

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

01 52476 0

SUPERINTENDENCIA Y LICENCIAS
Radicación : 01052475 00000000 Folios: 32
Fecha (FOL): 2001-07-03 15:25:29
Trámite : 042 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3**

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **McNeil-PPC, Inc,**
Dirección: **Grandview Road**

Teléfono: Fax:
E-mail

Domicilio: **Skillman, New Jersey 08558,
Estados Unidos de América**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**
Dirección: **Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)**
Teléfono: **6 162051/61** Fax: **6 161889**
E-mail: **escobaru@elsitio.net.co**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número **39.779.452 T.P. 68228**

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS (VGL FOLIO 2)**
Dirección:
Teléfono: Fax:
E-mail
Domicilio

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otros ☐

Número

5

TÍTULO (54) **PARTÍCULAS FARMACÉUTICAS CON ENMASCARAMIENTO DE SABOR.**

6

Clasificación Internacional (51) **A 61K 9/28**

7 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Estados Unidos de América

(32) Fecha

Junio 30, 2000

(31) Número de Solicitud

60/215,505

8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses



12 meses



18 meses



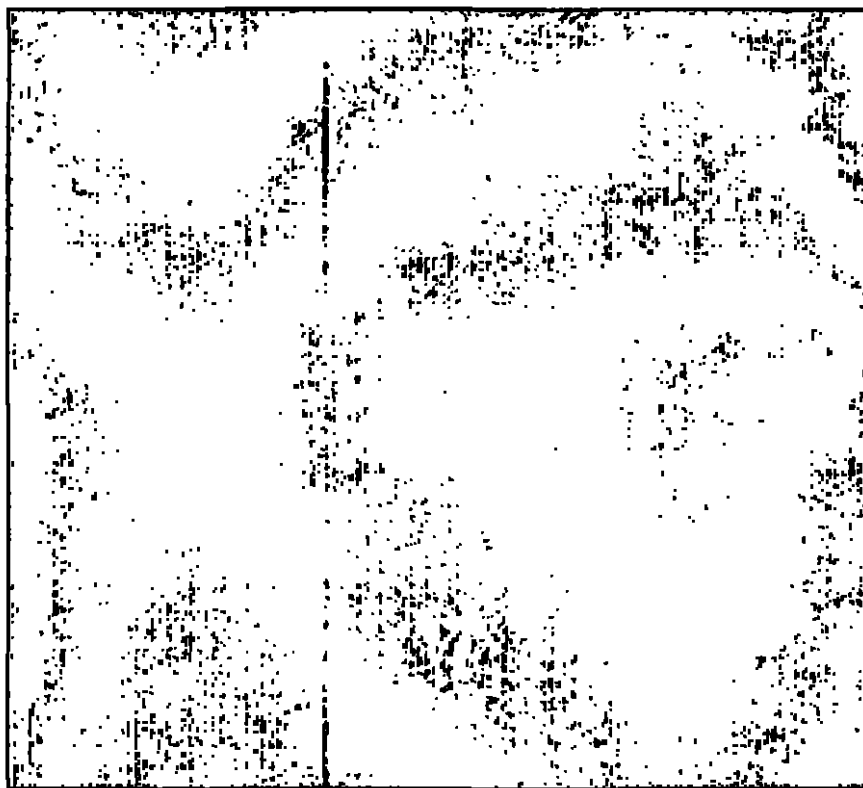
otros



9 Comprobante de pago No. **01 - 21.817 y 01 - 21.806** **Fecha** **04/04/01 y 04/04/01**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago por la reivindicación de prioridad
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica No. 16.465
- ☒ Poderes, si fuere el caso Protocolo No. 16.465
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBEFIRMA: [Signature]

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.388

24478

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **DANIEL McTEIGUE** (N. Wales, Pennsylvania, E.U.A.);
- 2.) **NARENDRA PARIKH** (Long Valley, New Jersey, E.U.A.);
- 3.) **DAVID W. WYNN** (Abington, Pennsylvania, E.U.A.);
- 4.) **RAVIVAJ S. PILLAI** (Lansdale, Pennsylvania, E.U.A.).



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Industria y Comercio
Folios: 32
Radicacion: 00032475 00000000
Fecha (CFO): 2001-07-03 15:25:20
Tramite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 8000 DIVISION DE MANOS CREADORAS

HIT: 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 21,817
FECHA : ABRIL 4 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCORBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3058431	03/04/2001	7,189,600.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,640.00
	TOTAL :	\$ 356,640.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Radicación : 01052475 00000000 Folios: 32
 Fecha (ACD): 2001-07-03 15:25:20
 Trámite : 002 PATENTES D I REGISTRO/ 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 890176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 21,806
 FECHA : ABRIL 4 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3058451	03/04/2001	7,189,600.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	02 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN MI	1 ,000.00
	TOTAL :	\$ 1 ,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
 Conmutador 382 0840
 Fax 350 5220
 E-mail: info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **McNeil-PPC, Inc.**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de New Jersey, Estados Unidos de América, domiciliada en Skillman New Jersey 08558, Estados Unidos de América, el otorgamiento de Patente para la invención titulada

" PARTÍCULAS FARMACÉUTICAS CON ENMASCARAMIENTO DE SABOR ".

Clase: A 61


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquéen
T.P. 68.228
Cod. 5376

PARTICULAS FARMACÉUTICAS CON ENMASCARAMIENTO DE SABOR

Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos No. 60/215,505 presentada el día 30 de junio de 2000.

El presente invento se refiere a partículas farmacéuticas con enmascaramiento de sabor que comprenden un recubrimiento polimérico el cual es una mezcla de un polímero entérico y un polímero formador de película insoluble. Las partículas recubiertas pueden ser utilizadas para hacer tabletas masticables que muestran notablemente un perfil inmediato de liberación.

