



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

 SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 01048291 0000003

Fecha (MES): 2002-05-14 16:31:17

Folios: 48 lón

 Trámite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLETEN
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10**

1 SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud		
2 SOLICITANTE	Nombre: COLUMBIA LABORATORIES (BERMUDA) LIMITED sociedad constituida y existente de acuerdo con las leyes de Bermuda Dirección: Rosebank Center, 14 Bermudiana Road, Pembroke HM8, Bermuda Teléfono: 546 09 70 E-mail: clientas@camyp.com Fax: 249 40 70 Domicilio: Pembroke, Bermuda	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio Ferrero Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 38 11 E-mail: caveller@cavelier.com Fax: 217 92 11 Domicilio: Bogotá, Colombia	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019</u> TP <u>31.929</u>
4 Número de expediente: 01.048.291 Clase: A61K 037/024 TITULO: TABLETAS BIOADHESIVAS DE HIDRATACIÓN PROGRESIVA		
5 Descripción de la corrección o modificación solicitada Se presenta una nueva descripción en la cual se han modificado las páginas 18, 28, 29, y 43, en cuanto a la interpretación de los gráficos y tablas de la solicitud. Una persona versada en la materia hubiera notado dichos errores en la descripción originalmente presentada, y que las correcciones que aquí se presentan son acertadas y necesarias.		
6 Comprobante de pago No. <u>02-34.420</u> Fecha <u>27 de mayo de 2002</u>		
7 Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa por valor de \$ 78,000. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Certificado de existencia y representación legal, cuando el solicitante sea persona jurídica		
8 NOMBRE: <u>EMILIO FERRERO</u> FIRMA: <u>Emilio Ferrero</u> C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929		

TABLETAS BIOADHESIVAS DE HIDRATACION PROGRESIVA

Esta es una continuación en parte de la solicitud serie No. 9/596,073, presentada en Junio 16, 2000, que es una continuación en parte de la solicitud serie No. 09/379,310, presentada en Agosto 23, 1999, que reivindica el beneficio de la solicitud provisional serie No. 60/097,843, presentada en agosto 25, 1998.

La presente invención se relaciona con composiciones bioadhesivas bioerosionables para la liberación extendida y controlada de ingredientes activos, más particularmente, la presente invención se relaciona con tabletas de hidratación progresiva para la adhesión a las paredes de las cavidades del cuerpo para la liberación sostenida de los ingredientes activos sin la degradación prematura de los ingredientes activos originada por el metabolismo o por la humedad, enzimas o por efectos del pH.

Los medicamentos y otros productos farmacéuticos han sido tradicionalmente administrados en dosis por vía de ingestión oral, rocíos nasales o inyecciones. Estos

métodos de suministro han probado ser inefectivos para pacientes con necesidad de un suministro prolongado y constante de un ingrediente activo suministrado al torrente sanguíneo. Particularmente difíciles son los pacientes necesitados de dosis durante el tiempo de sueño. Para estos pacientes, las píldoras de disolución lenta de líneas intravenosas ("IV"), y los supositorios o parches transdérmicos se han descritos. Sin embargo, el inconveniente y la incomodidad de los IV, la extensión corta de vida de muchos ingredientes activos ingeridos provenientes de la degradación gastrointestinal o el metabolismo del hígado de primer paso, y la incapacidad de muchos productos a ser confortablemente suministrados transdérmicamente en dosis adecuadas o en concentraciones controladas han comprobado estos métodos como insatisfactorios.

Expertos previos han intentado cumplir con las necesidades de la técnica al desarrollar productos para la administración por transmucosa de los ingredientes activos. Por ejemplo, ciertos ingredientes activos se pueden administrar rápidamente en el torrente sanguíneo por vía de las paredes de la cavidad del cuerpo tales como las cavidades bucal o vaginal, sin el riesgo de

degradación hepática de primer paso. Generalmente, el suministro de los ingredientes activos a través de las superficies de la mucosa se puede mejorar mediante el uso de formulaciones bioadhesivas. Sin embargo, un área particular en donde aquellos expertos en la técnica han intentado, hasta el presente de manera fallida, cumplir con las condiciones de la técnica es en el desarrollo de tabletas bioadhesivas útiles para aplicaciones de liberación sostenida sin el riesgo de degradación del ingrediente activo que se está liberando.

La "liberación sostenida" generalmente se refiere a liberación continua o esporádica de un ingrediente activo durante un tiempo prolongado después de una administración simple, por medio del cual el nivel de ingrediente activo disponible al paciente huésped a menudo se mantiene a un nivel constante durante un periodo de tiempo. Como se utiliza aquí, también se pretende cubrir la situación donde la liberación de un ingrediente activo se controla durante un periodo de tiempo en donde el nivel de ingrediente activo disponible al huésped (biodisponibilidad) puede estar a un nivel variable pero predeterminado en un instante particular del tiempo de tratamiento.

Las tabletas bioadhesivas de liberación sostenidas conocidas en la técnica pueden ser generalmente divididas en dos categorías: (1) tabletas que consisten de carbómeros solubles en agua y (2) tabletas que consisten de polímeros insolubles. Ambos tipos de tabletas han probado ser insatisfactorias para muchas aplicaciones. Por ejemplo, numerosos expertos han intentado formular una tableta bioadhesiva de liberación sostenida adecuada proveniente de carbómeros solubles en agua tales como la resina de carbómero 934P o CARBOPOL™ 974 (comercialmente disponible de B.F. Goodrich, Cleveland, Ohio). Sin embargo, tales tabletas a menudo son solo capaces de adherirse a las paredes de la cavidad del cuerpo durante cortos periodos de tiempo, por ejemplo, 6 horas o menos. También, estas tabletas son fácilmente desalojadas de la pared de la cavidad del cuerpo y de esta manera poner a los pacientes que utilizan tales tabletas de manera bucal con riesgo de asfixia. Adicionalmente, estas tabletas de la técnica anterior se hacen inherentemente hidratadas de manera relativamente rápida y pueden así exponer prematuramente el reservorio del ingrediente activo a degradación por humedad o por enzimas del ambiente

huésped tal como de bacterias en las cavidades sépticas oral o vaginal.

Similarmente, las tabletas comprendidas de polímeros insolubles, tales como policarbofilo, han probado ser inadecuadas para muchas aplicaciones. Por ejemplo, aunque las tabletas de policarbofilo son capaces de unión prolongada a las paredes de la cavidad del cuerpo, tales tabletas no se adhieren inmediatamente, haciéndolas imprácticas para ciertos tratamientos tales como el suministro local de ingredientes activos a pacientes durante las horas de sueño. Además, tales tabletas a menudo no son suficientemente suaves para proporcionar comodidad e imperceptibilidad o proporcionar seguridad de una aspiración potencial de la tableta.

