

REPUBLICA DE COLOMBIA



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-056405- -00000-0000

Fecha: 2012-04-04 09:46:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE No. _____

Contiene los documentos relativos a la solicitud de Patente de:

Título: COMPOSICIONES DE CORTICOSTEROIDES
ADMINISTRADAS ORALMENTE.

Solicitante: APTALIS PHARMATECH, INC.

De: VANDALIA, OHIO, ESTADOS UNIDOS.

Apoderado: MAURICIO JARAMILLO C.

Bogotá, D.C., Abril de 2012

WF-4356

PETITOR		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO No. 12-056405- -00000-0000 Fecha: 2012-04-04 09:46:34 Dep. 2020 DIR NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 60	
FORMULARIO UNICO DE SOL PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL			
1 ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☒ Capitulo I		☐ Capitulo II	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: APTALIS PHARMATECH, INC. Dirección: 845 Center Drive Vandalia, Ohio 45377 Estados Unidos Teléfono: Fax: E-Mail: Domicilio: Vandalia, Ohio, Estados Unidos	IDENTIFICACION C.C. NIT C.E. Otro Número	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO Dirección: Calle 67 No. 7 – 35 Oficina 1204 Bogotá D.C., Colombia Teléfono: 3192900 Fax: 3210295 E-Mail: mjaramillo@gpzlegal.com	IDENTIFICACIÓN C.C. X NIT C.E. Otro Número 80.421.942 TP 74.555	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: 1. Gopi M. VENKATESH 2. Stephen PERRETT 3. Fredric Jay COHEN Dirección: 1. 780 Waldsmith Way, Vandalia, Ohio 45377, Estados Unidos 2. 142 Leabrook Lane, Princeton, New Jersey 08540, Estados Unidos 3. 52 Bailey Dr., Washington Crossing, Pennsylvania 18977, Estados Unidos Domicilio: 1. Vandalia, Ohio, Estados Unidos 2. Princeton, New Jersey, Estados Unidos 3. Washington Crossing, Pensylvania, Estados Unidos	C.C. NIT.	
5 PCT (86) Solicitud internacional No.: PCT/US2010/050860 Fecha: 30/09/2010 Publicación Internacional No.: WO/2011/041509 Fecha: 07/04/2011			
6 TITULO (54) COMPOSICIONES DE CORTICOSTEROIDES ADMINISTRADAS ORALMENTE			
7 Clasificación Internacional (51): A61K 31/56 (2006.01)			
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen Estados Unidos	(32) Fecha 01/10/2009
		(31) Número de Solicitud 61/247,642	
9 Comprobante de pago No. Fecha:			

10

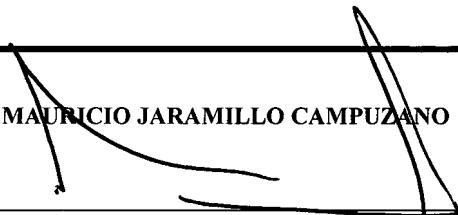
ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ 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
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional

FIGURA CARACTERÍSTICA

12 Solicito la concesión de la patente

Nombre: MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO

Firma: 

C.C. 80.421.942 de Usaquéen T.P. 74.555 C.S.Jra.

	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☐ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☒ PCT
---	---

(21) No. de solicitud:	(51) int. Cl: A61K 31/56 (2006.01)
(22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s): APTALIS PHARMATECH, INC.
(30) Prioridad:	(72) Inventor(es): Gopi M. VENKATESH Stephen PERRETT Fredric Jay COHEN
(31) No. Prioridad: 61/247,642	
(32) Fecha: 01/10/2009	
(33) País: Estados Unidos	(74) Apoderado(s): MAURICIO JARAMILLO C.
(54) Título: COMPOSICIONES DE CORTICOSTEROIDES ADMINISTRADAS ORALMENTE	
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	(87) Publicación internacional
Fecha: 01/05/2012	Fecha: 07/04/2011
No. de solicitud PCT: PCT/US2010/050860	No. Publicación: WO/2011/041509

Resumen reivindicación (es):

Se describen composiciones de corticosteroides administradas oralmente y métodos para el tratamiento de una afección asociada con la inflamación del tracto gastrointestinal en un individuo, que comprenden administrar a un individuo dicha composición de corticosteroide administrada oralmente.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 April 2011 (07.04.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/041509 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/56 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/050860

(22) International Filing Date:
30 September 2010 (30.09.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/247,642 1 October 2009 (01.10.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **EU-RAND, INC.** [US/US]; 845 Center Drive, Vandalia, Ohio 45377 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **VENKATESH, Gopi M.** [US/US]; 780 Waldsmith Way, Vandalia, Ohio 45377 (US). **PERRETT, Stephen** [GB/US]; 142 Leabrook Lane, Princeton, New Jersey 08540 (US). **CO-HEN, Fredric Jay** [US/US]; 52 Bailey Dr., Washington Crossing, Pennsylvania 18977 (US).

(74) Agents: **TUSCAN, Michael S.** et al.; Cooley LLP, 777 6th Street, N.W., Suite 1100, Washington, District of Columbia 20001 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: ORALLY ADMINISTERED CORTICOSTEROID COMPOSITIONS

(57) Abstract: Orally administered corticosteroid compositions and methods for treating a condition associated with inflammation of the gastrointestinal tract in an individual, comprising administering to an individual said orally administered corticosteroid composition are disclosed.

WO 2011/041509 A1

COMPOSICIONES DE CORTICOSTEROIDES ADMINISTRADAS ORALMENTE

REMISIÓN A SOLICITUDES AFINES

La presente solicitud reivindica prioridad respecto a la
5 Solicitud Provisional U.S. No. 61/247642, presentada el 1 de
octubre de 2009, cuya descripción se incorpora en esta
memoria por referencia en su totalidad para todos los
propósitos.

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

10 Esta invención se refiere a composiciones de
corticosteroides administradas oralmente, útiles para el
tratamiento de afecciones asociadas con la inflamación del
tracto gastrointestinal.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 En la actualidad no existe ninguna medicación anti-
inflamatoria aprobada administrada tópicamente para el
tratamiento de afecciones asociadas con inflamación de la
porción superior del tracto gastrointestinal. Una afección de
este tipo, la esofagitis eosinofílica (EE), es una afección
20 inflamatoria del esófago. La misma se caracteriza
histológicamente por una proliferación de eosinófilos. La
enfermedad es dolorosa, provoca dificultades en la deglución
y predispone a los pacientes a la acumulación de comida y
otras complicaciones.

25 Los tratamientos experimentales y "distintos de los
indicados" para la EE incluyen dirigir medicaciones de
esteroides formuladas y aprobadas para la inhalación a la
parte posterior de la garganta de tal modo que no son
inhaladas apreciablemente, e indicar al paciente que enjuague
30 su boca inmediatamente después de la administración y no
trague alimento o agua durante dos horas después de la

administración. El enjugado se recomienda debido a que el fármaco residual en la boca y la garganta puede causar una infección por candidiasis, y la deglución está contraindicada debido a que puede arrastrar por lavado el fármaco lejos del esófago. Las preparaciones acuosas de corticosteroides destinadas a la inhalación oral por nebulización se mezclan también con azúcares para producir un líquido espesado y edulcorado para su administración.

Los tratamientos de uso distinto del indicado para la EE incluyen también la administración de tabletas de corticosteroides que contienen esteroides tales como prednisolona. Sin embargo, la administración sistémica de corticosteroides está asociada con cierto número de efectos secundarios conocidos e indeseables. Por ejemplo, la prednisolona oral puede producir supresión generalizada de la función inmunitaria, y en los niños, los efectos secundarios particularmente perturbadores por la exposición sistémica a largo plazo incluyen retraso del crecimiento, que puede causar una reducción de la altura en la edad adulta.

Por consiguiente, existe necesidad en la técnica de formulaciones de corticosteroides administradas oralmente que proporcionen un tratamiento tópico (en lugar de sistémico) de la inflamación del tracto gastrointestinal, particularmente inflamación del tracto gastrointestinal superior, tales como la EE.

SUMARIO DE LA INVENCION

En una realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica sólida que comprende una cantidad menor de o igual a 20 mg de un corticosteroide, en donde la composición no tiene actividad glucocorticoide o mineralocorticoide sistémica significativa después de la

administración oral, en donde la composición farmacéutica sólida se desintegra en un plazo de 60 segundos en saliva simulada cuando se testa utilizando el Test de Desintegración USP <701>, y/o se desintegra en un plazo de 60 segundos
5 cuando se pone en la cavidad oral de un humano.

En otra realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica líquida que comprende un corticosteroide y un líquido sustancialmente no acuoso farmacéuticamente aceptable.

10 En otra realización, la presente invención está dirigida a un método para el tratamiento de una afección inflamatoria del tracto gastrointestinal. El método comprende administrar a un individuo que se encuentra en necesidad de ello una composición farmacéutica de la presente invención.

15 En otra realización adicional, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica líquida que comprende un corticosteroide, un líquido acuoso o sustancialmente no acuoso farmacéuticamente aceptable, y un agente de cambio de fase farmacéuticamente aceptable disuelto
20 o suspendido en el líquido, en donde, después de la administración a un paciente, la composición sufre un cambio de propiedades físicas después de la puesta en contacto con el tracto gastrointestinal del paciente.

En otra realización adicional, la presente invención
25 está dirigida a una composición en forma sólida o líquida que comprende adicionalmente ciclodextrinas.

Las composiciones de la presente invención son útiles para diversas afecciones, incluido el tratamiento de afecciones inflamatorias del tracto gastrointestinal.

30 De acuerdo con ello, la presente invención proporciona también un método para el tratamiento de afecciones

inflamatorias del tracto gastrointestinal en un individuo. El método comprende administrar a un individuo que se encuentra en necesidad de ello una composición farmacéutica de la presente invención.

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Todos los documentos (v.g., patentes, publicaciones de patente, artículos de revistas, etc.) citados en la presente solicitud se incorporan por referencia en su totalidad para todos los propósitos.