Antecedentes de la Invención

Las composiciones farmacéuticas de dosificación oral se suministran típicamente en formas sólidas tales como tabletas, cápsulas, píldoras, pastillas y gránulos. Las tabletas pueden ser ingeridas completas, masticadas en la boca, o disueltas en la cavidad oral. Las tabletas masticables se hacen típicamente con una mezcla que incluye partículas de droga activa, y otros ingredientes inactivos (excipientes), y se utilizan frecuentemente para la administración de fármacos en donde es impracticable suministrar una tableta para ingerir completa. Con las tabletas masticables, el acto de masticar ayuda a disolver las partículas de la tableta, y en la medida que la tableta se desintegra, se puede incrementar la proporción de absorción por el tracto digestivo. Las tabletas masticables se utilizan frecuentemente para mejorar la administración de droga en pacientes pediátricos y geriátricos.

7

Ciertas partículas de droga tienen un sabor amargo u otro sabor desagradable. Con el fin de hacer tabletas masticables como esas, se debe enmascarar el sabor, por ejemplo dispersando o recubriendo las partículas con una composición de recubrimiento. Dependiendo de la naturaleza de la composición del recubrimiento, se puede cambiar la dilución o el perfil de liberación de las partículas y tabletas.

Por ejemplo, la patente de EU. No. 5,536,507 de Abramowitz y otros, se refiere a formulaciones farmacéuticas de tres componentes que comprende una o más sustancias farmacológicamente activas, y en las cuales más del 80% de la sustancia activa se libera en el intestino largo. La formulación comprende un núcleo que incluye la sustancia farmacológicamente activa, celulosa microcristalina, un polímero sensible al pH, y de forma opcional un agente osmótico. Sobre dicho núcleo se encuentra un recubrimiento de liberación retardada que comprende un polímero insoluble en agua tal como el Eudragit RS30S (poli (etil acrilato metil metacrilato) trimethyl amonio etil metacrilato cloruro) o etilcelulosa, un plastificante y un agente antiaglomerante. Sobre el recubrimiento de liberación retardada se encuentra un recubrimiento entérico tal como celulosa acetato ftalato, celulosa acetato trimetalato, o Eudragit L30D (poli (ácido metacrílico, etil acrilato)).

La Patente de EU No. 5,681,584 de Savastano y otros, presenta otro mecanismo para suministrar la droga de liberación retardada. En este caso, el tracto gastrointestinal, y particularmente el colon, es el lugar objetivo para liberar la droga. En este caso el mecanismo consiste en un núcleo sólido que incluye un ingrediente activo recubierto con tres capas separadas: 1) una envoltura de

retardo que comprende un ligante, un agente osmótico y un lubricante; 2) una membrana semipermeable que puede estar hecha de acetato de celulosa, etil celulosa, celulosa acetato ftalato, o Eudragit NE30D (poli (etil acrilato, metil metacrilato)), Eudragit RL (poli (etil acrilato, metil metacrilato)trimethyl amonioetil metacrilato cloruro); y 3) un polímero entérico tal como un celulosa acetato ftalato o un hidroxipropil metilcelulosa ftalato.

La solicitud Canadiense No. 2,068,366 describe una composición microcápsula y un proceso para su elaboración. El perfil de dilución de la microcápsula se reduce en aproximadamente 25%, preferiblemente en aproximadamente 40%, mas preferiblemente en aproximadamente 50%, relativo a una tableta micro capsulada estándar cuando se mide a un pH aproximado a 6.8. La composición microcápsula de la solicitud Canadiense No. 2,068,366 es elaborada secando por atomización una suspensión o dispersión de un ingrediente farmacéuticamente activo en una solución de recubrimiento. La solución de recubrimiento contiene de 3 a 75 % en peso de un polímero insoluble en agua.. La solución de recubrimiento puede contener opcionalmente, un polímero entérico, entérico revertido, o como también un polímero soluble en agua. En el ejemplo 3 de la solicitud, un recubrimiento entérico que comprende etilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato y diclorometano, fue secado por spray con diclofenac de sodio. El perfil de liberación del diclofenac entérico recubierto, como se muestra en la Figura 3, indica que menos del 80% de la droga había sido liberada después de 30 minutos en una solución con un pH de 7.5.

La patente de EU No. 4,800,087 de Mehta relaciona composiciones farmacéuticas con enmascaramiento de sabor en las cuales el componente farmaceuticamente activo es micro encapsulado con un recubrimiento

polimérico que cubre dicho núcleo; dicho recubrimiento contiene una mezcla de

polimérico. El recubrimiento polimérico comprende un polímero formador de película de alta temperatura en combinación con un plastificante o con un polímero formador de película de baja temperatura. El polímero formador de película de alta temperatura puede ser etil celulosa u otro polímero de celulosa o preferiblemente Eudragit L30D, el cual es un polímero entérico. El polímero formador de película de baja temperatura es preferiblemente Eudragit NE 30D, el cual es un polímero no entérico que se abulta en una solución acuosa.

Los solicitantes ahora han descubierto que las formulaciones farmacéuticas con enmascaramiento de sabor teniendo un perfil de liberación inmediato pueden ser elaboradas utilizando un recubrimiento polimérico continuo que comprende una mezcla de un polímero entérico y un polímero formador de película insoluble. El recubrimiento polimérico es utilizado para cubrir toda la superficie de las partículas de droga, de forma tal que las superficies de las partículas están sustancialmente libres de ingrediente activo. Las partículas recubiertas de la invención muestran como ventaja una elasticidad suficiente para mantener la integridad durante la elaboración de la tableta y para prevenir la liberación de la droga dentro de la boca durante el mascado, sin necesidad de utilizar plastificante en la formulación. Las tabletas masticables hechas a partir de esas partículas recubiertas tienen excelente sabor y de forma sorprendente exhiben aún un perfil de liberación inmediata.