Adicionalmente, por ejemplo, ningún tipo de tableta de la técnica anterior es particularmente adecuada para el tratamiento de muchas condiciones. Como se aludió previamente, existen numerosas condiciones médicas en las cuales una liberación sostenida y/o controlada de los ingredientes activos se desea a cualquiera de las numerosas razones, incluyendo, por ejemplo, el alivio del impacto del metabolismo hepático de primer paso del

ingrediente activo o el riesgo de degradación prematura del ingrediente activo mediante humedad, efectos de Ph, o enzimas, o para lograr la comodidad y conveniencia ofrecida por una tableta bioadhesiva adecuada. Tales condiciones incluyen pero no están limitadas a, por ejemplo, aquellas con necesidad de tratamiento con un ingrediente activo que puede ser, pero no está limitado a, una glicoproteína, proteína, hormona sexual, antihormona, nitrato, beta-agonista, beta-antagonista, opioide, antagonista de opioide, antidepresivo, inhibidor de reductasa, HMG CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima ácida), antihistamina, inhibidor de ACE (enzima convertidora de angiotensina), y/o prostaglandina. Hasta el presente la técnica ha requerido que tales pacientes sufran las técnicas más invasivas y menos adecuadas y los métodos de suministro descritos anteriormente.

Para ilustrar la necesidad de la técnica, considere hombre hipogonadales, por ejemplo. El hipogonadismo en el hombre se caracteriza por una deficiencia o ausencia de producción de testosterona indógena. Niveles anormalmente bajos de testosterona pueden poner al hombre en riesgo de "andropausia", en donde los hombres tienen un gran riesgo

344 330

de enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer y osteoporosis.

La testosterona ha sido tradicionalmente para tratar hombres hipogonadales. Sin embargo, para ser más efectivo el tratamiento debe ser capaz de completar el reemplazo fisiológico de testosterona. Más aún, el tratamiento debe ser capaz de proporcionar niveles sostenidos de testosterona durante la noche, preferiblemente sosteniendo un pico en la mitad de la noche. Los parches transdérmicos de testosterona típicamente producen solo niveles subfisiológicos y así alivio incompleto. Similarmente, las tabletas bucales de la técnica anterior descritas hasta la presente serían inefectivas en prácticas para tal suministro sostenido de testosterona.

La hormona testosterona, como muchas otras drogas, incluyendo muchas otras proteínas y glicoproteínas, sufre de metabolismo alto de primer paso. De acuerdo con esto, como se apreciará por un experto en la técnica, las tabletas bucales o vaginales que consisten de materiales que son incapaces de mantener el interior del reservorio de la tableta del estado seco durante prolongados periodos son inherentemente incapaces de evitar la

disolución y el tragado o disolución y la rápida absorción del ingrediente activo a través de la mucosa. Además, se apreciará por un experto en la técnica que las tabletas que son incapaces de adherirse rápidamente al área objetivo o son capaces de ser desalojadas son imprácticas para tratamientos que usan suministro durante la noche tal como tratamiento de testosterona.

Los ingredientes activos tales como la testosterona pueden sufrir metabolismos indeseados. Por ejemplo, la 5 α -reductasa convierte la testosterona a 5 α -dihidrotestosterona (DHT). La DHT puede originar efectos adversos tales como pérdida del pelo y desórdenes de la próstata. Similarmente, la 5 α -reductasa puede metabolizar otros ingredientes activos tales como la progesterona. Varias formulaciones de testosterona se han desarrollado para evitar los problemas inherentes al rápido aclaramiento de los agentes administrados oral y parenteralmente. Estas preparaciones transdérmicas incluyen (con o sin emolientes), glóbulos para implantación subcutánea, formulaciones biodegradables de microcápsula para inyección, y complejos de inclusión que mejoran la absorción sublingual de la hormona. el sistema

346 35K

de transdérmico de testosterona para uso en el escroto y otros productos de parche de piel son probablemente los más ampliamente ensayados. Bajo condiciones optimas, ellos pretenden aproximar el patrón fisiológico de los niveles de hormona durante el día y proporcionar una alternativa a la terapia parenteral.

Sin embargo, la preparación del escroto origina un incremento desproporcionado en dihidrotestosterona de plasma (DHT) a un nivel que es 30 a 40% aquel de la testosterona, presumiblemente por el alto nivel de 5 α -reductasa en la piel del escroto. Otros parches de piel de manera similar producen altos niveles de DHT. Tales incrementos en la DHT del suero también se han reportado después del tratamiento con buciclato de testosterona de éster de testosterona parenteral de extremadamente larga acción y con el undecanoato de testosterona de éster oral. Williams Textbook of Endocrinology, 9^{na} Ed., W.B. Saunders Company, P. 853. Así, la presente invención evita ventajosamente los efectos colaterales que se pueden originar por el metabolismo de la 5 α -reductasa de los ingredientes activos.

347 575

Además, como se apreciará por un experto en la técnica las ventajas de una liberación de una tableta bioadhesiva de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención no están limitadas al tratamiento de hipogonadismo en hombres. Por ejemplo, los pacientes a menudo requieren de un tratamiento con liberación sostenida de hormona para varias condiciones. Además, otros medicamentos, tales como esteroides para el tratamiento de tales condiciones como asma, involucran tratamientos en donde los niveles pico deseados se encuentran en la noche durante las horas de sueño. De acuerdo con esto, un experto en la técnica apreciará que existen una gran necesidad aún no resuelta de desarrollar una tableta de bioadhesivo de liberación controlada para solucionar las necesidades anteriormente mencionadas de la técnica, incluyendo, pero no limitadas a, el suministro de cantidades terapéuticamente efectivas de un ingrediente activo que se puedan metabolizar o degradar de otra manera mediante humedad, enzimas o efectos de pH, tales como glicoproteínas, proteínas, hormonas sexuales, antohormonas, nitratos, beta agonistas, beta antagonistas, opioides, antidepresivos antagonistas de opioides, inhibidores de reductasa HMG CoA,

348 358

antihistamínicos, inhibidores de ACE, y/o prostaglandinas.

Por ejemplo, una ventaja para administrar agentes de tratamiento tales como tertbutalina, (especialmente durante la administración en tiempo de sueño) a través de una tableta bioadhesiva de liberación controlada de acuerdo con la presente invención es que tal administración proporciona liberación controlada extendida para ayudar a evitar niveles de suero de sangre de pico alto de la terbutalina. Esta es particularmente útil cuando el agente de tratamiento, tal como la terbutalina, se asocia con efectos colaterales adversos tales como niveles altos de suero de sangre.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es una serie de fotografías que describen la hidratación progresiva de una tableta bioadhesiva de acuerdo con la invención.