10 La expresión "fármaco", "principio activo" o "ingrediente farmacéutico activo" como se utiliza en esta memoria incluye un compuesto farmacéuticamente aceptable y terapéuticamente eficaz (v.g., corticosteroide), sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros y mixturas de
15 estereoisómeros, solvatos (incluyendo hidratos), y/o ésteres de los mismos (v.g., de corticosteroide).

Las expresiones "tableta que se desintegra oralmente", "tableta que se dispersa oralmente", u "ODT" hacen referencia a una forma sólida de dosificación de la presente invención,
20 que se desintegra rápidamente en la cavidad oral de un paciente después de la administración, sin masticar. La tasa de desintegración oral puede variar, pero es significativamente más rápida que la tasa de desintegración oral de las formas sólidas convencionales de dosificación o
25 formas sólidas de dosificación masticables (es decir, tabletas o cápsulas) que están destinadas a ser tragadas inmediatamente después de la administración. Las composiciones ODT de la presente invención pueden contener ingredientes farmacéuticamente aceptables que se hinchan, se
30 disuelven o facilitan de otro modo la desintegración o disolución de la composición ODT. Tales ingredientes pueden

incluir un desintegrador farmacéutico, un alcohol-azúcar, un sacárido, o una mixtura de los mismos, un aglomerante soluble en agua, un sólido fusible (v.g., una cera), que pueden liberar el corticosteroide al entrar en el estómago, etc.

5 El término "aproximadamente", como se utiliza en esta memoria para hacer referencia a una cantidad numérica, incluye "exactamente". Por ejemplo, "aproximadamente 60 segundos" incluye exactamente 60 segundos, así como valores próximos a 60 segundos (v.g., 50 segundos, 55 segundos, 59
10 segundos, 61 segundos, 65 segundos, 70 segundos, etc.). Cuando el término "aproximadamente" se utiliza con referencia a un intervalo de valores, el término "aproximadamente" se refiere tanto al valor mínimo como al valor máximo de intervalo (v.g., "aproximadamente 1-50 μm " significa "de
15 aproximadamente 1 μm a aproximadamente 50 μm ").

La expresión "agente adhesivo", como se utiliza en esta memoria, hace referencia a agentes que promueven la adhesión del corticosteroide a las superficies biológicas, e incluye, pero sin carácter limitante, agentes bio-adhesivos. Los
20 agentes adhesivos pueden incluir compuestos que se adhieren a la mucosa orofaríngea, así como compuestos que aumentan el tiempo de residencia de las composiciones de la presente invención en la mucosa orofaríngea de un paciente.

La expresión "íntimamente asociado", como se utiliza en
25 esta memoria para describir la relación espacial entre dos o más componentes de una composición se refiere a componentes que están mezclados íntimamente, tal como por ejemplo en mixturas, recubrimientos y matrices.

La expresión "que no tiene actividad significativa
30 sistémica glucocorticoide o mineralocorticoide", como se utiliza en esta memoria, hace referencia a composiciones de

corticosteroides que no proporcionan un efecto generalizado en el cuerpo por absorción en la circulación, pero sí proporcionan efectos locales por contacto tópico con un tejido enfermo. Corticosteroides que tienen potencias glucocorticoides sistémicas altas cuando se administran oralmente incluyen v.g., hidrocortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, etc. o potencias mineralocorticoides (v.g., aldosterona). Estos corticosteroides pueden ser adecuados para el uso en las composiciones de la presente invención si se utilizan en una dosis suficientemente baja, o se formulan de otro modo de tal manera que los mismos no tengan una actividad sistémica glucocorticoide o mineralocorticoide significativa. Corticosteroides ilustrativos adecuados para el uso en las composiciones de la presente invención incluyen, pero sin carácter limitante, budesonida, fluticasona, flunisolida, ciclesonida, mometasona, beclometasona y tixocortol.

La expresión "polímero biogelificante" como se utiliza en esta memoria, hace referencia a un polímero que forma un gel en condiciones fisiológicas del tracto GI, por ejemplo, al entrar en contacto con fluidos fisiológicos o a temperatura fisiológica.

La expresión "líquido sustancialmente no acuoso" hace referencia a líquidos que son completamente anhidros, o incluyen sólo pequeñas cantidades de agua (v.g. menores de aproximadamente 10% de agua, por ejemplo menores de aproximadamente 9%, menores de aproximadamente 8%, menores de aproximadamente 7%, menores de aproximadamente 6%, menores de aproximadamente 5%, menores de aproximadamente 4%, menores de aproximadamente 3%, menores de aproximadamente 2%, o menores de aproximadamente 1% de agua).

La expresión "agente de cambio de fase" hace referencia a un agente que, después de su disolución o suspensión en los líquidos sustancialmente no acuosos de la presente invención, hace que las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención sufran un cambio de propiedades físicas después de la administración a un paciente. Por ejemplo, tales cambios en las propiedades físicas incluyen precipitación de los componentes disueltos o suspendidos de la composición (v.g. el corticosteroide, los excipientes opcionales, y el agente de cambio de fase); gelificación de la composición (v.g., formación de un hidrogel del agente de cambio de fase y opcionalmente los excipientes, en donde el hidrogel comprende al menos una porción del corticosteroide); o un aumento en la viscosidad de la composición. Estos cambios de propiedades físicas tienen el efecto de aumentar o mejorar el contacto del corticosteroide con la mucosa del tracto gastrointestinal del paciente.

A no ser que se indique otra cosa, todos los porcentajes y ratios se calculan en peso. A no ser que se indique otra cosa, todos los porcentajes y ratios se calculan tomando como base la composición total.

Las composiciones farmacéuticas sólidas y líquidas de la presente invención son adecuadas para la administración tópica de un corticosteroide al tracto gastrointestinal, por ejemplo el tracto gastrointestinal superior tal como el esófago. La administración tópica de un corticosteroide para afecciones asociadas con la inflamación del tracto gastrointestinal es deseable debido a que da como resultado menos efectos secundarios que la administración sistémica de corticosteroides. Tales efectos secundarios se reducen todavía más con el uso de corticosteroides que no tienen una

actividad sistémica significativa glucocorticoide o mineralocorticoide, debido a su reducida exposición sistémica.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son adecuadas para el tratamiento de afecciones inflamatorias del tracto gastrointestinal, por ejemplo afecciones inflamatorias del tracto gastrointestinal superior tal como el esófago. Así, la presente invención incluye el tratamiento de afecciones inflamatorias del tracto gastrointestinal mediante la administración a un paciente que se encuentra en necesidad de ello de una composición farmacéutica sólida o líquida de la presente invención. Afecciones inflamatorias del tracto gastrointestinal que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen la inflamación del esófago, inflamación de la glotis, inflamación de la epiglotis, inflamación de las amígdalas, inflamación de la orofaringe, esofagitis eosinofílica, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), enfermedad de reflujo no erosiva (NERD), esofagitis erosiva, esófago de Barrett, gastroenteritis eosinofílica, síndrome hipereosinofílico, esofagitis por productos químicos corrosivos (cáusticos), esofagitis inducida por radiaciones, esofagitis inducida por quimioterapia, esofagitis transitoria inducida por fármacos (conocida también como esofagitis por medicación), esofagitis persistente inducida por fármacos, enfermedad de Crohn del esófago, y esclerodermia sine-esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, vasculitis sistémica, vasculitis leucocitoclástica, poliarteritis nodosa, síndrome de Churg-Strauss, vasculitis reumatoide, y esofagitis pseudomembranosa.

En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas

de la presente invención son adecuadas para el tratamiento de afecciones inflamatorias del tracto gastrointestinal tales como una enfermedad autoinmune, síndrome de Behcet, enfermedad de Kawasaki, síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X; una enfermedad infecciosa viral causada por uno o más de los virus siguientes: Adenoviridae, Coronaviridae, virus Cocksackie, Herpes simple, HIV, gripe (Tipo A), virus Lassa, virus Epstein-Barr, Parainfluenza, o virus respiratorio sincitial; una enfermedad infecciosa bacteriana causada por una o más de las bacterias siguientes: Arcanobacterium hemolyticum, Chlamydia (Chlamydophila), Corynebacterium, Francisella tularensis, Estreptococos de los Grupos A, C, G, S. pneumoniae, S. pyogenes, Haemophilus influenza tipo B, Mycoplasma pneumonia, Neisseria gonorrhea, 15 Múltiple (v.g. celulitis/absceso periamigdalino); una enfermedad infecciosa fúngica causada por Candida (v.g. Candida albicans) o Histoplasma (v.g. H capsulatum); inflamación causada por lesión o un irritante seleccionado del grupo constituido por un cuerpo extraño en las vías aéreas, cloroacetofenona, clorobencilideno-malononitrilo, 20 exposición crónica a humo, morfolina, fluoruro de sulfurilo, y garganta escaldada; lepidopterismo, faringitis alérgica estacional y síndrome de Stevens-Johnson; o fiebre periódica; etc.

25 En una realización, la presente invención incluye un método para el tratamiento de una inflamación del esófago que comprende administrar a un paciente que se encuentra en necesidad de ello una composición farmacéutica de la presente invención. En una realización de este tipo, la presente 30 invención incluye un método para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica que comprende administrar a un

paciente que se encuentra en necesidad de ello una composición farmacéutica de la presente invención.

En otra realización, la presente invención incluye un método para el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), enfermedad de reflujo no erosiva (NERD) o esofagitis erosiva que comprende administrar a un individuo que se encuentra en necesidad de ello una composición farmacéutica de la presente invención.

En otra realización, la presente invención incluye un método para el tratamiento de una alergia alimentaria con un alérgeno identificado, v.g., "IBS atópico", e "intestino atópico".

