
	Peso total	248.0

10

D. Determinación de la liberación de rivastigmina:

Las tabletas recubiertas con película como se describen anteriormente, que tienen dos espesores de película diferentes (recubiertas con una película de peso diferente) se colocan en un
15 vaso deprecitados que contiene 200 mililitros de agua desionizada (desalada) a 37°C, y se determina el tiempo que se necesita para que se rompa la película (membrana semipermeable) de las dos tabletas. Los detalles se dan en las Tablas 1 y 2:

Tabla 1: liberación del fármaco DR (%) en agua, 50 rpm, espesor de película: 55 mg
20

	min.	celda 1	celda 2	celda 3	celda 4	celda 5	celda 6
	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	120	0.8	0.7	0.9	0.9	0.7	0.7
	150	0.7	0.8	0.7	0.7	0.6	0.7
25	180	0.7	0.8	0.7	0.7	0.6	0.7

210	53.4	1.4	0.9	0.7	46.9	0.6
240	64.0	64.4	67.0	0.7	57.5	0.7
300	76.6	81.7	89.5	69.8	69.7	82.1
360	83.1	92.2	94.5	77.7	78.4	86.8

5

Tabla 2: liberación del fármaco DR (%) en agua, 50 rpm, espesor de película: 70 mg

	min.	celda 1	celda 2	celda 3	celda 4	celda 5	celda 6
	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
10	240	0.6	0.4	0.3	0.3	0.3	0.2
	270	0.5	1.0	1.3	0.8	0.5	0.6
	300	45.6	0.3	42.9	46.8	0.5	2.2
	330	63.7	59.1	61.8	61.0	33.0	45.1
	360	72.7	71.2	69.8	70.1	51.2	56.0
15	420	84.7	84.0	81.6	81.8	65.7	69.5

Ejemplo 5: Segundo componente en la forma de una tableta de matriz recubierta con dos películas

A. Preparación del núcleo:

20 La masa para 70,000 núcleos se prepara como sigue. Se
disuelven 336 gramos de hta de rivastigmina en aproximadamente
6,400 gramos de agua purificada, y se disuelven 12 gramos de α -
tocoferol en aproximadamente 388 gramos de etanol (en el caso
de BHT, también se prepararía una solución similar). Se tamizan
25 6,938 gramos de poliplasdon-XL, 1,660 gramos de celulosa mi-

crocrystalina, 3,094 gramos de cloruro de sodi (previamente molido), y 350 gramos de dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200) a través de un tamiz de 1,600 micras, y se transfieren a una mezcladora de alto esfuerzo contante Collette Gral de 75
5 litros. En la Collette Gral, se mezclan los polvos secos durante 1 minuto con el rastrillo a velocidad lenta y la picadora apagada. Después de eso, se agregan lentamente la solución de α -tocoferol y las soluciones de rivastigmina, operando tanto el rastrillo como la picadora a velocidad lenta. Se agrega agua
10 purificada adicional para formar gránulos. Después de eso, la Collette Gral se opera durante 2 minutos con el rastrillo a velocidad lenta y la picadora a velocidad rápida. Luego se secan los gránulos en la secadora de lecho fluidizado con una temperatura del aire de entrada de aproximadamente 70°C, hasta que
15 se alcance una pérdida al secarse de menos del 4 por ciento. Después de eso, los gránulos secos se tamizan a través de un tamiz de 800 micras, y se mezclan con el estearato de magnesio (previamente tamizado) durante 5 minutos en una mezcladora de caída libre. Entonces esta mezcla se comprime en tabletas de
20 178 miligramos, utilizando herramienta oblonga de un tamaño de 10 x 5.2 milímetros, utilizando una prensa de tabletas adecuada.

B. Recubrimiento de Película:

Primero se reparan las dos soluciones para las dos películas.
25 las. Se disuelven 499 gramos de acetato de celulosa 398-10,

499 gramos de acetato de celulosa 320S, y 53 gramos de HPMC 3 cps en una mezcla de solventes del 70 por ciento de acetona, el 20 por ciento de etanol, y el 10 por ciento de agua purificada, para formar una solución al 7.5 por ciento en peso de componentes sólidos. Se disuelven 441 gramos de etilcelulosa N10 y 49 gramos de HPMC 5 cps en una mezcla de solventes del 60 por ciento de acetona y el 40 por ciento de etanol, para formar una solución al 5 por ciento en peso de los componentes sólidos. Se puede preparar hasta el 5 por ciento de solución extra para tomar en cuenta la pérdida por el rociado y secado durante el proceso de recubrimiento. Las tabletas preparadas anteriormente se recubren en una charola de recubrimiento perforada adecuada, rociando primero la solución de acetato de celulosa, y luego la solución de etilcelulosa, hasta los pesos de película blanco. También se pueden utilizar otros sistemas de solventes, tales como cloruro de metileno/metanol.