Resumen de la Invención

La presente invención se refiere a una partícula con enmascaramiento de sabor que comprende un núcleo que contiene un ingrediente activo y un recubrimiento polimérico que cubre dicho núcleo; dicho recubrimiento contiene una mezcla de

a) un polímero entérico; y b) un polímero formador de película, estando la superficie de dicha partícula libre del ingrediente activo.

La invención también se refiere a una tableta masticable que comprende un aglomerado granular de partículas con enmascaramiento de sabor, en la cual cada partícula comprende un núcleo que contiene un ingrediente activo y un recubrimiento polimérico que cubre dicho núcleo, dicho recubrimiento comprende una mezcla de a) un polímero entérico; y b) un polímero formador de película insoluble, estando la superficie de dicha partícula libre de ingrediente activo.

La invención además se refiere a un método para enmascarar el sabor de partículas que contienen un ingrediente activo, dicho método comprende la aplicación de un recubrimiento polimérico continuo sobre dichas partículas, dicho recubrimiento comprende una mezcla de a) un polímero entérico; y b) un polímero formador de película insoluble.

Descripción detallada de la Invención

El núcleo de la partícula con enmascaramiento de sabor puede comprender cualquiera de un gran número de ingredientes activos. Los ingredientes activos apropiados incluyen ampliamente analgésicos, descongestionantes, expectorantes, supresores de tos, antihistamínicos, agentes gastrointestinales, diuréticos, broncodilatadores, agentes para producir sueño, suplementos vitamínicos y de minerales, agentes para combatir infecciones, y mezclas de ellos, en particular aquellos ingredientes que presenten un sabor desagradable. Entre los tipos de ingredientes activos preferidos, se incluyen aquellas drogas anti-inflamatorias no

esteroidales (NSAIDs) tales como el ibuprofen, ketoprofen, flurbiprofen, naproxen, diclofenac, rofecoxib, celecoxib y aspirina. El ingrediente activo puede ser seleccionado alternativamente del grupo formado por acetaminofen, pseudoefedrina, fenilpropanolamina, clorfeniramina, dextrometorfan, difenhidramina, dimenhidrinato, meclizina, famotidina, loperamida, ranitidina, cimetidina, astemizol, loratadina, desloratadina, fexofenadina, cetirizina, antiácidos, mezclas de ellos y sus correspondientes sales o metabolitos farmacéuticamente aceptables. Mas preferiblemente, el ingrediente activo se selecciona del grupo formado por acetaminofen, ibuprofen, pseudoefedrina, dextrometorfan, difenhidramina, clorfeniramina, loratadina, carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de aluminio, mezclas de ellos, y sus correspondientes sales farmacéuticamente aceptables.

El núcleo de la partícula puede comprender ingredientes activos puros y cristalinos o una mezcla de ingredientes activos con ingredientes opcionales tales como ligantes, excipientes y aquellos conocidos en el estado de la técnica. El núcleo puede ser elaborado utilizando una variedad de métodos de granulación bien conocidos, incluyendo granulación húmeda de alta pureza, secado por atomización, y granulación de lecho fluido (incluyendo granulación de lecho fluido rotatorio). Preferiblemente, el núcleo de la partícula se elabora por granulación de lecho fluido.

El recubrimiento polimérico cubre al núcleo. El recubrimiento polimérico comprende una mezcla de a) un polímero entérico y b) un polímero formador de película insoluble. El polímero entérico puede ser seleccionado entre cualquiera de las variedades conocidas de polímeros entéricos, tales como el hidroxipropil

metilcelulosa ftalato, hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato, celulosa acetato ftalato, polivinilacetato ftalato, y polímeros con base de polimetacrilato tales como poli (ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:2 (disponible comercialmente de Rohm Pharma GMBH como los polímeros Eudragit S) y poli(ácido metacrílico metil metacrilato) 1:1 (disponible comercialmente de Rohm Pharma GMBH como los polímeros Eudragit L). También pueden ser utilizadas combinaciones de polímeros entéricos.

Preferiblemente, el polímero entérico se selecciona de compuestos no acrilatos, específicamente hidroxipropil metilcelulosa ftalato, hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato, celulosa acetato ftalato, polivinilacetato ftalato. Se prefieren los no acrilatos porque los polímeros acrilatos tienden a volverse pegajosos y a aglomerarse en altas temperaturas. Los polímeros de celulosa son más estables al calor que los polímeros de acrilato. Adicionalmente, se sabe que los polímeros acrilatos tienen como característica un sabor ligeramente desagradable, mientras que los polímeros de celulosa tienen un perfil de sabor más neutral.

El polímero formador de película insoluble puede ser también seleccionado entre un número de compuestos conocidos, que incluyen acetato de celulosa, etilcelulosa, y poli(etil acrilato, metil metacrilato, trimetilamonioetil metacrilato cloruro)1:2:0.1 (disponible comercialmente en Rohm Pharma como Eudragit RS). Pueden ser utilizados uno o más polímeros formadores de película insoluble. Preferiblemente, el polímero formador de película insoluble es impermeable y no se abulta en un ambiente acuoso. Mas preferiblemente el polímero formador de película insoluble se selecciona entre acetato de celulosa y etilcelulosa.

La proporción en peso del polímero entérico al polímero formador de película insoluble en el recubrimiento polimérico esta preferiblemente en el rango desde aproximadamente 20:80 a aproximadamente 80:20, mas preferiblemente desde aproximadamente 40:60 a aproximadamente 70:30.