La figura 2 es un diagrama de flujo que describe un método actualmente preferido para la preparación de tabletas bioadhesivas de acuerdo con la invención.

349 355

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención cumple las necesidades anteriormente mencionadas en la técnica. De acuerdo con esto, es un objeto de la invención proporcionar una tableta bioadhesiva que se adhiera inmediatamente o casi inmediatamente al área de tejido objetivo de la cavidad del cuerpo y generalmente permanezca sustancialmente adherida a través del tratamiento. De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona una tableta bioadhesiva que pueda permanecer adherida y suministre ingredientes activos en la cavidad bucal por tanto tiempo como 18 horas o más. De acuerdo con un aspecto relacionado de la invención, se proporciona una tableta adhesiva que pueda permanecer unida y suministrar ingredientes activos vaginalmente durante tanto tiempo como 72 horas o más.

Es otro objeto de la invención proporcionar una tableta bioadhesiva que se hidrate progresivamente, por medio de la cual el corazón interior de la tableta permanezca protegido de la humedad y del ambiente circundante. De acuerdo con este aspecto de la invención

350 350

se proporciona una tableta bioadhesiva adecuada para uso en liberación sostenida en la mucosa u otras cavidades del cuerpo aún con ingredientes activos que comprenden proteínas o glicoproteínas u otros agentes de tratamiento que son particularmente susceptibles al metabolismo, o a degradación enzimática, conducidas por humedad.

Es un objeto relacionado de la invención proporcionar una tableta bioadhesiva que tenga tanto propiedades de liberación controlada como sostenida debido a una formulación de tableta en donde el ingrediente activo es solo hecho progresivamente biodisponible durante un periodo extendido de tiempo mediante la hidratación progresiva del reservorio seco de la tableta de ingrediente activo.

Es otro objeto de la invención proporcionar una tableta bioadhesiva de acuerdo con la invención que también se gelifique y/o para ayudar a proteger u paciente que utiliza la tableta bucalmente evitando asfixia, particularmente un paciente que duerme y que sigue el tratamiento.

351 371

Es otro objeto de la invención proporcionar métodos para elaborar tabletas bioadhesivas de acuerdo con los objetos anteriormente mencionados de la invención. De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un método para la elaboración de tabletas bioadhesivas en donde un ingrediente activo resistente a metabolismo prematuro y/o degradación se agrega en la primer y/o segunda etapa (elaboración de granulados). De acuerdo con un aspecto relacionado de la invención se proporciona un método para la elaboración de tabletas bioadhesivas en donde un ingrediente activo es propenso a metabolismo prematuro y/o degradación se agrega en la segunda etapa (elaboración de la mezcla de tabletas) después de que el granulado se mezcla o se tamiza. Por supuesto, otras preocupaciones o factores pueden afectar la escogencia de cual etapa o etapas son adecuadas para agregar un ingrediente activo particular.

Es otro objeto de la invención proporcionar métodos de uso de tabletas bioadhesivas como se describe aquí. De acuerdo con un aspecto de la invención se proporciona un método para utilización de una tableta bioadhesiva para administrar a un paciente macho una liberación sostenida de testosterona. De acuerdo con un aspecto relacionado de

352 359

la invención, se proporciona un método de utilización de una tableta bioadhesiva para administrar a un paciente hembra una liberación sostenida de una hormona, tal como testosterona.

Los inventores de la presente invención han descubierto, muy inesperadamente, que estos y otros objetos de la invención se pueden lograr al elaborar y utilizar tabletas que comprenden un ingrediente activo, polímeros solubles en agua (por ejemplo carbómero 974P o 934P, o CARBOPOL™ 974P), y policarbofilo insoluble (por ejemplo NOVEON®, disponible de B.F. Goodrich Specialty Polymers de Cleveland OH), y preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), lactosa, almidón de maíz y otros ingredientes estándar en tabletas, tales como estearato de magnesio, talco y sílice.

Las tabletas de hidratación progresiva bioadhesiva de acuerdo con la invención se pueden utilizar con un ingrediente activo adecuado y se puede utilizar para suministrar una cantidad terapéutica del ingrediente activo a un paciente a índices controlados para periodos sostenidos de tiempo. Las tabletas de acuerdo con la invención pueden ser construidas en cualquier forma

adecuada y cualquiera tamaño adecuado consistente con el uso terapéutico pretendido de la tableta.

Las tabletas de acuerdo con la invención pueden comprender cualquier cantidad adecuada de ingrediente activo. Cantidades adecuadas de ingrediente activo de acuerdo con la invención pueden ser provenientes de cantidades minúsculas hasta aproximadamente 50% o más. Como se apreciará por un experto en la técnica, las "cantidades minúsculas" pretenden cubrir aquellas cantidades de ingrediente activo que son desproporcionadamente pequeñas con relación a la tableta, por ejemplo, cuando solo unos pocos microgramos de ingrediente activo son suministrados por vía de la tableta que pesa más de 100 miligramos. De acuerdo con esto, un experto en la técnica apreciará que cualquier cantidad de ingrediente activo, en cualquier proporción, está dentro del alcance de la presente invención.

El balance de la tableta de acuerdo con la invención puede comprender polímeros solubles en agua y polímero o polímeros policarboxílicos reticulados insolubles en agua. También, de acuerdo con la invención, las tabletas de ejemplo preferiblemente están entre 1% y 75% en peso

de polímero soluble en agua (preferiblemente carbómero 974P) entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 10% en peso de polímero policarboxílico reticulado hinchable en agua insoluble en agua (preferiblemente policarbofilo). El polímero policarboxílico (preferiblemente policarbofilo). De acuerdo con la invención, tales tabletas de ejemplo también incluyen preferiblemente entre aproximadamente 5% y aproximadamente 50% de celulosa. También de acuerdo con la invención, las tabletas actualmente preferidas pueden estar entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 25% en peso de almidón. Estas tabletas preferidas pueden estar entre aproximadamente 1% y aproximadamente 50%, o tanto como 95%, en peso de lactosa.

Adicionalmente, de acuerdo con la invención, las tabletas preferidas pueden comprender desde aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2% de sílice; y/o hasta aproximadamente 5% a 8% en peso de talco; y/o hasta aproximadamente 2,5% en peso de estearato de magnesio.

De acuerdo con esto, un experto en la técnica apreciará que los componentes de las tabletas se pueden

355 361

varias para adecuarse al propósito particular. Por ejemplo, los inventores de la presente invención han descubierto que una vía de incrementar (disminuir), el tiempo que le toma a una tableta de hidratación progresiva hidratarse es incrementar (disminuir) la cantidad de lactosa y/o almidón y disminuir (incrementar) la cantidad de polímero soluble en agua. Alternativamente, la densidad de la tableta se puede alterar para afectar el periodo de hidratación.