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende una cantidad menor de o igual a 20 mg de un corticosteroide, en donde la composición no tiene actividad significativa sistémica glucocorticoide o mineralocorticoide, y en donde la composición farmacéutica sólida se desintegra en un plazo de 60 segundos en saliva simulada cuando se testa utilizando el Test de Desintegración USP <701>. En otra realización, las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención se desintegran en un plazo de 60 segundos en la cavidad oral del paciente, v.g., humano. En otras realizaciones adicionales, las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención se desintegran en un plazo de 30 segundos en saliva simulada (utilizando el Test de Desintegración USP <701>), o en la cavidad oral de un paciente. En otras realizaciones adicionales, las composiciones farmacéuticas sólidas o líquidas de la presente invención proporcionan tópicamente una cantidad terapéuticamente eficaz de un corticosteroide a los tejidos inflamados del tracto

gastrointestinal, después de la administración oral a un paciente que se encuentra en necesidad de ello.

Composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención pueden incluir, por ejemplo, una ODT (como se describe en esta memoria), una pastilla, una película, u otra
5 forma de dosificación sólida que se desintegra o se disuelve rápidamente en la boca para formar una solución o dispersión de un corticosteroide, que puede tragarse fácilmente.

En otra realización, la presente invención proporciona
10 una composición farmacéutica líquida que comprende un corticosteroide y un disolvente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición farmacéutica líquida no tiene actividad significativa sistémica glucocorticoide o mineralocorticoide. En una realización de este tipo, la
15 composición incluye también un polímero biogelificante farmacéuticamente aceptable disuelto en el disolvente, y la composición aumenta en viscosidad por contacto con el tracto gastrointestinal de un individuo. En otras realizaciones, las composiciones líquidas de la presente invención comprenden un
20 complejo corticosteroide con una ciclodextrina, suspendido o disuelto típicamente en un vehículo líquido. Las composiciones líquidas de la presente invención pueden encontrarse en forma de una solución o una suspensión. Las composiciones farmacéuticas líquidas de acuerdo con la
25 presente invención son composiciones líquidas en las condiciones estándar de temperatura y presión.

Líquidos adecuados farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención incluyen, por ejemplo, alcoholes,
30 aceites, glicoles, glicol-éteres, pirrolidonas, polietilenglicoles, N-metil-2-pirrolidona (NMP), 2-pirrolidona,

glicerol, tetraglicol, glicerol-formal, Solketal, acetato de etilo, lactato de etilo, butirato de etilo, malonato de dibutilo, citrato de tributilo, acetilcitrato de tri-n-hexilo, succinato de dietilo, glutarato de dietilo, malonato de dietilo, citrato de trietilo, triacetina, tributirina, carbonato de dietilo, carbonato de propileno, acetona, metil-etil-cetona, dimetil-sulfóxido, dimetil-sulfona, tetrahidrofurano, caprolactama, N,N-dietil-m-toluamida, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, y combinaciones de los mismos. En una realización, el líquido se selecciona del grupo de alcoholes, aceites, glicoles, glicol-éteres, pirrolidonas, polietilenglicoles, glicerol y combinaciones de los mismos. En una realización de este tipo, el líquido se selecciona del grupo de etanol, glicerol, propilenglicol, glicéridos, polietilenglicol con un peso molecular entre aproximadamente 200 y 600, y combinaciones de los mismos. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención pueden comprender suspensiones o soluciones acuosas de un corticosteroide.

En una realización, el polímero biogelificante es un polímero termosensible. Polímeros termosensibles adecuados incluyen poliacrilamidas, tales como poli(N-isopropilacrilamida), así como copolímeros poli(éter-éster), tales como poli(etilenglicol-(DL-ácido láctico-co-ácido glicólico)-etilenglicol). Tales polímeros termosensibles pueden precipitar o causar un aumento de viscosidad en las composiciones líquidas de la presente invención después de la administración a un paciente, y el calentamiento subsiguiente en el tracto gastrointestinal. Así, las composiciones de la invención precipitan o tienen un tiempo de residencia mayor

en la mucosa gastrointestinal del paciente, aumentando con ello el contacto tópico del corticosteroide con la mucosa gastrointestinal. Por consiguiente, el contacto del corticosteroide con la mucosa gastrointestinal se incrementa y/o se prolonga.

En otra realización, las composiciones de la presente invención incluyen un agente bioadhesivo, que es un lípido o una mixtura de lípidos. Tales lípidos o mixturas de lípidos pueden sufrir una transición de fase por contacto con las superficies biológicas húmedas para formar una película adhesiva. Ejemplos de tales lípidos incluyen mixturas de los denominados lípidos de membrana y no de membrana que formarán típicamente estructuras laminares y no laminares, tales como fases hexagonales o cúbicas, respectivamente. Ejemplos de tales lípidos son glicerofosfolípidos tales como fosfatidilcolina, y diacil-glicerol tales como dioleato de glicerol. Tales estructuras auto-organizables exhiben extensión y adhesión excelentes en/a las superficies biológicas y presentan la ventaja de ser materiales farmacéuticamente aceptables. Ventajosamente, el principio activo, v.g. un corticosteroide, puede estar disuelto en el componente lipídico.

Disolventes no acuosos adecuados que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención incluyen disolventes no acuosos farmacéuticamente aceptables en los cuales es soluble el polímero biogelificante particular. Por ejemplo, el disolvente puede ser un alcohol (v.g., etanol), N-metilpirrolidona (NMP), glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, dietilenglicol-monoetiléter y mixturas de los mismos. En ciertas realizaciones, el disolvente es miscible con el agua.

y el polímero biogelificante es insoluble en agua, por lo que, después de la administración, el disolvente se mezcla rápidamente con el agua del tracto digestivo del paciente, causando que el polímero biogelificante y el corticosteroide precipiten sobre la mucosa gastrointestinal del paciente. Como consecuencia, el contacto del corticosteroide con la mucosa gastrointestinal se incrementa y/o se prolonga.

Otros polímeros biogelificantes que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención incluyen derivados de celulosa (v.g., ésteres y/o éteres, ésteres y/o éteres de celulosa reticulados), ésteres de celulosa, polímeros de ácido metacrílico y metacrilato, polilactidas, poliglicolidas, policaprolactonas, polidioxanonas, policarbonatos, polihidroxibutiratos, poli(oxalatos de alquileo), polianhídridos, poliamidas, poliesteramidas, poliuretanos, poliacetales, policetales, poliortocarbonatos, polifosfacenos, polihidroxivaleratos, poli(alquilensuccinatos), poli(ácido málico), poli(aminoácidos), quitina, quitosano, poliortoésteres, y copolímeros, terpolímeros y mixturas de los mismos. Los polímeros biogelificantes se hinchan y/o forman hidrogeles por contacto con la humedad del tracto gastrointestinal, adhiriéndose con ello o aumentando la viscosidad de las composiciones de la presente invención a/de la mucosa del tracto gastrointestinal. Como consecuencia, el contacto del corticosteroide con la mucosa gastrointestinal se incrementa y/o se prolonga.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención aumentan de viscosidad por contacto con el tracto gastrointestinal de un individuo. En una realización, el aumento de viscosidad es al

menos del 50% (con relación a la viscosidad antes de la administración). En otra realización de este tipo, el aumento de viscosidad es al menos del 100%. En otra realización adicional de este tipo, el aumento de viscosidad es al menos
5 del 200%. La viscosidad de las composiciones antes del contacto con el tracto gastrointestinal de un individuo puede medirse utilizando un viscosímetro. El cambio de viscosidad de las composiciones por contacto con el tracto gastrointestinal de un individuo puede determinarse midiendo
10 de la viscosidad de la composición en condiciones fisiológicas simuladas. Por ejemplo, la viscosidad de una composición dada puede medirse en saliva simulada.

Corticosteroides adecuados que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen
15 budesonida, fluticasona, flunisolida, ciclesonida, mometasona, beclometasona, tixocortol y sales, solvatos, y ésteres de los mismos. En una realización particular, las composiciones de la presente invención comprenden fluticasona. En otras realizaciones, las composiciones de la
20 presente invención comprenden budesonida. Corticosteroides que tienen típicamente actividad sistémica glucocorticoide o mineralocorticoide cuando se administran oralmente pueden utilizarse también en las composiciones de la presente invención, si la composición está modificada para reducir o
25 suprimir la absorción sistémica del corticosteroide.

La cantidad de corticosteroide presente en las composiciones farmacéuticas de la presente invención dependerá del corticosteroide particular utilizado. En general, sin embargo, la cantidad se seleccionará a fin de
30 maximizar el beneficio terapéutico de la administración tópica al mismo tiempo que se minimiza la absorción

sistémica. En el caso de las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención, la cantidad de corticosteroide en la composición es típicamente menor de o igual a 20 mg. En una realización, la cantidad de corticosteroide en la composición farmacéutica varía desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 20 mg. En otra realización, la cantidad de corticosteroide en la composición farmacéutica varía desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 15 mg. En otra realización adicional, la cantidad de corticosteroide en la composición farmacéutica varía desde aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 10 mg. En otra realización adicional, la cantidad de corticosteroide en la composición farmacéutica varía desde aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 5 mg. En otras realizaciones adicionales, la cantidad de corticosteroide es aproximadamente 0,01 mg, aproximadamente 0,02 mg, aproximadamente 0,03 mg, aproximadamente 0,04 mg, aproximadamente 0,05 mg, aproximadamente 0,06 mg, aproximadamente 0,07 mg, aproximadamente 0,08 mg, aproximadamente 0,09 mg, aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,2 mg, aproximadamente 0,3 mg, aproximadamente 0,4 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 17 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 90 mg, o aproximadamente 20 mg,

incluyendo todos los intervalos y subintervalos comprendidos entre ellos.

Cantidades típicas de corticosteroide en las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención incluyen aproximadamente 0,25 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 3,5 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 4,5 mg y aproximadamente 5 mg. En el caso de las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención, la concentración de corticosteroide en la composición es típicamente tal que pueda administrarse convenientemente a un individuo una cantidad de corticosteroide coherente con las cantidades arriba descritas (es decir, 0,01 mg a 20 mg). Por ejemplo, la concentración de corticosteroide puede ser tal que una sola bomba de un dispositivo de pulverización a bomba suministre aproximadamente 0,05 mg, o cualquier otra cantidad preseleccionada terapéuticamente eficaz de corticosteroide a la cavidad oral de un individuo. En una realización particular, las composiciones de la presente invención comprenden aproximadamente 0,25 mg de fluticasona.