El recubrimiento polimérico puede comprender otros ingredientes óptimos. Preferiblemente, el recubrimiento polimérico incluye uno o más polímeros no-entéricos solubles en agua, tales como hidroxipropil celulosa y poli (etil acrilato, metil metacrilato) (disponible comercialmente como Eudragit NE30D de Rohm Pharma GmbH). Cuando en el recubrimiento polimérico esta presente un polímero no-entérico, soluble en agua, el nivel de dicho polímero preferiblemente es desde aproximadamente 10% a aproximadamente 30% del total del recubrimiento polimérico.

El recubrimiento polimérico preferiblemente comprende también un surfactante. Los surfactantes apropiados pueden ser materiales iónicos o no iónicos, y de origen sintético o natural, incluyendo (pero no limitados) a materiales como lecitina, esteres de glyceryl, esteres de azúcar, polisorbatos, mono y diglicéridos de ácidos grasos, esteres de propilen glicol, esteres de ácidos grasos de sacarosa y derivados de polioxietileno de ésteres de ácidos grasos de sorbitan. Ejemplos de polisorbatos útiles incluyen trioleato de sorbitan, mono palmitato de sorbitan, mono laureato de sorbitan, mono laureato de propilen glicol, mono estearato de glicerol, mono estearato de di glicerol, lactil palmitato de glicerol. Los derivados de ácido láctico incluyen estearoil lactilato de sodio y estearoil lactilato de calcio. Cuando un surfactante esta presente en el recubrimiento polimérico, el nivel de surfactante es preferiblemente desde aproximadamente 2% hasta aproximadamente 10% del recubrimiento polimérico.

Un recubrimiento polimérico particular preferido incluye aproximadamente 53% en peso de hidroxipropil metilcelulosa ftalato, aproximadamente 43% de acetato de celulosa y aproximadamente 4% en peso de polisorbato.

Como ventaja particular, el presente recubrimiento polimérico mantiene la suficiente elasticidad para prevenir la ruptura durante el paso de producción de la tableta y durante el mascado, sin requerir plastificante.

El recubrimiento polimérico es aplicado preferiblemente al núcleo de la partícula en forma de una solución utilizando la tecnología de lecho fluidizado, tal como la aplicación de Wurster o el recubrimiento de rotor. Los solventes útiles para este propósito incluyen acetona y agua en una relación desde aproximadamente 85:15 a aproximadamente 95:5.

Con el fin de adquirir un enmascaramiento de sabor completo, es importante que el recubrimiento del polímero sea continuo y cubra toda la superficie del núcleo, de forma que no sea expuesto el ingrediente activo, o solo un poco de este. El ingrediente activo expuesto es susceptible a dilución en la cavidad oral, en donde una vez en solución, va a ser detectado por las papilas gustativas. Utilizando el método descrito por la presente invención, ahora es posible, por ejemplo, eliminar completamente la percepción de "quemado" asociada con el ibuprofen. Métodos de recubrimiento tales como el secado por atomización que resulta en una matriz de ingrediente activo y recubrimiento, resultara en un enmascaramiento de sabor inferior debido a que las partículas secadas por atomización son usualmente porosas y pueden tener protuberancias de droga en la superficie.

El espesor del recubrimiento polimérico en el núcleo, típicamente es desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20 micrones, preferiblemente desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 15 micrones, y más preferiblemente desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 9 micrones. El recubrimiento polimérico esta preferiblemente en un porcentaje en peso, de la partícula con enmascaramiento de sabor, de desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 50%, mas preferiblemente desde 15% hasta aproximadamente 25% .

Las partículas masticables pueden ser elaboradas por compactación de una mezcla que incluye las partículas con enmascaramiento de sabor. Varios métodos para elaborar tabletas son conocidos en el estado de la técnica, incluyendo por ejemplo el uso de tecnología de rodillos de compactación tales como un "chilsonator" o rodillo de descenso, o moldeado, vaciado, o tecnologías de extrusión. Preferiblemente, las tabletas que incluyen las partículas con enmascaramiento de sabor, son formadas por compactación utilizando una prensa de tabletas rotatoria como se conoce en el estado de la técnica. En una prensa de tabletas rotatoria, en un molde se llena un volumen medido de partículas, el cual rota como parte de una mesa de moldes, desde la posición de llenado hasta la posición de compactación, en donde las partículas son compactadas entre una ponchadora superior e inferior, hasta una posición de eyección, en donde la tableta resultante es lanzada del molde por la ponchadora inferior y guiada por una barra estacionaria de despegue a una banda de deslizamiento de eyección.

Preferiblemente el "tableteo" o elaboración de la tableta se lleva a cabo de manera tal que la tableta masticable es relativamente suave. La dureza de la tableta debe ser preferiblemente hasta 15 kilopascales por centímetro cuadrado (kp/cm^2). Mas preferiblemente, la dureza de la tableta esta en el rango desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 8, mas preferiblemente desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 5 kp/cm^2 . La dureza es un termino utilizado en el estado de la técnica para describir la fuerza de ruptura diametral como es medida por equipos farmacéuticos convencionales de pruebas de dureza, tales como el "Schleuniger Hardenss Tester". Con el fin de comparar valores entre los diferentes tamaños de tabletas, la fuerza de ruptura debe ser normalizada para el área de ruptura. Este valor normalizado, expresado en kp/cm^2 , es referido algunas veces por el estado de la técnica como fuerza de tensión de tableta. Una discusión general de las pruebas de dureza de la tableta se encuentra en Leiberman y otros., *Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets*, Volumen 2, Segunda edición., Marcel Dekker Inc., 1990 pp213 -217, 327 - 329.

El ingrediente activo está presente, en la tableta masticable, en una cantidad terapéuticamente efectiva, la cual es una cantidad que produce una respuesta terapéutica deseada sobre una administración oral, y puede ser fácilmente determinada por una persona hábil en el estado de la técnica. Para determinar tales cantidades deben ser considerados entre otros factores: el ingrediente activo particular que será administrado, las características de bioeficacia del ingrediente activo, el régimen de dosificación, la edad y el peso de los pacientes.