Los ingredientes activos adecuados para uso en la presente invención incluyen cualquier ingrediente activo o ingredientes que requieren liberación sostenida y controlada, cualquier ingrediente activo o ingredientes que requieren protección extendida de degradación prematura mediante humedad, efectos de pH, o enzimas, o cualquier ingrediente activo que requiere administración a un paciente con protección de metabolismo hepático de primer paso. Los ingredientes activos de ejemplo adecuados para uso con la presente invención incluyen, pero no están limitados por ningún medio a: (1) glicoproteínas tales como hormona estimuladora del folículo (FSH), hormona leutinizante (LH), gonadotropina coriónica humana (HCG), hormona estimuladora de la tiroides (TSH), y

356 362

similares; (2) proteínas (GnRH (agonista y antagonista),
análogos de oxitoxina, análogos de somatostina, activador
de plaminógeno de tejido (TPA), hormona de liberación de
la hormona de crecimiento (GHRH), análogos de la hormona
de liberación de corticotropina (análogo CRH); y
similares; (3) hormonas sexuales tales como estradiol,
testosterona, progesterona, y similares; (4)
antihormonas, tales como tamoxifeno, mifepristona, uy
similares; (5) nitratos, tales como nitroglicerina,
isosurburo, eritritiltetranitrato,
pentaeritritoltetranitrato, y similares; (6) beta
agonistas, tales como terbutalina, albuterol, pirbuterol,
bitolterol, ritodrina y similares; (7) beta antagonistas,
tales como propanolol, metopropol, nadolo, adenolo,
timolo, esmolo, pindolo, asebutolol, abetalol, y
similares; (8) opiodes, tales como morfina, hidromorfona,
oximorfona, codeína, hidrocodona, oxicodona, leverofanol,
levalorfan, bupenorfin, fentanilo, nalpufino,
butorfanol, pentazocino y similares; (9) antagonistas
opiodes, tales como naloxona, nalmeveno, y similares;
(10) antidepresivos tales como amitriptilina, amozapina,
desipramina, toxepina, imipramina, maprotileno,
nortriptileno, protripileno, trimipramina, fluoxetina,
trazondona, y similares; (11) HMG CoA inhhibidores de

357 367

reductasa, tales como lovastatina, mevastatina, simvastatina, pravastatina, atorvastatina, y similares; (12) antihistamínicos, tales como loratadina, maleato de clorfeniramina, maleato de bromfeniramina, difenidamina, dimenhidrinato, carbinoxamina, prometazina, tripelánamina, y similares; (13) inhibidores ACE, tales como captopril, enalapril, lisinopril, y similares; y (14) prostaglandinas tales como misoprostol y similares. De acuerdo con esto, un experto en la técnica apreciará que las tabletas de acuerdo con la invención se pueden utilizar con una amplia variedad de ingredientes activos para tratar una amplia variedad de condiciones.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un ingrediente activo que se metaboliza mediante 5 α -reductasa, un polímero policarboxílico reticulado hinchable en agua insoluble en agua, y un polímero soluble en agua, en donde dicha composición se formula para suministrar dicho ingrediente activo al torrente sanguíneo de un mamífero a través de la superficie de mucosa del mamífero.

La presente invención proporciona además un método de suministro a un mamífero de un ingrediente activo que se metaboliza mediante 5 α -reductasa, que comprende administrar dicho ingrediente activo por vía de una composición bioadhesiva de hidratación progresiva a través de la superficie de mucosa del mamífero.

Adicionalmente, la presente invención proporciona una composición para suministrarle al torrente sanguíneo de un mamífero un ingrediente activo que se metaboliza mediante 5 α -reductasa, que comprende un polímero policarboxílico reticulado insoluble en agua y un polímero soluble en agua, en donde dicha composición se formula para suministrar dicho ingrediente activo a través de las superficies de mucosa del mamífero.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéuticamente de hidratación progresiva bioadhesiva que comprende: una cantidad efectiva de testosterona, un polímero policarboxílico reticulado hinchable en agua insoluble en agua, y un polímero soluble en agua, en donde dicha composición se formula para suministrar dicha testosterona a la corriente

sanguínea de un mamífero a través de la superficie de mucosa del mamífero.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de hidratación progresiva bioadhesiva que comprende una cantidad efectiva de terbutalina, un polímero policarboxílico reticulado hinchable en agua insoluble en agua, y un polímero soluble en agua en donde dicha composición se formula para suministrar dicha terbutalina al torrente sanguíneo de un mamífero a través de la superficie de mucosa del mamífero.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un método de suministrar a un mamífero una cantidad efectiva de testosterona vía una composición farmacéuticamente bioadhesiva de hidratación progresiva a través de las superficies de mucosa del mamífero que comprende dicha testosterona, un polímero policarboxílico reticulado hinchable insoluble en agua, y un polímero soluble en agua.

Además, la presente invención proporciona un método de suministrarle a un mamífero una cantidad efectiva de

360 360

terbutalina de por vía de una composición farmacéutica bioadhesiva de hidratación progresiva a través de la superficie de mucosa del mamífero, que comprende dicha terbutalina, polímero insoluble en agua, polímero insoluble hinchable en agua reticulado policarboxílico y un polímero soluble en agua.

Preferiblemente, las composiciones de la presente invención son formuladas para suministrar dicho ingrediente activo por medio de la cavidad vaginal, bucal, nasal o rectal de los mamíferos.

Los aspectos anteriormente mencionados y otros aspectos de la invención serán hechos más claros con referencia a las figuras y descripciones de las modalidades preferidas.

Una modalidad preferida de la invención se ilustra en la figura 1. Como se muestra un primer cuadro de la figura 1, antes de que la tableta se le administre todos los ingredientes activos está en un estado seco y por lo tanto, no sujeta a la acción detrimental de la humedad, los efectos del pH, enzimas u otros químicos. Tampoco está disponible para absorción (biodisponible). Como se

361 361

muestra en los cuadros 2 a 6 de la figura 1, durante el tiempo la porción residual del activo permanece en el estado seco en el cual ambos están protegidos del agua y del ambiente inmediato lo mismo que se le permite servir de reservorio para la liberación sostenida y controlada del activo. Tal sistema de suministro es bien adecuado para el suministro de proteínas, glicoproteínas, u otras drogas que deben ser protegidas de metabolismo o durante la administración prolongada de degradación enzimática, por pH, o inducida por humedad.