Después de la administración de una composición farmacéutica sólida de la presente invención a un individuo, la composición se desintegra en la cavidad oral del paciente. En una realización, la composición de la presente invención se encuentra en la forma de una ODT. Una ODT comprende partículas que contienen el fármaco (v.g., un corticosteroide como se describe en esta memoria recubierto o combinado opcionalmente con un agente adhesivo como se describe en esta memoria), combinadas con microgránulos que se dispersan

rápida­mente. Microgránulos que se dispersan rápida­mente pueden prepararse como se describe en US 2005/0232988 o US 20010014340 por granulación de un desintegrador que tiene un tamaño medio de partícula no mayor de aproximadamente 30 µm con un alcohol-azúcar y/o sacárido que tiene un tamaño medio de partícula no mayor de aproximadamente 30 µm. La granulación puede llevarse a cabo, por ejemplo, en un granulador de cizallamiento alto con aproximadamente 20-25% de agua como el fluido de granulación, y en caso necesario molerse en estado húmedo y secarse para producir microgránulos que se dispersan rápida­mente y que tienen un tamaño medio de partícula no mayor de aproximadamente 300 µm (v.g., aproximadamente 175-300 µm).

La ratio del desintegrador al alcohol-azúcar, sacárido, o mixtura de los mismos en los microgránulos que se dispersan rápida­mente varía desde aproximadamente 90/10 hasta aproximadamente 99/1, por ejemplo aproximadamente 90/10, aproximadamente 91/9, aproximadamente 92/8, aproximadamente 93/7, aproximadamente 94/6, aproximadamente 95/5, aproximadamente 96/4, aproximadamente 97/3, aproximadamente 98/2, aproximadamente 99/1, incluyendo todos los valores, intervalos y subintervalos comprendidos entre ellos.

La ratio de los microgránulos que se dispersan rápida­mente a las partículas que contienen el fármaco varía desde aproximadamente 5/1 hasta aproximadamente 1/1, incluyendo aproximadamente 5/1, 4/1, 3/1, 2/1, 1/1, incluyendo todos los valores, intervalos, y subintervalos comprendidos entre ellos.

Las partículas que contienen corticosteroide de la forma de dosificación ODT deberían tener también un tamaño de partícula suficientemente pequeño a fin de que después de la

desintegración de la ODT en la cavidad oral del paciente, resulte una suspensión suave y fácil de tragar. En la mayoría de las realizaciones en las cuales las composiciones farmacéuticas de la presente invención se proporcionan como una forma de dosificación ODT, el tamaño medio de partícula de las micropartículas analgésicas que contienen el fármaco de sabor enmascarado analgésico no opioide/analgésico opioide no es mayor de aproximadamente 400 μm , o en algunas realizaciones no es mayor de aproximadamente 300 μm .

La forma de dosificación ODT que se describe en esta memoria puede incluir también excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados típicamente en formulaciones de tabletas que se desintegran tales como celulosa microcristalina y manitol secado por pulverización (diluyentes compresibles), croscarmelosa sódica o crospovidona (superdesintegrador), agentes colorantes, y opcionalmente estearato de magnesio o estearil-fumarato de sodio (lubricante mezclado intragranularmente o utilizado externamente para lubricar las superficies de las matrices y los troqueles).

Las formas de dosificación de tabletas, incluyendo las formas de dosificación ODT, que comprenden la composición farmacéutica de la presente invención tienen una friabilidad baja, v.g., menos de aproximadamente 1% (v.g., menos de aproximadamente 0,9%, menos de aproximadamente 0,8%, menos de aproximadamente 0,7%, menos de aproximadamente 0,6%, menos de aproximadamente 0,5%, menos de aproximadamente 0,4%, menos de aproximadamente 0,3%, etc., incluyendo todos los intervalos y subintervalos comprendidos entre ellos) a fin de tener suficiente durabilidad para resistir la manipulación, el

transporte y/o el empaquetamiento en envases burbuja de apertura por presión.

Una lista no limitante de desintegradores adecuados para los microgránulos que se dispersan rápidamente incluye
5 crospovidona (PVP reticulada), almidón-glicolato de sodio, carboximetilcelulosa sódica reticulada, silicato de calcio e hidroxipropil-celulosa de baja sustitución. La cantidad de desintegrador en la ODT está comprendida típicamente en el intervalo de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en
10 peso.

Una lista no limitante de alcoholes-azúcar adecuados incluye manitol, sorbitol, xilitol, maltitol, arabitol, ribitol, dulcitol, iditol, isomalta, lactitol, eritritol y combinaciones de los mismos. Una lista no limitante de
15 sacáridos adecuados incluye lactosa, sacarosa, maltosa, y combinaciones de los mismos. La cantidad de alcohol-azúcar y/o sacárido en la ODT varía desde aproximadamente 30% hasta aproximadamente 70% en peso.

Excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen
20 cargas, diluyentes, deslizantes, desintegradores, aglomerantes y lubricantes. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen agentes acidificantes, agentes alcalinizantes, conservantes, antioxidantes, agentes tampón, agentes quelantes, agentes colorantes, agentes
25 complejantes, agentes emulsionantes y/o solubilizantes, saborizantes, perfumes, humectantes, agentes edulcorantes y agentes humectantes.

Ejemplos de cargas, diluyentes y/o aglomerantes adecuados(as) incluyen lactosa (v.g., lactosa secada por
30 pulverización, α -lactosa, β -lactosa, Tabletose®, diversos grados de Pharmatose®, Microtose® o Fast-Flo®), celulosa

microcristalina (diversos grados de Avicel®, Ceolus®, Elcema®, Vivacel®, Ming Tai® o Solka-Floc®), hidroxipropilcelulosa, L-hidroxipropilcelulosa (de baja sustitución), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de peso molecular bajo (v.g. Methocel E, F y K de Dow Chemical, Metolose SH de Shin-Etsu, Ltd),
5 hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilhidroxietilcelulosa y otros derivados de celulosa, sacarosa, agarosa, sorbitol, manitol, dextrinas, maltodextrinas, almidones o almidones modificados (incluyendo
10 almidón de patata, almidón de maíz y almidón de arroz), fosfato de calcio (v.g. fosfato de calcio básico, hidrogenofosfato de calcio, fosfato dicálcico hidratado), sulfato de calcio, carbonato de calcio, alginato de sodio y colágeno.

15 Ejemplos de diluyentes adecuados incluyen v.g. carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextranos, dextrina, dextrosa, fructosa, caolín, lactosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón
20 pregelatinizado, sacarosa y azúcar.

Ejemplos de desintegradores adecuados incluyen, v.g., ácido algínico o alginatos, celulosa microcristalina, hidroxipropil-celulosa y otros derivados de celulosa, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilin-potasio,
25 almidón-glicolato de sodio, almidón, almidón pregelatinizado, y carboximetil-almidón (v.g. Primogel® y Explotab®).

Ejemplos específicos de deslizantes y lubricantes incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio u otros estearatos metálicos, talco, ceras y
30 glicéridos, aceite mineral ligero, PEG, behenato de glicerilo, sílice coloidal, aceites vegetales hidrogenados,

almidón de maíz, estearil-fumarato de sodio, polietilenglicoles, sulfatos de alquilo, benzoato de sodio y acetato de sodio.

Otros excipientes incluyen v.g., agentes saborizantes, agentes colorantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes de ajuste del pH, agentes tampón, conservantes, agentes estabilizadores, antioxidantes, agentes humectantes, agentes de ajuste de la humedad, agentes tensioactivos, agentes de suspensión, agentes mejoradores de la absorción y agentes para liberación modificada.

Pueden utilizarse otros excipientes funcionales tales como ciclodextrinas, por ejemplo como agentes enmascaradores del sabor (v.g., por medio de su complejación con el corticosteroide). Las ciclodextrinas pueden utilizarse también como vehículo y/o dispersante para facilitar el suministro y la distribución del corticosteroide en el sitio propuesto de actividad terapéutica.

Las composiciones de la presente invención en la forma de una ODT se desintegran en partículas que contienen corticosteroide en tanto que los gránulos que contienen alcohol-azúcar/sacárido incluidos en la composición se disuelven rápidamente, formando con ello una suspensión suave que puede tragarse fácilmente.

También pueden utilizarse otras formas de dosificación que contienen corticosteroides que se desintegran oralmente o se disuelven oralmente tales como pastillas o películas. Por ejemplo, las pastillas pueden incluir composiciones secas o liofilizadas tales como formas de dosificación que se desintegran o se disuelven oralmente preparadas utilizando la tecnología de liofilización Zydis® (v.g., como se describe en la Patente U.S. No. 6.316.027), que contienen un

corticosteroide como el ingrediente farmacéutico activo. Las formas de dosificación en película pueden incluir películas comestibles tales como las descritas en los documentos US 6.596.298 o US 6.740.332, que contienen un corticosteroide
5 como el ingrediente farmacéutico activo.

La tasa de desintegración de las composiciones de la presente invención en la cavidad oral de un individuo puede ser del orden de aproximadamente 60 segundos o menos, aproximadamente 50 segundos o menos, aproximadamente 40
10 segundos o menos, aproximadamente 30 segundos o menos, aproximadamente 20 segundos o menos, o aproximadamente 10 segundos o menos.

La tasa de desintegración de las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención puede medirse
15 utilizando diversos métodos de test in vitro, por ejemplo el Test de Desintegración USP <701>. Cuando se utiliza el Test de Desintegración USP <701>, la tasa de desintegración de las composiciones de la presente invención es por regla general aproximadamente 60 segundos o menos, aproximadamente 45
20 segundos o menos, aproximadamente 30 segundos o menos, aproximadamente 20 segundos o menos, o aproximadamente 10 segundos o menos.