C. Composiciones

<u>Ingredientes</u>		<u>Cantidad/tableta (mg)</u>	
	Hta de rivastigmina	4.8	4.8
20	Cloruro de sodio	44.2	44.2
	Avicel PH 102	23.712	23.712
	PVPP-XL	99.11	99.11
	α -tocoferol	0.178	0.178
	Aerosil 200	5.0	5.0
25	Estearato de magnesio	1.0	1.0

—

	Peso del Núcleo	178.0	178.0
	Acetato de celulosa 398-10	7.125	7.125
	Acetato de celulosa E320	7.125	7.125
	HPMC 603	0.750	0.750
5	Etilcelulosa N10	4.5	6.3
	HPMC 5 cps	0.5	0.7
	Peso total	198	200

En una composición adicional, el α -tocoferol puede ser reemplazado por BHT (hidroxitolueno butilado):

10	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad/tableta (mg)</u>
	Hta de Rivastigmina	4.8
	Cloruro de sodio	44.2
	Avicel PH 102	23.0
	PVPP-XL	99.11
15	BHT	0.890
	Aerosil 200	5.0
	Estearato de magnesio	1.0
	Peso del Núcleo	178.0
	Acetato de celulosa 398-10	9.5
20	Acetato de celulosa E320	9.5
	HPMC 603	1.0
	Etilcelulosa N10	2.7
	HPMC 5 cps	0.3
	Peso total (mg)	201

D. Determinación de la liberación de rivastigmina:

Tabla 1: Liberación del fármaco DR(%) en agua, 50 rpm, tableta oblonga (tamaño aproximado de 10.25 milímetros x 5.5 milímetros x 4.80-4.85 milímetros).

5	min.	celda 1	celda 2	celda 3	celda 4	celda 5	celda 6
	240	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	300	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	360	58.1	0.0	0.0	59.8	0.0	0.0
	420	89.6	62.4	58.9	83.4	0.0	60.6
10	480	92.0	96.0	85.4	97.2	97.1	85.5
	540	99.0	97.9	95.2	100.9	95.8	97.6
	600	99.4	100.2	102.7	101.0	100.2	99.9
	660	100.4	100.9	103.0	102.3	102.1	102.5
	720	102.1	101.8	103.2	99.4	104.2	101.6

15

Tabla 2: liberación del fármaco DR (%) en agua, 50 rpm, tableta redonda (tamaño aproximado: 8.57 x 5.58 milímetros)

	min.	celda 1	celda 2	celda 3	celda 4	celda 5	celda 6
	240	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
20	300	0.0	0.0	0.0	0.0	96.5	0.0
	360	92.5	0.0	0.0	0.0	99.4	0.0
	420	100.9	0.0	0.0	0.0	99.8	0.0
	480	101.6	89.5	0.0	0.0	100.3	0.0
	540	101.5	98.0	0.0	0.0	100.2	88.7
25	600	100.9	100.1	94.4	0.0	99.4	97.0

660	101.7	101.7	100.1	0.0	98.8	101.0
720	102.1	100.7	101.8	76.2	99.2	102.1

Ejemplo 6: composición de liberación de doble impulso (en miligramos/tableta

5

Primer componente

Hta de rivastigmina	4.8
Polvo de celulosa microcristalina	17.30
HPMC 100000 CPS	30.05
10 Polvo de celulosa microcristalina	22.10
Estearato de magnesio	0.375
Aerosil 200	0.375
Peso del núcleo	178.0

15

Segundo componente

Hta de rivastigmina	4.8
Cloruro de sodio	44.2
Avicel PH 102	23.69
PVPP-XL	99.11
20 Tocoferol	0.18
Aerosil 200	5.02
Estearato de magnesio	1.0

Recubrimiento

Primer recubrimiento

25

Acetato de Celulosa 398-10	7.125
----------------------------	-------

	Acetato de celul sa E320	7.125
	HPMC 603	0.75
	<u>Segundo recubrimiento</u>	
	Etilcelulosa	7.8
5	HPMC	0.3