La tableta masticable puede contener otros ingredientes convencionales tales como rellenos, incluyendo carbohidratos compresibles solubles en agua tales como sacarosa, manitol, sorbitol, maltitol, xilitol, lactosa y mezclas de ellos;

ligantes en seco convencionales incluyen celulosa, derivados celulósicos, polivinil pirrolidona, almidón, almidón modificado, y mezclas de ellos, y en particular celulosa microcristalina; endulzantes que incluyen aspartame, acesulfame de potasio, sucralosa y sacarina; y lubricantes, tales como el estearato de magnesio, ácido esteárico, talco y ceras. Las tabletas masticables pueden también incorporar auxiliares farmacéuticamente aceptables, incluyendo por ejemplo, preservativos, saborizantes, antioxidantes, surfactantes y colorantes.

Las tabletas elaboradas de acuerdo a la invención no se disuelven en la boca, pero si se disuelven en las regiones altas del tracto gastro intestinal. El perfil de liberación de las partículas con enmascaramiento de sabor de acuerdo a la invención, también puede ser variado, cambiando la relación del polímero entérico al polímero formador de película insoluble en la formulación de recubrimiento. En general, sin embargo, el ingrediente activo en las tabletas elaboradas de acuerdo a la invención, se disuelve al menos en un 80% en 30 minutos en un pH de 7.2 con una solución buffer de fosfato, probado según el método II de la USP a 50 rpm, y se disuelve al menos en un 70% en 60 minutos en un pH de 5.6 con una solución buffer de acetato, probado según el método II de la USP a 50 rpm. Las tabletas masticables de acuerdo a la invención, proporcionan entonces una combinación mejorada de enmascaramiento de sabor con características de liberación inmediata.



Los siguientes ejemplos ilustran representaciones específicas del presente invento. Este invento no se confina a las limitaciones específicas planteadas en esos ejemplos, pero es suficiente para el alcance de las reivindicaciones anexas. A menos que se manifieste otra cosa, los porcentajes y relaciones dadas a continuación son en peso.

Ejemplos

Ejemplo 1. Preparación de partículas comparativas.

Se granula Ibuprofen con povidona, lauril sulfato de sodio y almidón glicolato de sodio utilizando agua purificada en un granulador de lecho fluidizado rotatorio, de acuerdo con el método presentado en la Patente de EU No. 5,320,855, la cual se incorpora por la presente como referencia. Luego se recubren los gránulos de ibuprofen con una mezcla acuosa, en una proporción 50:50, de hidroxietilcelulosa (Natrosol ® 250L) e hidroxipropil metilcelulosa (Methocel ® E5), en un nivel de recubrimiento del 22% por peso de las partículas recubiertas terminadas, de acuerdo al método expuesto en EU No. 5,320,855.

Ejemplo 2. Preparación de las partículas de con enmascaramiento de sabor de la presente invención.

Se preparó una solución de recubrimiento dispersando acetato de celulosa, hidroxipropil metilcelulosa ftalato (HPMCP-50), y polisorbato 80, en un solvente compuesto de 85% acetona, y 15% agua, de forma que los materiales del recubrimiento representaron el 10% de la solución final como se indica a continuación:

Solución de Recubrimiento

Ingrediente	Porcentaje en Peso
Acetona	5100
Agua	900
HPMCP-50	353.34
Acetato de Celulosa	286.67
Polisorbato 80	26.67
Total	6666.67

1800 g de polvo de ibuprofen y 200 g de celulosa microcristalina (Avicel PH101) se cargaron en una maquina de recubrimiento de lecho fluidizado rotatoria (Glatt GPCG-5). El polvo del lecho se movilizó utilizando una velocidad de rotor de 300 rpm y un volumen de aire de 0.1 – 0.2 pulgadas de agua. La solución de recubrimiento fue atomizada en las partículas a través de unas boquillas orientadas tangencialmente a una proporción de 80 g por minuto. La temperatura de entrada de aire fue de 42°C. Después de que toda la solución fue atomizada, las partículas recubiertas resultantes se secaron a una velocidad de rotor reducida de 100 rpm por 8 minutos. El lote final seco pesó 2141 g (80% rendimiento). El nivel de materiales de recubrimiento fue del 25% por peso del total de las partículas recubiertas terminadas.

Las partículas recubiertas obtenidas tuvieron un diámetro promedio de 323 micrones con una desviación estándar de 122 micrones de acuerdo a un modelo de distribución normal ($r^2=0.984$).

Ejemplo 3: Dilución In-Vitro de partículas recubiertas

Se probó la dilución de las partículas de los Ejemplos 1 y 2 con el método de pala de la USP en un pH de 7.2 en una solución buffer a 50 rpm. El 100% del ingrediente activo Ibuprofen se libero de ambos grupos de partículas en menos de 30 minutos.

Ejemplo 4: Preparación de tabletas masticables comparativas

Las partículas recubiertas del Ejemplo 1 (Nivel de 22% de HPMC/HEC) se mezclaron con aspartame, acesulfame de potasio, ácido cítrico, manitol granular, ácido fumárico, celulosa microcristalina, y saborizantes en una bolsa plástica, por el método de inversión 100 veces. Luego se adiciono estearato de magnesio, y la mezcla fue posteriormente mezclada por inversión 20 veces.

Ingrediente	Cantidad (mg/ tableta)
Ibuprofen recubierto HPMC/HEC (76.25% activo)	131.1
Aspartame NF	11.55
Acesulfame de potasio	5.78
Acido Cítrico USP, anhidro	2.00
Manitol USP, granular	515
Celulosa Microcristalina (Avicel PH 101)	77
Acido Fumárico NF (granulo fino)	20
Sabor de naranja	2
Estearato de magnesio	5.78
TOTAL	770.21

La mezcla resultante se comprimió en una prensa de tableta rotatoria a 40 rpm utilizando un moldeado de tableta de borde biselado de cara plana con un diámetro de 15/32" obteniéndose un peso promedio de tableta de 770.2 mg, una dureza de tableta de 3.2 kp, y un espesor de tableta de 0.24 pulgadas. La fragilidad medida por el método USP fue de 2.7%.