En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención pueden tener cualquier tasa
25 de desintegración o disolución en la cavidad oral de un paciente que proporcione una cantidad terapéuticamente eficaz de corticosteroide a los tejidos inflamados del tracto gastrointestinal. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas sólidas de acuerdo con la
30 presente invención incluyen composiciones que proporcionan aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 20 mg del

corticosteroide a los tejidos inflamados del tracto gastrointestinal después de la administración oral.

En una realización, las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención incluyen un agente adhesivo.

5 Agentes adhesivos adecuados incluyen complejo sacarosa-sulfato de aluminio, quitosano y derivados del mismo (v.g., trimetilquitosano, sales de quitosano), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, poliacrilatos reticulados o no reticulados,

10 poliacrilatos reticulados, poliacrilatos ácidos reticulados o no reticulados, homopolímeros o copolímeros de poli(ácido acrílico), copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, copolímero ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímeros acrilato de alquilo/metacrilato de alquilo,

15 copolímeros de metacrilato de amonio, polímeros Eudragit® (grados E, L, S, NE, RL, y RS), homopolímeros o copolímeros Carbomer, gomas de polisacáridos hidrófilas, maltodextrinas, geles gomosos de alginato reticulado, polímeros vinílicos policarboxilados, pectinas, gomas de xantano, ácido algínico,

20 ácidos alginicos modificados, y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones de las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención, el corticosteroide y el agente adhesivo están asociados íntimamente. En una realización de este tipo, la composición

25 farmacéutica sólida comprende corticosteroide rodeado o encapsulado por el agente adhesivo. En otra realización de este tipo, la composición farmacéutica sólida comprende corticosteroide dispuesto en la superficie del agente adhesivo. En otras realizaciones adicionales, la composición

30 farmacéutica sólida comprende corticosteroide mezclado o granulado con el agente adhesivo.

La administración tópica de un corticosteroide a la cavidad oral de los individuos ha sido asociada con una infección de candidiasis. Por consiguiente, en una realización las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen un agente antifúngico. Agentes antifúngicos adecuados incluyen, pero sin carácter limitante, antifúngicos inhibidores mitóticos, antifúngicos análogos de pirimidina, antifúngicos poliénicos, antifúngicos de bencimidazol, antifúngicos de imidazol, antifúngicos poliénicos, antifúngicos de triazol, antifúngicos de tiazol, antifúngicos de alilamina, antifúngicos de equinocandina, y otros antifúngicos "no clasificados" reconocidos en la técnica que no caen dentro de ninguna de las categorías anteriores (v.g., tolnaftato y ciclopirox). Por ejemplo, agentes antifúngicos adecuados que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención incluyen abafungina, amorolfina, anidulafungina, bifonazol, butenafina, butoconazol, candicina, caspofungina, ciclopirox, clotrimazol, econazol, fenticonazol, filipina, fluconazol, flucitosina, griseofulvina, isavuconizol, isoconazol, itraconazol, ketoconazol, micafungina, miconazol, miconazol nitrato, naftifina, natamicina, nistatina, oxiconazol, posaconazol, pramiconazol, ravuconazol, rimocidina, setaconizol, sulconazol, terbafina, terconazol, tioconazol, tolnaftato, ácido undecilénico, y voriconazol.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen un agente antiviral. Agentes antivirales que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención incluyen interferones, inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de la transcriptasa inversa, inhibidores no nucleosídicos de la

transcriptasa inversa, inhibidores de proteasas, inhibidores de integrasas, inhibidores de fusión, inhibidores de maduración, análogos de guanosina, análogos de puridina, análogos de pirimidina, y otros fármacos antivirales "no clasificados" reconocidos en la técnica que no caen dentro de ninguna de las clases anteriores (v.g. foscarnet y miltefosina). Por ejemplo, agentes antifúngicos adecuados que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención incluyen abacavir, aciclovir (conocido también como acyclovir), adefovir, amantadina, amdoxovir, amprenavir, aplaviroc, apricitabina, arbidol, atazanavir, bevirimat, BMS-488043, boceprevir, brivudina, cidofovir, DCM205, docosanol, delavirdina, didanosina, durunavir, efavirenz, elvitegravir, elvucitabina, emtricitabina, enfuvirtida, galato de epigalocatequina, etravirina, famciclovir, fosamprenavir, ganciclovir, globoidnan A, griffithsina, ibalizumab, idoxuridina, indinavir, lamivudina, lopinavir, lovirida, maraviroc, nelfinavir, nevirapina, oseltamivir, interferón pegilado α -2a, interferón pegilado α -2b, penciclovir, peramivir, plerixafor, PRO 140, racivir, raltegravir, ritonavir, ribavirina, rimantadina, rilpivirina, saquinavir, estampidina, estavudina, tenofovir, tipranavir, TNX-355, trifluridina, tromantadina, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina, vivecon, zalcitabina, zanamivir, y zidovudina.

En una realización, las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención comprenden gránulos que contienen corticosteroide. Los gránulos que contienen corticosteroide pueden ser gránulos que comprenden cristales de corticosteroide y un aglomerante formador de película,

v.g., preparado por granulación. Los cristales de corticosteroide pueden tener un tamaño medio de partícula comprendido entre aproximadamente 1 y 300 μm , por ejemplo aproximadamente 1-50 μm , aproximadamente 1-100 μm ,
5 aproximadamente 1-150 μm , aproximadamente 1-200 μm ,
aproximadamente 1-250 μm , aproximadamente 50-100 μm ,
aproximadamente 50-150 μm , aproximadamente 50-200 μm ,
aproximadamente 50-250 μm , aproximadamente 50-300 μm ,
aproximadamente 100-150 μm , aproximadamente 100-200 μm ,
10 aproximadamente 150-200 μm , aproximadamente 150-250 μm ,
aproximadamente 150-300 μm , aproximadamente 200-250 μm ,
aproximadamente 200-300 μm , o aproximadamente 250-300 μm .

En otra realización, el corticosteroide puede encontrarse en forma de cristales. Tales cristales pueden
15 tener un tamaño medio comprendido en el campo sub-micrométrico (v.g., tamaño medio de partícula de aproximadamente $<1 \mu\text{m}$), o pueden ser nanopartículas (v.g., tamaño medio de partícula comprendido en el intervalo de aproximadamente 1-100 nm).

20 En otra realización adicional, el corticosteroide puede estar presente en forma amorfa, por ejemplo en asociación con un agente estabilizador que limita la recristalización del fármaco, v.g. polivinilpirrolidona (PVP) (incluyendo homo- y copolímeros de polivinilpirrolidona y homopolímeros o
25 copolímeros de N-vinilpirrolidona); crospovidona; gomas; derivados de celulosa (incluyendo hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa, hidroxipropil-celulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetil-celulosa sódica, carboximetil-celulosa cálcica,
30 carboximetilcelulosa sódica y otros); dextrano; goma arábica; homo- y copolímeros de vinil-lactama, y mixturas de los

mismos, ciclodextrinas; gelatinas; ftalato de hipromelosa; azúcares, alcoholes polivalentes; polietilenglicol (PEG); poli(óxidos de etileno), derivados de polioxietileno; poli(alcohol vinílico); derivados de propilenglicol y
5 análogos, lauril-sulfato de sodio, agentes tensioactivos Tween®, polímeros Eudragit®, y combinaciones de los mismos.

El aglomerante formador de película puede comprender cualquier aglomerante adecuado utilizado en la granulación. Ejemplos no limitantes de aglomerantes formadores de película
10 adecuados incluyen aglomerantes solubles en agua, solubles en alcohol o solubles en acetona/agua, v.g. polivinilpirrolidona (PVP), almidón de maíz, poli(óxido de etileno), polietilenglicol, hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC), metilcelulosa, o hidroxipropilcelulosa (HPC). La cantidad de
15 aglomerante formador de película en los gránulos que contienen corticosteroide puede variar desde aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 10%, incluyendo aproximadamente 0,5%-1%, aproximadamente 0,5%-2%, aproximadamente 0,5%-5%, aproximadamente 0,5%-7%, aproximadamente 1%-2%,
20 aproximadamente 1%-5%, aproximadamente 1%-7%, aproximadamente 1%-10%, aproximadamente 2%-5%, aproximadamente 2%-7%, aproximadamente 2%-10%, aproximadamente 5%-7%, aproximadamente 5%-10%, y aproximadamente 7%-10%.

Los gránulos que contienen corticosteroide de la
25 presente invención pueden incluir también otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, cargas o diluyentes. Ejemplos no limitantes de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables para los gránulos que contienen corticosteroide incluyen, por ejemplo, manitol, lactosa,
30 celulosa microcristalina, sulfato de potasio, fosfato de calcio, almidón modificado, y mixturas de los mismos. La

cantidad de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables (v.g. cargas o diluyentes) en los gránulos que contienen corticosteroide puede variar desde aproximadamente 5%-80%, incluyendo aproximadamente 5%-70%, aproximadamente 5%-60%,

5 aproximadamente 5%-50%, aproximadamente 5%-40%,
aproximadamente 5%-30%, aproximadamente 5%-20%,
aproximadamente 5%-15%, aproximadamente 5%-10%,
aproximadamente 10%-70%, aproximadamente 10%-60%,
aproximadamente 10%-50%, aproximadamente 10%-40%,
10 aproximadamente 10%-30%, aproximadamente 10%-20%,
aproximadamente 10%-15%, aproximadamente 20%-70%,
aproximadamente 20%-60%, aproximadamente 20%-50%,
aproximadamente 20%-40%, aproximadamente 20%-30%,
aproximadamente 20%-25%, aproximadamente 30%-70%,
15 aproximadamente 30%-60%, aproximadamente 30%-50%,
aproximadamente 30%-40%, aproximadamente 30%-35%,
aproximadamente 40%-70%, aproximadamente 40%-60%,
aproximadamente 40%-50%, aproximadamente 40%-45%,
aproximadamente 50%-70%, aproximadamente 50%-60%,
20 aproximadamente 50%-55%, aproximadamente 60%-70%, o
aproximadamente 60%-65%.