En una modalidad preferida, cuando es usada bucalmente la hidratación progresiva de la tableta bioadhesiva protege al paciente, debería la tableta ser despegada, por gelificación y volverse más pesada y por lo tanto menos capaz de flotar en la vía aérea al ritmo de la aspiración. Esto hace que esta modalidad particularmente bien adecuada para la gente debería alcanzar sus niveles pico a la mitad de la noche, por ejemplo las hormonas como la testosterona o los esteroides para tratar el asma. De acuerdo con la invención, la hidratación de la tableta puede preferiblemente tomar horas (por ejemplo de 12 a 24 horas) cuando es formulada para tabletas bucales o aún

362-368

días cuando se formula para uso vaginal. Como podrá ser apreciado por aquellos versados en la técnica, las tabletas bioadhesivas del estado de la técnica no protegen el ingrediente activo de la humedad, el pH, o de las enzimas producidas por las bacterias en un orificio séptico oral o vaginal.

Más aún, como podrá ser apreciado por aquellos versados en la técnica, la siguiente enseñanza de la presente solicitud, la tableta puede ser dimensionada, formada y dosificada para cumplir las necesidades del tratamiento particular que va a sobrevenir. Por ejemplo, la tableta bioadhesiva bucal ilustrada en la figura 1 fue construida para ser de solamente 9 mm en diámetro para la comodidad del paciente, pero es capaz de suministrar 7 mg de testosterona por vía, nivel fisiológico completo. En contraste, los parches transdérmicos del estado de la técnica fueron solamente capaces de suministrar 5 mg por día, en pocas palabras un nivel sub-fisiológico.

Un método preferido presente de fabricación de tabletas bioadhesivas se diagrama en la figura 2. El método presente preferido involucra 3 etapas como se describe más abajo:

363 364

1. Primera etapa: Fabricación del Granulado

Celulosa de hidroxipropilmetilo 15000 (=HPMC 15000) es mezclada con almidón de maíz y lactosa y en caso de un ingrediente activo no sensible a la humedad el activo es agregado. La mezcla es humedecida con una solución acuosa de celulosa de hidroxipropilmetilo 5 (=HPMC 5) y knead/granulado.

El granulado es secado en un horno bajo aire caliente (50° C) hasta que el contenido de humedad es menor a 2,5%.

El granulado secado es roto con un palillo de acero inoxidable de tamaño de malla de granulador oscilante de 1000 μm .

2. Segunda Etapa: Mezcla de la Tableta

Talco, estearato de magnesio dióxido de silicio, y en el caso de un ingrediente activo sensible a la humedad, el ingrediente activo es agregado. Todos son

364 970

tamizados por medio de una máquina de tamizado que tiene un tamaño de abertura de 500 μm y luego transferidos a un mezclador de caída libre.

La adición del granulado de la etapa 1, seguido por policarbofilo, carbomida y lactosa. La totalidad se mezcla hasta que sea homogénea.

3. Tercera Etapa: Formado de la Tableta

La mezcla de la tableta es comprimida en tabletas por medio de una máquina para hacer tabletas rotativa equipada con herramientas de prensado planas de 9 mm en la parte superior y curvadas ($r=9$ mm) sobre la parte inferior junto con un borde biselado. Las tabletas son despolvadas y empacadas.

Como se ilustró en la figura 2, un ingrediente activo que no sea sensible a la humedad es agregado preferiblemente durante la fabricación del granulado. Sin embargo, alternativamente, el ingrediente activo puede ser agregado durante la segunda etapa después del granulado y secado y tamizado. También, como podrá

365 221

apreciarse por aquellos versados en la técnica, este segundo método es particularmente preferido cuando el ingrediente activo es sensible a la humanidad.

En un proceso de fabricación preferido, el ingrediente activo está protegido preferiblemente de la humedad. Una granulación húmeda es hecha de lactosa, almidón de maíz y HPMC. La testosterona, el policarbofilo, carbómero 974P, talco y estearato de magnesio son agregados en seco durante la compresión final.

Más aún, como podrá apreciarse por aquellos versados en la técnica las siguientes enseñanzas de la presente solicitud, los materiales de construcción pueden variarse para optimizar las características deseadas de la tableta. Por ejemplo, los inventores han descubierto que por medio de incrementar progresivamente la cantidad de lactosa y almidón de maíz y progresivamente disminuir la cantidad de carbómero 974P, la cantidad de tiempo que le toma a la tableta hidratarse se incrementa progresivamente. De acuerdo a lo anterior, como puede ser apreciado por aquellos versados en la técnica, las tabletas adecuadas para

366 372

tratamientos específicos (por ejemplo activos específicos, dosis específicas, tiempos de suministro específicos) pueden ser fabricados.

Estos y otros aspectos de la invención pueden ser mostrados más claramente por medio de ejemplos.

Ejemplo 1: TABLETA DE TESTOSTERONA

El siguiente es un ejemplo de una formulación (formulación 8, tanda #00029906) diseñada para el reemplazo fisiológico completo de testosterona en hombres:

Ingrediente	Cantidad/tableta	% p/p
Testosterona	30,000 mg	24,0
HPMC	26,250 MG	21,0
Almidón de maíz	22,500 mg	18,0
Lactosa	45,125 mg	24,1
Sílice	1,250 mg	1,0
Policarbofilo (Noveon)	3,125 mg	2,5
Carbómero 974P	9,375 mg	7,5
Talco	1,500 mg	1,2
Estearato de Magnesio	0,875 mg	0,7

Las formulaciones como la anterior produjeron una liberación sostenida en ensayos de disolución in vitro.

367 373

Cuando fueron usadas en sujetos hembra las fórmulas como estas también produjeron una liberación sostenida y controlada de testosterona durante 12 horas o más.

Las formulaciones como la anterior también suministran una proporción de concentración de suero de sangre de testosterona a 5 α -dihidrotestosterona (DHT) entre 12 a 1 en el flujo sanguíneo de dicho mamífero. Se ha contemplado que esta proporción de suero preferiblemente es de alrededor de 10 a 1 o mayor.

Los ingredientes individuales son bien conocidos y fácilmente disponibles de proveedores conocidos en la industria.

HPMC, o hidroxipropilcelulosa, es un agente dispersante hinchable. Otras alternativas por ejemplo son bien conocidas en la industria, incluyen otras formas hinchables en agua de celulosa y polímeros.

El almidón de maíz es una carga y un aglomerante. Alternativas bien conocidas en la industria.

368 ~~374~~

La lactosa es una carga. Alternativa bien conocida en la industria.

Sílice, o dióxido de silicio, actúa como un agente de suspensión y espesante. Son alternativas bien conocidas en la industria.

El talco y el estearato de magnesio son polvos lubricantes comúnmente usados en la fabricación de tabletas comprimidas. Alternativas bien conocidas en la industria.