Ejemplo 5: Preparación de tabletas masticables de la invención

Las partículas recubiertas del Ejemplo 2 (Nivel de 25% de CA/HPMC-50/Polisorbato-80) se mezclaron con aspartame, acesulfame de potasio, ácido cítrico, manitol granular, ácido fumárico, celulosa microcristalina, y saborizantes en una bolsa plástica, por el método de inversión 100 veces. Luego se adiciono estearato de magnesio, y la mezcla fue posteriormente mezclada por inversión 20 veces.

Ingrediente	Cantidad (mg/ tableta)
Ibuprofen recubierto CA/HPMC-50/Polisorbato-80 (67.5% activo)	148.1
Aspartame NF	11.55
Acesulfame de potasio	5.78
Acido Cítrico USP, anhidro	2.00
Manitol USP, granular	515
Celulosa Microcristalina (Avicel PH 101)	77
Acido Fumárico NF (granulo fino)	20
Sabor de naranja	2
Estearato de magnesio	5.78
TOTAL	770.21

La mezcla resultante se comprimió en una prensa de tableta rotatoria a 40 rpm utilizando un moldeado de tableta de borde biselado de cara plana con un diámetro de 15/32" obteniéndose un peso promedio de tableta de 770.2 mg, una dureza de tableta de 3.2 kp, y un espesor de tableta de 0.25 pulgadas. La fragilidad medida por el método USP fue de 2.2%.

Ejemplo 6: Evaluación de las tabletas masticables del Ejemplo 4 y 5

Las tabletas preparadas en los Ejemplos 4 y 5 se evaluaron por la intensidad de su "quemado de garganta", una propiedad de sabor característica del ibuprofen. Se encontró que las tabletas del Ejemplo 4 tenían un alto nivel de quemado de garganta o retención, con algún entumecimiento de garganta prolongado. Se percibió que las tabletas del Ejemplo 5 no tenían "quemado de garganta".

Ejemplo 7: Preparación de partículas con enmascaramiento de sabor de acuerdo a la invención

Se preparó una solución de recubrimiento dispersando acetato de celulosa, hidroxipropil metilcelulosa ftalato (HPMCP-50), e hidroxipropil celulosa (Klucel - EF) en un solvente compuesto de 85% acetona, y 15% agua, de forma que los materiales del recubrimiento representaron el 10% de la solución final. Las cantidades relativas de los materiales de recubrimiento (como un porcentaje del recubrimiento final) fueron:

Acetato de Celulosa	45%
HPMCP-50	35%
Hidroxipropil Celulosa	20%

Se utilizó la solución para recubrir una mezcla de ibuprofen (80%), celulosa microcristalina (10%) y ácido fumárico (10%) de acuerdo al método del Ejemplo 2. El nivel de los materiales de recubrimiento fue del 20% en peso del total de las partículas recubiertas acabadas. Las partículas recubiertas resultantes tuvieron un diámetro promedio de 166 micrones, y una dilución de 97% de liberación en 60 minutos en un pH de 5.6 en un buffer de acetato por el método II de la USP a 50 rpm.

Ejemplo 8: Elaboración y Pruebas de Bioeficacia de las tabletas masticables

Las tabletas masticables que incluían las partículas recubiertas del Ejemplo 7 fueron comprimidas utilizando una prensa rotatoria Manestry Beta. La formula escogida de dosificación unitaria fue como se presenta a continuación:

Composición Masticable (100 mg de Ibuprofen, Sabor de Naranja), Peso de Tableta 770 mg		
Ingrediente	%	mg/tab
Ibuprofen Encapsulado*		
FD&C Amarillo No. 6 Aluminum Lake (Color)	0.23	1.76
Celulosa Microcristalina (AVICEL PH – 101 NF) (Ayudante de flujo)	10.0	77.0
Aspartame NF (Endulzante)	1.5	11.55
Acesulfame – K (Endulzante)	0.75	5.78
Ácido Fumárico (Granular) (Acidulante)	2.59	20
Ácido Cítrico USP (Sabor)	0.26	2.0
Sabor Natural de Naranja 5-11757	0.26	5.78
Estearato de Magnesio NF (Lubricante)	0.75	5.77
Manitol USP (Granular) (FL2080) (Relleno)		
TOTAL	100	770

*Cálculo de ajuste de Ibuprofen & Manitol basado en Ibuprofen en las partículas recubiertas

Las tabletas masticables se elaboraron utilizando el siguiente procedimiento:

1. Se mezclan por 15 minutos aspartame, acesulfame-k, ácido cítrico, ácido fumárico, celulosa microcristalina, color, sabor, manitol e ibuprofen en una batidora de cascotes gemelos (Patterson-Kelly Inc.). Se adiciona estearato de magnesio a la mezcla, y luego se bate por otros cinco minutos.

2. Se comprime la mezcla de la tableta obtenida, utilizando un moldeado FFBE redondo de 15/32" con una prensa de tableta rotatoria (Manestry Beta Press) para obtener un peso objetivo de 770 mg, una dureza de 8.0 kp, y una dureza de 5.9 mm.