En otra realización, los gránulos que contienen corticosteroide de la presente invención pueden encontrarse en forma de glóbulos estratificados con corticosteroide. Las
25 glóbulos estratificados con corticosteroide comprenden un núcleo, v.g. un glóbulo de azúcar farmacéuticamente aceptable, recubierto con una capa de corticosteroide. Tales glóbulos estratificados con corticosteroide se pueden preparar, por ejemplo, por disolución o suspensión de
30 corticosteroide en una solución aglomerante de polímero, que se pulveriza o aplica luego en forma de capa sobre partículas

inertes (v.g. esferas de azúcar o esferas de celulosa (Celphere®)). Aglomerantes polímeros adecuados incluyen cualquiera de los descritos en esta memoria, por ejemplo almidones, celulosas modificadas (v.g.,
5 hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica), ácido algínico, polivinilpirrolidona (povidona), y mixturas de los mismos. La cantidad de corticosteroide en la capa de corticosteroide y el espesor de la capa de corticosteroide pueden modificarse para proporcionar una dosis
10 terapéuticamente eficaz de corticosteroide. La capa que contiene corticosteroide comprende aproximadamente 90%-99% de corticosteroide, y aproximadamente 1% a aproximadamente 10% de aglomerante.

Los gránulos que contienen corticosteroide de la
15 presente invención pueden prepararse mediante cualquier método adecuado. Por ejemplo, los gránulos que contienen corticosteroide se pueden preparar por granulación de cristales de corticosteroide, uno o más desintegradores, y una o más cargas (v.g., alcohol-azúcar, sacárido y/o celulosa
20 microcristalina) en un granulador de cizallamiento alto o un granulador de lecho fluido utilizando una solución de uno o más aglomerantes polímeros, y secarse en un equipo de lecho fluidizado o en bandejas en un horno convencional para producir los gránulos que contienen corticosteroide.

25 Las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención pueden incluir gránulos que se dispersan rápidamente que comprenden un desintegrador y un alcohol-azúcar y/o un sacárido. Los gránulos que contienen desintegrador pueden incluir desintegradores o los
30 denominados super-desintegradores, v.g. crospovidona (PVP reticulada), almidón-glicolato de sodio, carboximetilcelulosa

sódica reticulada, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, y mixturas de los mismos. La cantidad de desintegrador en los gránulos que se dispersan rápidamente puede variar desde aproximadamente 1% a 10%, o aproximadamente 5%-10% del peso total de los gránulos que se dispersan rápidamente, incluyendo todos los intervalos y subintervalos comprendidos entre ellos.

Los alcoholes-azúcar son formas hidrogenadas de carbohidratos en las cuales el grupo carbonilo (es decir, aldehído o cetona) se ha reducido a un grupo hidroxilo primario o secundario. Ejemplos no limitantes de alcoholes-azúcar adecuados para los gránulos que se dispersan rápidamente de las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen v.g. arabitol, isomalta, eritritol, glicerol, lactitol, manitol, sorbitol, xilitol, maltitol, y mixturas de los mismos. El término "sacárido" es sinónimo del término "azúcares" e incluye monosacáridos tales como glucosa, fructosa, lactosa, y ribosa; y disacáridos tales como sacarosa, lactosa, maltosa, trehalosa y celobiosa. En una realización, ejemplos no limitantes de sacáridos adecuados para su uso en las composiciones de la presente invención incluyen v.g. lactosa, sacarosa, maltosa, y mixturas de los mismos. En otra realización, los gránulos que se dispersan rápidamente comprenden al menos un desintegrador en combinación con un alcohol-azúcar. En otra realización, los gránulos que se dispersan rápidamente comprenden al menos un desintegrador en combinación con un sacárido. En otra realización adicional, los gránulos que contienen desintegrador comprenden al menos un desintegrador en combinación con un alcohol-azúcar y un sacárido. La cantidad de alcohol-azúcar y/o sacárido en los gránulos que se

dispersan rápidamente varía desde aproximadamente 99%-90%, o aproximadamente 95%-90% del peso total de los gránulos que contienen desintegrador, incluyendo todos los intervalos y subintervalos comprendidos entre ellos. En una realización, el tamaño medio de partícula de un alcohol-azúcar y/o sacárido es 30 μm o menos, por ejemplo aproximadamente 1-30 μm , aproximadamente 5-30 μm , aproximadamente 5-25 μm , aproximadamente 5-20 μm , aproximadamente 5-15 μm , aproximadamente 5-10 μm , aproximadamente 10-30 μm , aproximadamente 10-25 μm , aproximadamente 10-20 μm , aproximadamente 10-15 μm , aproximadamente 15-30 μm , aproximadamente 15-25 μm , aproximadamente 15-20 μm , aproximadamente 20-30 μm , aproximadamente 20-25 μm , o aproximadamente 25-30 μm .

Las partículas que contienen corticosteroide (v.g., cristales, gránulos o glóbulos estratificados con fármaco) de las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención pueden estar recubiertas también con una capa de enmascaramiento del sabor para mejorar la palatabilidad de la composición. El sabor de las partículas que contienen corticosteroide puede estar enmascarado por recubrimiento de las partículas que contienen corticosteroide (v.g., cristales, gránulos, o glóbulos estratificados con fármaco) con un polímero insoluble en agua. Ejemplos no limitantes de polímeros insolubles en agua adecuados para la capa de enmascaramiento del sabor incluyen etilcelulosa, poli(acetato de vinilo) (PVA), acetato de celulosa (CA), acetato-butirato de celulosa (CAB), copolímeros de metacrilato, tales como los disponibles bajo el nombre comercial "EUDRAGIT" (v.g., tipo RL, RS, y NE30D), y combinaciones de los mismos.

En una realización, el polímero insoluble en agua es etilcelulosa que tiene una viscosidad de aproximadamente 90-110 cps cuando se testa en un viscosímetro Ubbelohde como una solución al 5% en peso de tolueno/etanol 80/20 a 25 °C.

5 En una realización, las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención comprenden aproximadamente 25-35% de cristales de corticosteroide, microencapsulados con una capa de enmascaramiento del sabor que comprende un polímero insoluble en agua (v.g., etilcelulosa);
10 aproximadamente 60-70% de gránulos que se dispersan rápidamente (v.g., que comprenden crospovidona y manitol); aproximadamente 5% de desintegrador adicional (v.g., crospovidona); aproximadamente 1% de uno o más saborizantes, y aproximadamente 0,5%-1% de un edulcorante (v.g.,
15 sucralosa).

El método de producción de los glóbulos estratificados con fármaco en una realización de la invención comprende disolución o suspensión del corticosteroide en una solución de aglomerante polímero y estratificación sobre partículas
20 inertes (mallas de 50-100 o 150-300 µm de diámetro) tales como esferas de azúcar o esferas de celulosa (v.g., Celphere® CP-203) utilizando un aplicador de capa en lecho fluido equipado con una inserción Wurster de pulverización por el fondo. El sabor de estos glóbulos recubiertos de
25 corticosteroide puede enmascararse por recubrimiento en lecho fluido o por coacervación en disolvente como se describe en esta memoria.

En otra realización, las composiciones de la presente invención pueden comprender partículas de corticosteroide
30 (v.g., cristales), recubiertas con una capa de enmascaramiento del sabor. La capa de enmascaramiento del

sabor (como se describe en esta memoria) puede aplicarse a las partículas de corticosteroide por cualquier método adecuado, v.g. por métodos de coacervación o recubrimiento en lecho fluidizado. Alternativamente, las composiciones de la presente invención pueden comprender un corticosteroide complejoado con una ciclodextrina.

En una realización, el método de preparación de las composiciones de la presente invención incluye un paso de enmascaramiento del sabor. Las partículas que contienen corticosteroide con sabor enmascarado de las composiciones de la presente invención (v.g., cristales de corticosteroide, microgránulos que contienen corticosteroide o glóbulos estratificados con fármaco) de la presente invención pueden prepararse por diversos métodos, que incluyen coacervación en disolvente con un polímero insoluble en agua tal como etilcelulosa. El polímero insoluble en agua (v.g., etilcelulosa), un inductor de fase (v.g. polietileno), y el corticosteroide se cargan en un depósito de coacervación que contiene ciclohexano. La mixtura contenida en el depósito se calienta a aproximadamente 80 °C para disolver la etilcelulosa, y se enfría luego lentamente en condiciones controladas causando con ello la microencapsulación con inducción de fase de las partículas de corticosteroide por la etilcelulosa. La microencapsulación o coacervación hace referencia al proceso de aplicación de una membrana por separación de fase para impartir propiedades de enmascaramiento del sabor (o liberación sostenida). Después de alcanzar la temperatura ambiente, la suspensión de partículas de corticosteroide microencapsuladas se filtra, se lava con ciclohexano nuevo y se seca para reducir los niveles residuales de disolvente a límites aceptables (v.g., <4.000

ppm), en una realización <1.000 ppm. El peso de recubrimiento de las partículas de corticosteroide microencapsuladas puede variar desde aproximadamente 5% a aproximadamente 30%, incluyendo aproximadamente 10%, 15%, 20%, y 25%, incluyendo
5 todos los intervalos y subintervalos comprendidos entre ellos. Ejemplos de un proceso de coacervación de este tipo se describen en las patentes de EE.UU. Núms. 5.252.337, 5.639.475, 6.139.865 y 6.495.160.