El carbómero 934P o 974P (o CARBOPOL™ 974P) es el polímero soluble en agua. Este polímero suministra la bioadhesión inicial. Las alternativas son bien conocidas en la industria e incluyen, por ejemplo otros polímeros solubles en agua.

Policarbofilo es el polímero insoluble en agua, y suministra la bioadhesión extendida. Alternativas incluirían, por ejemplo, otros polímeros bioadhesivos hinchables en agua e insolubles en agua.

La tabla 1 ilustra nueve formulaciones diferentes de tabletas bioadhesivas de acuerdo con la invención. El ingrediente activo, testosterona, fue mantenido constante en 30,0 mg (24% en peso) de modo que el efecto de variar las proporciones de los ingredientes inactivos pudo ser estudiado.

Las velocidades de disolución de testosterona de las formulaciones seleccionadas fueron estudiadas. La tabla 2 ilustra la velocidad de disolución de testosterona de seis tabletas seleccionadas de la fórmula 1, tanda #0069904. La tabla 3 ilustra la velocidad de disolución de testosterona de seis tabletas seleccionadas de la fórmula 3, tanda # 0049904. La tabla 4 ilustra la velocidad de disolución de testosterona de seis tabletas seleccionadas de la fórmula 5, tanda #0029904. La tabla 5 ilustra la velocidad de disolución de testosterona de fórmula 6, tanda #0019904.

Los datos de velocidad de disolución fueron bien aplicados para ilustrar el porcentaje de testosterona liberada por hora. El gráfico 1 ilustra la velocidad de liberación de testosterona para la fórmula 1 (ver tabla 2). El gráfico 2 ilustra la velocidad de liberación de

370

376

testosterona para la fórmula 3 (ver tabla 3). El gráfico 3 ilustra la velocidad de liberación de testosterona para la fórmula 5 (ver tabla 4). El gráfico 4 ilustra la velocidad de liberación de testosterona para la fórmula 6 (ver tabla 5).

TABLA 1
Testosterona KT

Tanda #	Forma 1		Forma 2		Forma 3		Forma 4		Forma 5		Forma 6		Forma 7		Forma 8		Forma 9	
	0069904		0059904		0049904		0039904		0029904		0019904		00019906		00029906		00039906	
	mg	g por peso	mg	g por peso	mg	g por peso	mg	g por peso	mg	g por peso	mg	g por peso	mg	g por peso	mg	g por peso	mg	g por peso
Testosterona	30,000	24,00	30,000	24,00	30,000	24,00	30,000	24,00	30,000	24,00	30,000	24,00	30,000	24,00	30,000	24,00	30,000	24,00
HVMC 90SH-15000	31,250	25,00	30,000	24,00	28,750	23,00	27,500	22,00	26,250	21,00	24,750	21,00	26,250	21,00	26,250	21,00	26,250	21,00
Almidón de maíz	2,500	2,00	7,500	6,00	12,500	10,00	17,500	14,00	22,500	18,00	22,500	18,00	22,500	18,00	22,500	18,00	22,500	18,00
Lactosa monohidratada	11,375	9,10	13,875	11,10	16,375	13,10	18,875	15,10	21,375	17,10	24,500	19,60	27,625	22,10	30,125	24,10	33,250	26,60
Silice	1,250	1,00	1,250	1,00	1,250	1,00	1,250	1,00	1,250	1,00	1,250	1,00	1,250	1,00	1,250	1,00	1,250	1,00
Ácido poliacrílico (Koveon AA-)	3,125	2,50	3,125	2,50	3,125	2,50	3,125	2,50	3,125	2,50	3,125	2,50	3,125	2,50	3,125	2,50	3,125	2,50
Carbómero 974P	43,750	35,00	37,500	30,00	31,250	25,00	25,000	20,00	18,750	15,00	13,625	12,50	12,500	10,00	9,375	7,50	6,250	5,00
Talco	0,875	0,70	0,875	0,70	0,875	0,70	0,875	0,70	0,875	0,70	0,875	0,70	0,875	0,70	1,500	1,20	1,500	1,20
Estearato de magnesio	0,875	0,70	0,875	0,70	0,875	0,70	0,875	0,70	0,875	0,70	0,875	0,70	0,875	0,70	0,875	0,70	0,875	0,70
Peso Total	125,000	100,00	125,000	100,00	125,000	100,00	125,000	100,00	125,000	100,00	125,000	100,00	125,000	100,00	125,000	100,00	125,000	100,00

*Hidroxipropilmetilcelulosa

371

372

Tabla 2
PROPORCIÓN DE DISOLUCIÓN DE TESTOSTERONA - PORCENTAJE DE DISOLUCIÓN

Tanda: 0069904 (Fórmula 1)

APARATO DE DISOLUCIÓN: PALETA ROTATORIA 60 RPM/ESPIRAL DE ALAMBRE DE PLATINO

Muestra	Retirado (hora) 0	Retirado (hora) 1	Retirado (hora) 2	Retirado (hora) 4	Retirado (hora) 6	Retirado (hora) 8	Retirado (hora) 24
1	0,0	0,7	1,9	7,6	10,6	16,0	83,6
2	0,0	0,6	1,7	6,7	11,7	18,0	88,5
3	0,0	0,7	2,0	6,9	11,7	17,9	84,9
4	0,0	0,6	1,7	7,0	11,2	17,1	88,3
5	0,0	0,7	1,9	6,8	10,9	17,0	87,4
6	0,0	0,7	2,1	6,6	12,4	18,3	86,6
Valor promedio	0,0	0,7	1,9	6,9	11,4	17,4	86,6

372

Tabla 3

PROPORCIÓN DE DISOLUCIÓN DE TESTOSTERONA - PORCENTAJE DE DISOLUCIÓN

Tanda: 0049904 (Fórmula 3)

APARATO DE DISOLUCIÓN: PALETA ROTATORIA 60 RPM/ESPIRAL DE ALAMBRE DE PLATINO

Muestra	Retirado (hora) 0	Retirado (hora) 1	Retirado (hora) 2	Retirado (hora) 4	Retirado (hora) 6	Retirado (hora) 8	Retirado (hora) 24
1	0,0	0,9	3,1	5,6	10,6	16,5	83,6
2	0,0	1,1	3,1	5,6	10,5	16,9	82,2
3	0,0	1,2	3,4	6,3	11,8	18,0	83,4
4	0,0	0,9	2,9	5,4	10,8	16,7	82,7
5	0,0	1,1	4,9	5,7	10,6	16,7	83,0
6	0,0	1,0	2,9	5,6	11,0	16,8	85,6
Valor promedio	0,0	1,0	3,4	5,7	10,9	16,9	83,4

57

374

Tabla 4

PROPORCIÓN DE DISOLUCIÓN DE TESTOSTERONA - PORCENTAJE DE DISOLUCIÓN

Tanda: 0029904 (Fórmula 5)