La bioeficacia de las tabletas masticables (en comparación con las Tabletast Masticables Motrin® para Niños, un producto de referencia) se evaluó en 16 humanos saludables (voluntarios), de acuerdo con el protocolo clínico aprobado. Los siguientes parámetros fármaco kineticos fueron evaluaron: área bajo la curva de tiempo/ concentración de plasma AUC), concentración máxima de plasma (C_{max}), tiempo requerido para alcanzar el pico de concentración de plasma (T_{max}) y, absorción de tiempo medio ($T_{1/2}$). La formula escogida para estudios de bioanálisis y los resultados del bioestudio se resumieron en la siguiente tabla:

Resultados del Bioestudio (770 mg, 100 mg de Ibuprofen, Sabor de Naranja)										
Composición de la Tableta y Propiedades Físicas			Parámetros Fármacocineticos							
	Propiedades de la Tableta		$*C_{max}$ (mg/ml)		$*T_{max}$ (Horas)		$*AUC$ (mg/ml-hr)		$*T_{1/2}$ (Horas)	
	Dureza Promedio (kp)	Peso Promedio (mg)	Ave	CV	Ave	CV	Ave	CV	Ave	CV
Producto Referencia	7.3	772	15.7	21.8	1.96	46.8	62.8	19.2	1.92	15.4
Tableta de acuerdo a la invención	8.70	769.3	16.5	11.7	2.2	33.5	59.4	14.8	1.91	14.9

*Representan Valores Promedios
CV - Coeficiente de Variación
NA - No aplicable

Ejemplo 9: Preparación de partículas con enmascaramiento de sabor de acuerdo a la invención

Se preparó una solución de recubrimiento (350 Kg) dispersando acetato de celulosa, hidroxipropil metilcelulosa ftalato, y polisorbato 80, en un solvente compuesto de 85% acetona, y 15% agua, de forma que los materiales del recubrimiento representaron el 10% de la solución final.

Se cargaron 112 Kg de polvo de ibuprofen, 7 Kg de celulosa microcristalina (Avicel ®PH101), 7 Kg de almidón glicolato de sodio, y 14 Kg de ácido fumárico, dentro de una maquina de recubrimiento de lecho fluidizado rotatoria (Glatt GRG 200). El polvo del lecho se movilizó utilizando una velocidad de rotor de 200 rpm y un volumen de aire de 2400 CFM. La solución de recubrimiento fue atomizada en las partículas a través de unas boquillas orientadas tangencialmente a una proporción de 1200 g por minuto. La temperatura de entrada de aire fue de 41°C. Se monitoreó el tamaño de partícula durante todo el proceso. Cuando la porción de las partículas menores que 125 micrones disminuían a menos del 20% (aproximadamente 175 Kg de la solución había sido atomizada), se redujo la relación de atomizado a 1000 g/min. Cuando la porción de las partículas menores que 125 micrones disminuían a menos del 15% (aproximadamente 235 Kg de la solución había sido atomizada), se redujo la relación de atomizado a 800 g/min. Luego de que se atomizó toda la solución, las partículas recubiertas resultantes se secaron con una velocidad de rotor de 100 rpm hasta que la temperatura del producto alcanzó 38°C (3-5 min). El lote final

secado pesó 155.7 Kg (91% rendimiento) El tiempo total de procesamiento fue de menos de 6 horas.

El nivel de materiales de recubrimiento fue del 20% por peso del total de las partículas recubiertas terminadas. Aproximadamente el 75 % de las partículas recubiertas terminadas tuvieron un tamaño entre 150 y 420 micrones. Mas del 90% del ibuprofen activo se disolvió en 45 minutos en un pH de 7.2 en un buffer de fosfato por el método de pala de la USP a 50 rpm.

Se reivindica:

1. Una partícula con enmascaramiento de sabor que comprende: un núcleo que incluye un ingrediente activo, y un recubrimiento polimérico continuo que cubre dicho núcleo; dicho recubrimiento comprende una mezcla de: a) un polímero entérico; y b) un polímero formador de película insoluble.
2. La partícula de la reivindicación 1, en donde la superficie de dicha partícula se encuentra sustancialmente libre del ingrediente activo.
3. La partícula de la reivindicación, en donde el recubrimiento se encuentra sustancialmente libre de plastificante.
4. La partícula de la reivindicación 1, en donde el ingrediente activo es una droga anti – inflamatoria no esteroideal.
5. La partícula de la reivindicación 1, en donde el polímero entérico se selecciona del grupo formado por hidroxipropil metilcelulosa ftalato, hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato y celulosa acetato ftalato.
6. La partícula de la reivindicación 1, en donde el polímero formador de película insoluble se selecciona del grupo formado por acetato de celulosa y etilcelulosa.
7. La partícula de la reivindicación 1 que además comprende un polímero soluble en agua, no – entérico.

8. La partícula de la reivindicación 1 que además comprende un surfactante
9. La partícula de la reivindicación 1 en donde la relación en peso en el recubrimiento, del polímero entérico al polímero formador de película insoluble, esta en el rango de aproximadamente 20:80 a aproximadamente 80:20.
10. La partícula de la reivindicación 1 en donde el ingrediente activo se disuelve al menos en un 80% en 30 minutos en un pH de 7.2 con una solución buffer de fosfato, probado según el método II de la USP a 50 rpm, y se disuelve al menos en un 70% en 60 minutos en un pH de 5.6 con una solución buffer de acetato, probado según el método II de la USP a 50 rpm.
11. Una tableta masticable que incluye partículas con enmascaramiento de sabor, en la cual cada partícula comprende un núcleo que incluye un ingrediente activo, y un recubrimiento polimérico continuo que cubre dicho núcleo; dicho recubrimiento comprende una mezcla de a) un polímero entérico; y b) un polímero formado de película insoluble.
12. La tableta masticable de la reivindicación 11, en donde las superficies de las partículas se encuentran sustancialmente libre de ingrediente activo
13. La tableta masticable de la reivindicación 11, en donde el recubrimiento se encuentra sustancialmente libre de plastificante