Ejemplo 7: Llenado de cápsulas

- La mezcla para llenado de cápsulas, que comprende primero y segundo componentes juntos (o solos si se desea), se llena en
- 10 una máquina llenadora de cápsulas automática (Zanasi® LZ 5) en cubiertas de cápsulas de gelatina dura vacías (CONISNAP® hoyue-
lo 6, tamaño 3). El peso de llenado nominal es como se mencionó anteriormente. Los parámetros del proceso son como sigue:
- velocidad: 3,000 KH/hora
- 15 dosificador/pistón:
- tamaño: # 4
 - altura: 12-14 milímetros
- Vacío: 0.7 bar
- tolva de alimentación: ninguna

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:
un núcleo que contiene un agente farmacológicamente
5 activo, y
un recubrimiento,
en donde el recubrimiento comprende una película externa y una película interna, estando la interna en la forma de una membrana que es semipermeable al agua o a los fluidos corporales.
10 porales.
2. Una composición farmacéutica que comprende:
un núcleo que contiene rivastigmina como un agente farmacológicamente activo, y
un recubrimiento,
15 en donde el recubrimiento comprende una película interna y una película externa.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde la película externa es permeable al agua o a los fluidos corporales.
- 20 4. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el recubrimiento tiene un espesor de 50 a 800 micras.
5. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el núcleo libera una
25 dosis efectiva del agente activo de 6 a 12 horas después de su

Resultado

ingestión.

6. Una composición farmacéutica de liberación en dos impulsos, la cual comprende una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

5 7. El uso de rivastigmina y excipientes como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con demencia ligera a moderadamente severa del tipo de Alzheimer, mediante administración oral.

5

RESUMEN

Una composición farmacéutica capaz de liberar una dosis
10 terapéuticamente efectiva del agente activo, por ejemplo rivas-
tigmina, de una manera controlada en el tiempo.

15

* * * * *

--

Se retiraron los folios correspon-
dientes a la tarjeta para el archivo
temático y a la tarjeta para el archivo
de propietario. (33474) con 2020/10
Se retiró el tomo 22 Nov 21/00
correspondiente al
extracto para publicación

202039
25 abril 102

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [1

MODELO DE UTILIDAD [1]

- Nombre e identificación del Solicitante - 1 []
- Nombre e identificación del Inventor - 1 []
- Título o nombre de la Invención - 1 []
- Descripción - 3 []
- Reivindicaciones - 69 []
- Resumen - 1 []
- Comprobante de Pago - 2 []
- Poder, cuando proceda []
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA [1

INCOMPLETA [1

DISEÑO INDUSTRIAL [1]

- **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** []
- **Poder, cuando proceda** []
- **Firma del solicitante o apoderado** []

COMPLETA [8]

INCOMPLETA [1

Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Folio: 78

Fact. Indicador : 0007(324) 0000-0000
Fecha (R.M.): 2000-09-21 12:00:00

Trasita : 000 PROTESTAS : 00000000 : 000 PRESTACIONES
Requisito: 0000 INSTRUCCIONES DE TRABAJO PRESTACIONES

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

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-73349.

Fecha: 29 de septiembre del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 16 de Abril de 1997,
del folio 90.643 al folio 90.650
del libro de Protocolo N° 311, obra el
poder N° 17398 conferido por NOVARTIS AG
(NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC)
domiciliado(a) en Basilea, Suiza.
al doctor Jimena Escobar Uribe y/o Ignacio
Escobar Uribe.

Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado 202022.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-73349

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 París. |
| 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 París; 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.

Bogotá, D.C., 29 de septiembre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

78/25

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00-73349

Concepto Técnico no 1886 Clasificación Internacional de Patentes A61K 9/22

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. |
| 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)

Se recomienda publicar. Debe tenerse en cuenta que tiene requerimientos jurídicos.

Bogotá, D.C., Nov. 21/60

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-73349

AUTO 3458

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería a la doctora JIMENA ESCOBAR URIBE como apoderada de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele 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 complementa los antecedentes señalados en el examen de forma.

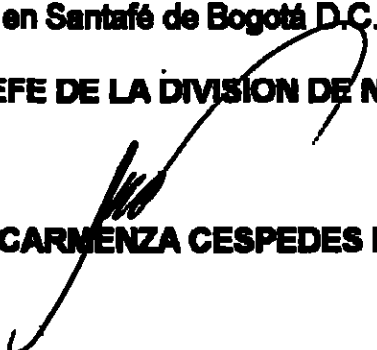
ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los _____

21 NOV. 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

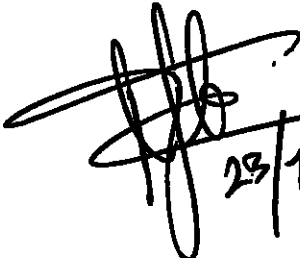
NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 23 NOV 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ____ NO ____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA


23/11/2000