APARATO DE DISOLUCIÓN: PALETA ROTATORIA 60 RPM/ESPIRAL DE ALAMBRE DE PLATINO

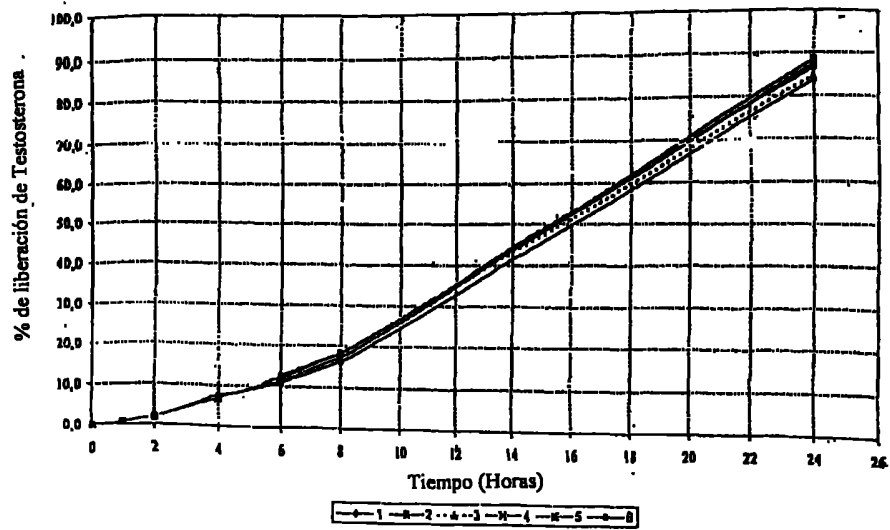
Muestra	Retirado (hora) 0	Retirado (hora) 1	Retirado (hora) 2	Retirado (hora) 4	Retirado (hora) 6	Retirado (hora) 8	Retirado (hora) 24
1	0,0	0,9	2,2	5,9	10,8	16,3	80,3
2	0,0	0,9	2,5	6,7	11,8	17,8	87,5
3	0,0	0,9	2,4	6,9	12,3	17,7	75,2
4	0,0	0,9	2,3	6,8	12,4	18,6	82,4
5	0,0	0,9	2,5	6,9	12,9	19,5	83,2
6	0,0	0,9	2,2	6,6	12,2	18,8	86,6
Valor promedio	0,0	0,9	2,4	6,6	12,1	18,1	82,5

374

ESQUEMA 1

Fórmula 1

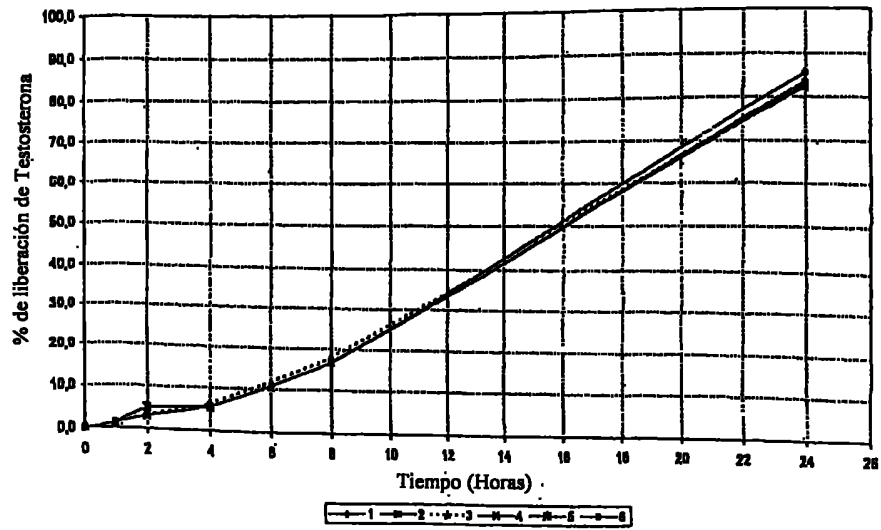
Porcentaje de testosterona liberada (disolución/paleta rotatoria 60 rpm + espiral de alambre de platino) valor único (n = 6), Tanda 0069904



325

ESQUEMA 2

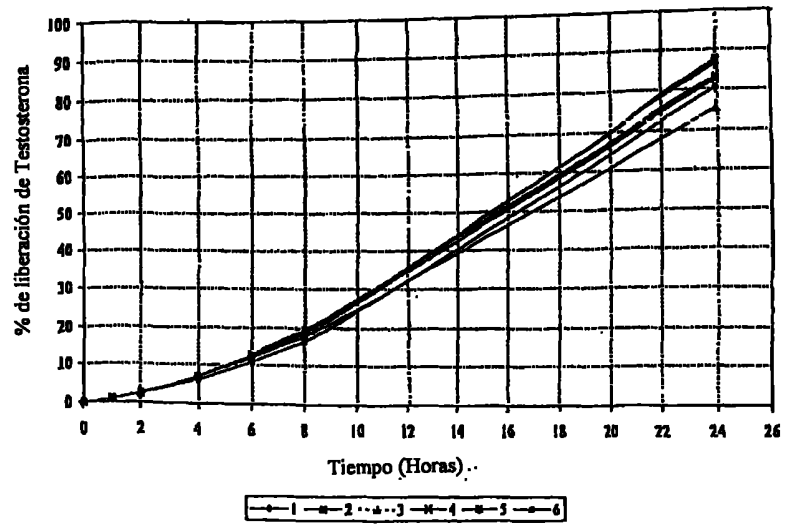
Porcentaje de testosterona liberada (disolución/paleta rotatoria 60 rpm + espiral de alambre de platino) valor único (n = 6), Tanda 0049904



376

ESQUEMA 3

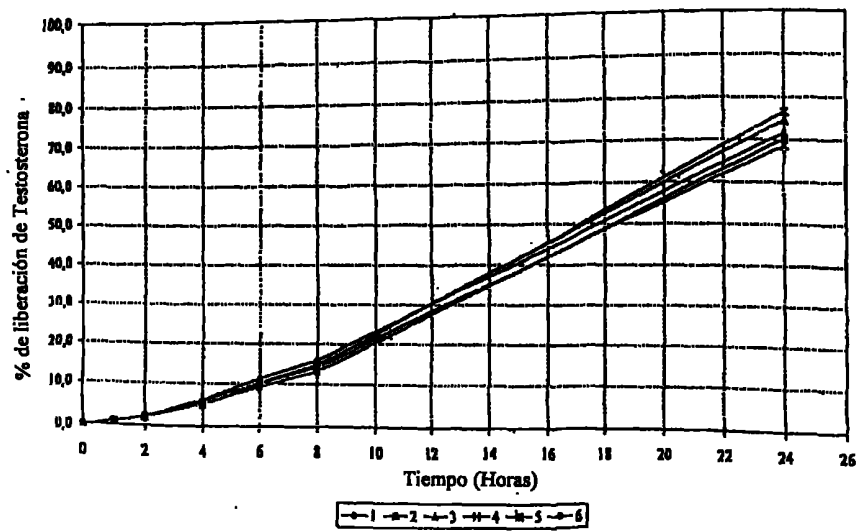
Porcentaje de testosterona liberada (disolución/paleta rotatoria 60 rpm + espiral de alambre de platino) valor único (n = 6), Tanda 0029904