Alternativamente, la solución de coacervación puede
10 contener una mixtura del polímero insoluble en agua (v.g., etilcelulosa) y un formador de poros insoluble en agua o gastrosoluble (v.g., carbonato de calcio). La ratio de polímero insoluble en agua a formador de poros puede variar desde aproximadamente 50/50 a 95/5, incluyendo
15 aproximadamente 55/45, aproximadamente 60/40, aproximadamente 65/35, aproximadamente 70/30, aproximadamente 75/25, aproximadamente 80/20, aproximadamente 85/15, y aproximadamente 90/10, incluyendo todos los intervalos y subintervalos comprendidos entre ellos. El peso de
20 recubrimiento de las partículas de corticosteroide microencapsuladas puede variar desde aproximadamente 5% a aproximadamente 30%, incluyendo aproximadamente 10%, 15%, 20%, y 25%, incluyendo todos los intervalos y subintervalos comprendidos entre ellos. En una realización, el paso de
25 coacervación comprende suspender las partículas que contienen el fármaco en una solución de etilcelulosa insoluble en agua a 80 °C en el depósito de coacervación. Durante el ciclo de enfriamiento, el formador de poros micronizado se introduce en el depósito a una temperatura de aproximadamente 58 °C,
30 mientras se agita constantemente la suspensión para distribuir de modo uniforme el formador de poros en la

membrana de las microcápsulas, en la fase de formación/endurecimiento. Ejemplos de un proceso de coacervación de este tipo se describen en la Publicación de Patente de EE.UU. No. US 2006/0105038.

5 En una realización, la composición farmacéutica sólida de la presente invención se encuentra en forma de una tableta que se desintegra oralmente (ODT). En una realización de este tipo, la ODT comprende partículas de fármaco y gránulos que se dispersan rápidamente, en donde las partículas de fármaco
10 comprenden el corticosteroide, y los gránulos que se dispersan rápidamente comprenden un desintegrador y un alcohol-azúcar y/o sacárido. Las partículas de fármaco pueden comprender, por ejemplo, cristales de corticosteroide con o sin recubrimiento, glóbulos estratificados con
15 corticosteroide o granulados de corticosteroide con uno o más componentes adicionales. En ciertas realizaciones, la ODT se encuentra en forma de una pastilla o película (por ejemplo las descritas en los documentos US 6.534.549, US 7.125.564, etc.).

20 En una realización de la presente invención, la composición sólida comprende una matriz liofilizada, en donde la matriz liofilizada comprende corticosteroide y un excipiente. Excipientes adecuados incluyen manitol, xilitol, sorbitol, maltol, maltitol, lactosa, sacarosa, maltosa, y
25 combinaciones de los mismos.

La cantidad de gránulos que contienen corticosteroide en las composiciones sólidas de la presente invención puede variar desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 50%, incluyendo aproximadamente 5%, aproximadamente 10%,
30 aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%,

aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, y aproximadamente 50%, incluyendo todos los valores, intervalos y subintervalos comprendidos entre ellos. En una realización, la composición de la presente invención es una ODT que comprende
5 aproximadamente 30% en peso de gránulos que contienen corticosteroide.

Una realización de un método para la producción de formulaciones ODT de corticosteroide con sabor agradable de la presente invención, que comprende micropartículas de
10 corticosteroide con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 100-400 μm , comprende (i) preparar núcleos que contienen fármaco que tienen cristales de corticosteroide con un tamaño medio de partícula deseado, v.g., como microgránulos, partículas de corticosteroide (v.g.,
15 cristales), o como glóbulos estratificados con fármaco, (ii) preparar gránulos que comprenden un desintegrador, un alcohol-azúcar y/o un sacárido, y (iii) comprimir una mezcla que comprende las micropartículas de corticosteroide y los gránulos desintegradores, opcionalmente con uno o más
20 saborizantes, edulcorantes, otros desintegradores, colorantes y/o adyuvantes de compresión farmacéuticamente aceptables tales como celulosa microcristalina en cantidades suficientes en forma de ODT utilizando una prensa de tabletas, tal como una prensa rotativa de tabletas equipada con un sistema de
25 lubricación externo para lubricar los troqueles y matrices antes de la compresión. Estas tabletas ODT se desintegran rápidamente en la boca por exposición a la saliva en una suspensión suave fácil de tragar sin sabor residual arenoso alguno.

30 En otra realización, el método para preparar las formulaciones ODT de la presente invención que comprenden

micropartículas de corticosteroide con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 100-400 μm puede incluir también un proceso unitario para enmascaramiento del sabor de las partículas que contienen corticosteroide (v.g., cristales de corticosteroide, gránulos que contienen corticosteroide o glóbulos estratificados con fármaco) por coacervación o recubrimiento en lecho fluido antes de la mezcla y compresión en tabletas ODT. Por ejemplo, el material cristalino de corticosteroide con un intervalo de tamaño medio de partícula de aproximadamente 1-200 μm , de modo más particular aproximadamente 50-150 μm puede recubrirse con una capa de enmascaramiento del sabor por recubrimiento en lecho fluido o por coacervación en disolvente de acuerdo con otros aspectos de la invención. El sabor del material cristalino de corticosteroide con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 5-50 μm puede estar enmascarado también por coacervación en disolvente como se describe en esta memoria.

En otra realización, las composiciones de la presente invención pueden ser tabletas que se desintegran oralmente preparadas por mixtura de microgránulos de corticosteroide o micropartículas de corticosteroide con sabor enmascarado, uno o más agentes saborizantes, un edulcorante, microgránulos que se dispersan rápidamente, celulosa microcristalina, y un desintegrador adicional, y compresión de esta mixtura en tabletas que se desintegran rápidamente. Las tabletas que se desintegran oralmente formadas de este modo se desintegran rápidamente por contacto con la saliva en la cavidad bucal, tienen un sabor agradable (sensación cremosa satisfactoria en la boca) y proporcionan una liberación rápida y sustancialmente completa de la dosis en el estómago.

En otra realización adicional, las composiciones de la presente invención pueden ser tabletas que se desintegran oralmente formadas por compresión de una composición que comprende partículas que contienen corticosteroide, gránulos
5 que se dispersan rápidamente, y opcionalmente agentes saborizantes, edulcorantes, y otros excipientes farmacéuticamente aceptables en una prensa de tabletas equipada con un sistema de lubricación externa para pre-lubricar las matrices y los troqueles, proporcionando con
10 ello una formulación de tabletas que por lo demás está exenta de lubricante. Las tabletas que se desintegran oralmente así producidas exhiben típicamente suficiente dureza y friabilidad suficientemente baja para ser adecuadas para el empaquetamiento en frascos de HDPE y envases burbuja con
15 respaldo de película o papel de desprendimiento de apertura por presión utilizando un equipo convencional para el almacenamiento, transporte y distribución comercial.

En otra realización, un método de fabricación de tabletas que se desintegran oralmente de la presente
20 invención comprende los pasos siguientes: (a) preparar microgránulos que contienen corticosteroide por granulación de material corticosteroide cristalino que tiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 5-50 μm y uno o más diluyentes/cargas tales como lactosa, manitol, celulosa
25 microcristalina y mixturas de los mismos, con un aglomerante polímero en un granulador de cizallamiento alto o un aplicador de capa en lecho fluido; (b) granular uno o más alcoholes-azúcar y/o sacáridos, cada uno de los cuales tiene un diámetro medio de partícula no mayor de aproximadamente 30
30 μm , con un desintegrador tal como crospovidona, utilizando agua o una mixtura alcohol-agua en un granulador

convencional, y secar el granulado en un equipo de lecho fluido o un horno convencional para producir microgránulos que se dispersan rápidamente con un tamaño medio de partícula no mayor de aproximadamente 400 μm , como se describe en la

5 Publicación de Patente de los Estados Unidos No. US 20050232988; presentada el 19 de abril de 2004; (c) mezclar los microgránulos de corticosteroide del paso (a) con uno o más agentes saborizantes, un edulcorante, celulosa microcristalina, desintegrador adicional, y los microgránulos

10 que se dispersan rápidamente del paso (b); y (d) comprimir la mezcla del paso (c) en tabletas utilizando v.g. una prensa de tabletas rotativa convencional equipada con un sistema externo de lubricación para pre-lubricar las matrices y los troqueles.

15 En otra realización, un método de fabricación de tabletas que se desintegran oralmente de la presente invención comprende los pasos siguientes: a) preparar una partícula de núcleo que contiene fármaco (v.g., cristales de corticosteroide, glóbulos estratificados con fármaco, o

20 microgránulos que contienen corticosteroide) por granulación del fármaco y opcionalmente uno o más diluyentes/cargas tales como lactosa, manitol, celulosa microcristalina y mixturas de los mismos con un aglomerante polímero en un granulador de cizallamiento alto o un aplicador de capa en lecho fluido, o

25 estratificar fármaco sobre una partícula inerte (esfera de azúcar o esfera de celulosa de mallas 60-100, v.g., Celphere® CP-203) a partir de una solución/suspensión que comprende un aglomerante polímero y el fármaco en un aplicador de capa en lecho fluido, y aplicar opcionalmente una capa de sellado

30 (v.g., Opadry® Clear); b) enmascarar el sabor de las partículas de núcleo por microencapsulación, v.g., por

coacervación en disolvente o recubrimiento en lecho fluido con un polímero insoluble en agua tal como etilcelulosa, o con una mixtura de un polímero funcional insoluble en agua y un formador de poros soluble en agua/gastrosoluble (v.g., etilcelulosa y cloruro de sodio o carbonato de calcio en una ratio que varía desde aproximadamente 50/50 a 95/5) para producir micropartículas de sabor agradable con una distribución de tamaños de partícula deseada (v.g., un tamaño medio de partícula no mayor de aproximadamente 400 μm , o un tamaño medio de partícula no mayor de aproximadamente 300 μm); c) granular uno o más alcoholes-azúcar y/o sacáridos, cada uno de los cuales tiene un diámetro medio de partícula no mayor de aproximadamente 30 μm , con un desintegrador tal como crospovidona, como se describe en esta memoria; d) mezclar las micropartículas de sabor enmascarado del paso (b) con uno o más agentes saborizantes, un edulcorante, celulosa microcristalina, desintegrador adicional y microgránulos que se dispersan rápidamente del paso (c); y e) comprimir la mezcla del paso (d) en tabletas utilizando v.g., una prensa de tabletas rotativa convencional equipada con un sistema externo de lubricación para pre-lubricar las matrices y los troqueles.