14. La tableta masticable de la reivindicación 11, en donde el ingrediente activo es una droga anti-inflamatoria no esteroideal.
15. La tableta masticable de la reivindicación 11, en donde el polímero entérico se selecciona del grupo formado por hidroxipropil metilcelulosa ftalato, hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato y celulosa acetato ftalato.
16. La tableta masticable de la reivindicación 11, en donde el polímero formador de película insoluble se selecciona del grupo formado por acetato de celulosa y etilcelulosa.
17. La tableta masticable de la reivindicación 11, en donde dicho recubrimiento comprende además un ingrediente seleccionado del grupo formado por polímeros solubles en agua no- entéricos y surfactantes.
18. La tableta masticable de la reivindicación 11, en donde la relación en peso en el recubrimiento, del polímero entérico al polímero formador de película insoluble esta en el rango de aproximadamente 20:80 a aproximadamente 80:20.
19. Un método para enmascarar el sabor de partículas que incluyen un ingrediente activo, dicho método comprende la aplicación de un recubrimiento polimérico continuo sobre dichas partículas, el recubrimiento comprende una mezcla de a) un polímero entérico; y b) un polímero formador de película insoluble

- 20.El método de la reivindicación 19, en donde las superficies de las partículas están sustancialmente libres de ingrediente activo
- 21.El método de la reivindicación 19, en donde el recubrimiento se encuentra sustancialmente libre de plastificante.
- 22.El método de la reivindicación 19, en donde el ingrediente activo es una droga anti – inflamatoria no esteroideal.
- 23.El método de la reivindicación 19, en donde el polímero entérico se selecciona del grupo formado por hidroxipropil metilcelulosa ftalato, hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato y celulosa acetato ftalato.
- 24.El método de la reivindicación 19, en donde el polímero formador de película se selecciona del grupo formado por acetato de celulosa y etilcelulosa.
- 25.El método de la reivindicación 19, en donde el ingrediente activo se disuelve al menos en un 80% en 30 minutos en un pH de 7.2 con una solución buffer de fosfato, probado según el método II de la USP a 50 rpm, y se disuelve al menos en un 70% en 60 minutos en un pH de 5.6 con una solución buffer de acetato, probado según el método II de la USP a 50 rpm.

RESUMEN

Se revelan en esta invención partículas con enmascaramiento de sabor y tabletas masticables elaboradas a partir de dichas partículas. Las partículas con enmascaramiento de sabor comprenden un núcleo que contiene un ingrediente activo y un recubrimiento polimérico que cubre dicho núcleo; dicho recubrimiento comprende una mezcla de a) un polímero entérico; y b) un polímero formador de película insoluble, estando la superficie de dicha partícula, libre de ingrediente activo. Las tabletas masticables proporcionan una liberación inmediata del ingrediente activo

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

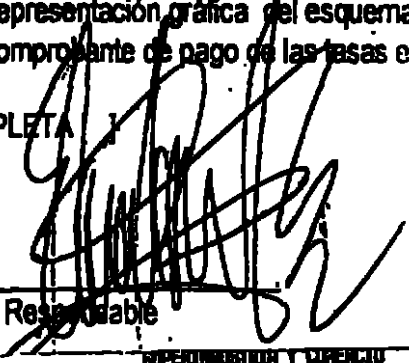
REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒		
MODELO DE UTILIDAD ☒	☐	☐
• Indicación de que se solicita la concesión de una patente	☒	☐
• Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	☐	☐
• Descripción de la invención	☐	☐
• Dibujos de ser estos pertinentes	☐	☐
• Comprobante de Pago de las tasas establecidas	☐	☐
COMPLETA ☐		
INCOMPLETA	☐	☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐		
• Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	☐	☐
• Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	☐	☐
• Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño.	☐	☐
• Comprobante de pago de las tasas establecidas.	☐	☐
COMPLETA ☐		
INCOMPLETA	☐	☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐		
• Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado.	☐	☐
• Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	☐	☐
• Representación gráfica del esquema de trazado	☐	☐
• Comprobante de pago de las tasas establecidas.	☐	☐
COMPLETA ☐		
INCOMPLETA	☐	☐

Firma Responsable



SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 01052175 00000000 Folios: 32
Fecha (HH): 2001-07-03 15:25:20
Trámite : 002 PATENTES D I REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carretera 3 No. 27-00 Piso 2 mezzanina
Conmutador: 352 08 40
Fax: 350 52 20 e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

32
34

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) DANIEL McTEIGUE (N. Wales, Pennsylvania, E.U.A.);
- 2.) NARENDRA PARIKH (Long Valley, New Jersey, E.U.A.);
- 3.) DAVID W. WYNN (Abington, Pennsylvania, E.U.A.);
- 4.) RAVIVAJ S. PILLAI (Lansdale, Pennsylvania, E.U.A.).

nales (

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 01-52475

Fecha: 24 de julio de 2001.

Se certifica que:

Desde fecha 22 de febrero de 1996,
del folio 84497 al folio 84501 del
libro de Protocolo N° 291, obra el poder
N° 16465 conferido por MCNEIL-PPC,
INC.

domiciliado(a) en GRANDVIEW ROAD SKILLMAN,
NEW JERSEY 08558. E.U.A.

al doctor JIMENA ESCOBAR URIBE, IGNACIO
ESCOBAR URIBE, LUIS PATIÑO LEYVA, MAURICIO
PATIÑO BONNET.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir SI.

Revisado _____.

Bogotá, D.C.

Doctora
JIMENA ESCOBAR URIBE

REFERENCIA:	Radicación No.	01-52475
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	2200
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000)

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

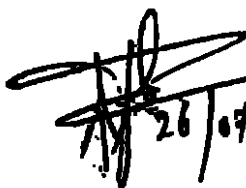
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la explotó y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 26 JUL. 2001.

202030


26/07/2004