377

ESQUEMA 4

Porcentaje de testosterona liberada (disolución/paleta rotatoria 60 rpm + espiral de alambre de platino) valor único (n = 6), Tanda 0019904



378

379

380

Como se muestra en los esquemas y tablas, mediante el decrecimiento de la cantidad de lactosa y almidón de maíz y el incremento de la cantidad de polímero soluble en agua, el tiempo que le toma a la tableta para hidratarse disminuye progresivamente. La formulación 1 (0069904) y otras similares a esta con altos niveles de carbómero 974P y bajos niveles de lactosa y almidón de maíz son probablemente mejor adecuados para administración bucal en donde 12 horas de suministro es usualmente suficiente. En el primer ejemplo dado anteriormente la formulación 8 (0029906), en donde los niveles de lactosa y almidón de maíz son altos y el carbómero 974P es bajo, la fórmula es probablemente mejor adecuada para administración vaginal en donde a menudo se requiere la liberación durante un periodo de días.

Ejemplo 2: TABLETA DE TESTOSTERONA (30 mg)

Lo siguiente es un ejemplo de una formulación diseñada para terapia de reemplazo de testosterona:

380

26/

Ingrediente	Cantidad/ tableta	%p/p
Testosterona	30,000 mg	21,4
HPMC	26,250 mg	18,8
Almidón de maíz	22,500 mg	16,1
Lactosa	45,125 mg	32,2
Sílice	1,250 mg	0,9
Polícarbofilo (Noveon)	3,125 mg	2,2
Carbómero 974P	9,375 mg	6,7
Talco	1,500 mg	1,1
Estearato de Magnesio	0,875 mg	0,6

Ejemplo 3: TABLETA DE TESTOSTERONA (6 mg)

El siguiente es un ejemplo de una formulación diseñada para terapia de reemplazo de testosterona

Ingrediente	Cantidad/ tableta	%p/p
Testosterona	6.000 mg	6.0
HPMC	5.250 mg	5.3
Almidón de maíz	4.500 mg	4.5
Lactosa	78.970 mg	79.0
Sílice	0.700 mg	0.7
Polícarbofilo (Noveon)	2.230 mg	2.2
Carbómero 974P	1.000 mg	1.0
Talco	0.850 mg	0.9
Estearato de Magnesio	0.500 mg	0.5

Ejemplo 4. TABLETA DE TESTOSTERONA (3 mg)

El siguiente es un ejemplo de una formulación diseñada para terapia de reemplazo de testosterona

Ingrediente	Cantidad/ tableta	%p/p
Testosterona	3,000 mg	3,0
HPMC	2,625 mg	2,6
Almidón de maíz	2,250 mg	2,3
Lactosa	86,845 mg	86,8
Sílice	0,700 mg	0,7
Policarbofilo (Noveon)	2,230 mg	2,2
Carbómero 974P	1,000 mg	1,0
Talco	0,850 mg	0,9
Estearato de Magnesio	0,500 mg	0,5

Ejemplo 5: TABLETA TERBUTALINA (4 mg)

El siguiente es un ejemplo de una formulación de tertbutalina diseñada para proporcionar ciertos beneficios terapéuticos de administración de terbutalina:

Ingrediente	Cantidad/ tableta	%p/p
Sulfato de terbutalina	4,000 mg	4,4
HPMC	18,760 mg	20,8
Almidón de maíz	16,070 mg	17,9
Lactosa	39,640 mg	44,0
Sílice	0,900 mg	1,0
Policarbofilo (Noveon)	2,235 mg	2,5
Carbómero 974P	6,700 mg	7,4
Talco	1,070 mg	1,2
Estearato de Magnesio	0,625 mg	0,7

382 388

Ejemplo 6: TABLETA TERBUTALINA (2 mg)

El siguiente es un ejemplo de una formulación de tertbutalina diseñada para proporcionar ciertos beneficios terapéuticos de administración de terbutalina:

Ingrediente	Cantidad/ tableta	%p/p
Sulfato de terbutalina	2,000 mg	2,2
HPMC	18,760 mg	20,8
Almidón de maíz	16,070 mg	17,9
Lactosa	41,640 mg	46,3
Sílice	0,900 mg	1,0
Policarbofilo (Noveon)	2,235 mg	2,5
Carbómero 974P	6,700 mg	7,4
Talco	1,070 mg	1,2
Estearato de Magnesio	0,625 mg	0,7

Como será apreciado por aquellos expertos en la técnica, los ejemplos y modalidades preferidas no tienen el propósito de ser limitativos y la invención aplica a tabletas que comprenden cualquier ingrediente activo y cualquier combinación de materiales de tableta. Más aún, como se puede apreciar por aquellos versados en la técnica, la invención tiene el propósito de cubrir los métodos de fabricación y usos terapéuticos de las tabletas anteriormente mencionadas.

La invención siendo así descrita, será evidente por aquellos versados en la técnica de que de la misma manera puede ser variada de muchas maneras según sea el espíritu y alcance de la invención. Tales variaciones están incluidas dentro de las reivindicaciones adjuntas.

Todas las publicaciones y patentes o solicitudes mencionadas en esta especificación han sido incorporadas aquí como referencia en la misma extensión que si fueran indicadas específicamente e individualmente para ser incorporadas como referencia.

NIT : 900176099-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 48

Radicacion : 01040291 00000003

Fecha (HNB): 2002-04-14 16:31:17

Tramite : 002 POTENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLETEN

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 34,420
FECHA : MAYO 27 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

REPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2894480	27/05/2002	33.344,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	59005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	78,000.00
		TOTAL :	78,000.00

SON: SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Colo 10787-801-0068

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

2020
Bogotá DC

Doctor
EMILIO FERRERO
Apoderado

REFERENCIA:	Radicación No.	01 - 48291
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	30
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

No obstante lo anterior, no se tendrá en cuenta la prioridad invocada ya que fue presentada en forma extemporánea.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, a los 23 ENE 2003


CLARA DE JAIMES
Jefe (E) de la División de Nuevas Creaciones

202046

527

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