EJEMPLO 1

Microgránulos de Propionato de Fluticasona A: Manitol 25 (91,2% p/p) y Crospovidona XL-10 (4,8% p/p) en una ratio de 95/5 se someten individualmente a molienda conjunta haciendo pasar la mixtura a través de un aparato de molienda Comil® equipado con separadores de 0,225" (5,72 mm), a una velocidad de aproximadamente 1400-1500 rpm. Los materiales cristalinos manitol, crospovidona, y propionato de fluticasona (4% p/p) se mezclan durante aproximadamente 3-5 minutos para mezclar

los ingredientes. Un aparato de lecho fluido Glatt GPCG-3 equipado con una cámara de granulación con pulverización por arriba y un bol de granulación se carga con la pre-mezcla de manitol, crospovidona y propionato de fluticasona (tamaño de lote: 1500 g) y se granula por pulverización de agua purificada (tobera: punta de 1,2 mm) a una presión de atomización de aproximadamente 1,25 bar y con una tasa de pulverización de 30-50 ml/min y una temperatura de salida de >70°C y a una temperatura del producto de >33°C. La masa húmeda se seca hasta que el nivel de humedad (la pérdida porcentual por secado) es menor de aproximadamente 1%.

Compresión en Tabletas: Una prensa de producción de tabletas Hata equipada con un sistema de transferencia a vacío, despolvado de las tabletas, un detector de metales, y un sistema Matsui Ex-Lube se ajustaron de acuerdo con procedimientos operativos estándar. Se utilizó estearato de magnesio como adyuvante de procesamiento, es decir, para lubricar externamente las superficies de troqueles y matrices, y estaba presente por tanto sólo en cantidades traza en las tabletas. El intervalo de peso para las tabletas era típicamente $\pm 5\%$ del peso diana de la tableta. El sistema Ex-Lube se puso en marcha para asegurar que el lubricante se pulverizaba adecuadamente cuando se hacía funcionar la prensa de tabletas. Los parámetros de la compresión en tabletas, tales como altura de llenado (mm), posición de pre-compresión (mm o kN) y posición principal de compresión (mm o kN) se ajustaron en la prensa a fin de producir tabletas de 4 mg que cumplieran las especificaciones ilustrativas enumeradas a continuación:

TABLA: Parámetros de las Tabletas

Parámetro	Objetivo	Intervalo
Peso (mg)	100	95-105
Espesor (mm)	2,4	2,0-2,8
Dureza (N)	28	8-48
Friabilidad	NMT 0,6%	1,0%
Peso de 10 tabletas (g)	1,0 g	0,96-1,04

Después del ajuste correcto, la prensa se puso en marcha en 'Modo Automático' hasta finalizar la operación. Durante la operación, las tabletas se muestrearon periódicamente para asegurar que las tabletas producidas cumplirían las especificaciones arriba indicadas.

Las tabletas se testan conforme al Test de Desintegración USP <701> y se desintegran en un plazo de aproximadamente 60 segundos o menos.

10 EJEMPLO 2

Se prepara un líquido mezclando 89,8% de etanol al 95%, 5% en peso de etilcelulosa, 0,2% en peso de ácido oleico y 5% de propionato de fluticasona. Después de untarlo ligeramente sobre una superficie mucosal, se forma una película que se adhiere fácilmente a la piel o los tejidos mucosales.

Se prepara un gel a base de alcohol etílico mezclando los componentes siguientes: 67% en peso de alcohol etílico al 95%; 8% en peso de etilcelulosa; 2% en peso de hidroxipropilcelulosa; 2% en peso de poli(ácido acrílico); 14% en peso de mentol; 5% en peso de agua USP; y 2% en peso de propionato de fluticasona. Se forma un gel suave, ligeramente opaco y adherente.

La película resultante de la aplicación de este gel a una superficie mucosal se adhiere a la superficie y requiere esfuerzo mecánico para su desprendimiento.

Se apreciará que, aunque se han descrito realizaciones específicas de la invención en esta memoria para propósitos de ilustración, pueden hacerse diversas modificaciones sin desviarse del espíritu y alcance de la invención. De acuerdo
5 con ello, la invención está limitada únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente
10 descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida que comprende menos de o igual a 20 mg de un corticosteroide, en donde la composición no tiene actividad significativa sistémica de glucocorticoide o mineralocorticoide después de administración oral, en donde la composición farmacéutica sólida se desintegra dentro de 60 segundos en fluido simulado de saliva cuando se testa utilizando el Test de Desintegración USP <701>.
2. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 1, en donde dicha composición farmacéutica sólida se desintegra dentro de 30 segundos.
3. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 1, en donde dicho corticosteroide se selecciona del grupo constituido por budesonida, fluticasona, flunisolida, ciclesonida, mometasona, beclometasona, y sales, solvatos y ésteres de los mismos.
4. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un agente adhesivo.
5. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 4, en donde el agente adhesivo se selecciona del grupo constituido por complejo sacarosa-sulfato de aluminio, quitosano y derivados del mismo, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, poliacrilatos reticulados o no reticulados, poliacrilatos reticulados, poliacrilatos ácidos reticulados o no reticulados, homopolímeros o copolímeros de poli(ácido acrílico), copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, copolímero ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímeros acrilato de alquilo/metacrilato de alquilo, copolímeros de metacrilato de amonio, homopolímeros o

copolímeros Carbomer, gomas hidrófilas de polisacáridos, maltodextrinas, geles de gomas de alginato reticuladas, polímeros vinílicos policarboxilados, pectinas, gomas de xantano, ácido algínico, ácidos algínicos modificados, y
5 combinaciones de los mismos.

6. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un desintegrador seleccionado del grupo constituido por crospovidona, almidón-glicolato de sodio, carboximetil-celulosa reticulada, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, manitol, xilitol, sorbitol, maltol, maltitol, lactosa, sacarosa, maltosa, y
10 combinaciones de los mismos.

7. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un excipiente seleccionado del grupo constituido por manitol, xilitol, sorbitol, maltol, maltitol, lactosa, sacarosa, maltosa, ciclodextrina, y
15 combinaciones de los mismos.

8. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 1, que está sustancialmente exenta de lubricante.

20 9. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente al menos un agente antifúngico.

10. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 9, en donde el agente antifúngico se selecciona del grupo
25 constituido por antifúngicos inhibidores mitóticos, antifúngicos análogos de pirimidina, antifúngicos poliénicos, antifúngicos de bencimidazol, antifúngicos de imidazol, antifúngicos poliénicos, antifúngicos de triazol, antifúngicos de tiazol, antifúngicos de alilamina, antifúngicos de equinocandina, y antifúngicos no
30 clasificados.

11. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 10, en donde el agente antifúngico se selecciona del grupo constituido por anidulafungina, caspofungina, clotrimazol, fluconazol, itraconazol, micafungina, nistatina, posaconazol, y voriconazol.

12. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente al menos un agente antiviral.

13. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 12, en donde el agente antiviral se selecciona del grupo constituido por interferones, inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos y nucleotídicos, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos, inhibidores de proteasas, inhibidores de integrasas, inhibidores de fusión, inhibidores de maduración, análogos de puridina, análogos de pirimidina, y fármacos antivirales no clasificados.

14. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 12, en donde el agente antiviral se selecciona del grupo constituido por aciclovir, brivudina, doconasol, famciclovir, ganciclovir, idoxuridina, penciclovir, trifluridina, tromantadina, valaciclovir, y valganciclovir.

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica se encuentra en la forma de una tableta que se desintegra oralmente (ODT).

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, en donde la ODT comprende partículas de fármaco y gránulos que se dispersan rápidamente, en donde las partículas de fármaco comprenden el corticosteroide, y los gránulos que se dispersan rápidamente comprenden un desintegrador y un alcohol-azúcar y/o sacárido.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, en donde las partículas de fármaco tienen un tamaño medio de

partícula menor de aproximadamente 400 μm , los gránulos que se dispersan rápidamente tienen un tamaño medio de partícula menor de aproximadamente 300 μm , y el desintegrador y el alcohol-azúcar y/o sacárido tienen un tamaño medio de partícula menor de aproximadamente 30 μm .

18. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, en donde las partículas de fármaco tienen un tamaño medio de partícula menor de aproximadamente 4 μm , los gránulos que se dispersan rápidamente tienen un tamaño de partícula menor de aproximadamente 300 μm , y el desintegrador y el alcohol-azúcar y/o sacárido tienen un tamaño medio de partícula menor de aproximadamente 30 μm .

19. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, en donde el corticosteroide está dispuesto en la superficie de un excipiente, los gránulos que se dispersan rápidamente tienen un tamaño medio de partícula menor de aproximadamente 300 μm , y el desintegrador y el alcohol-azúcar y/o sacárido tienen un tamaño medio de partícula menor de aproximadamente 30 μm .

20. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en donde el agente adhesivo y el corticosteroide están asociados íntimamente.

21. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, en donde dicho corticosteroide está rodeado o encapsulado por el agente adhesivo.

22. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, en donde el corticosteroide está dispuesto en la superficie de dicho agente adhesivo.

23. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, en donde la ODT comprende una matriz liofilizada, en donde la

matriz liofilizada comprende el corticosteroide en combinación con al menos un excipiente.

24. La composición farmacéutica de la reivindicación 23, en donde el excipiente se selecciona del grupo constituido por
5 manitol, xilitol, sorbitol, maltol, maltitol, lactosa, sacarosa, maltosa, y combinaciones de los mismos.

25. La composición farmacéutica de la reivindicación 23, en donde la ODT se encuentra en la forma de una oblea o película.

10 26. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, en donde la ODT se encuentra en la forma de una oblea o película.

27. Una tableta que se desintegra oralmente que comprende menos de o igual a 20 mg de un corticosteroide seleccionado
15 del grupo constituido por fluticasona, budesonida, mometasona, y sales, solvatos y ésteres de los mismos, en donde la tableta que se desintegra oralmente se desintegra dentro de 60 segundos en fluido simulado de saliva cuando se testa utilizando el Test de Desintegración USP <701>.

20 28. La tableta que se desintegra oralmente de la reivindicación 27, en donde la tableta que se desintegra oralmente comprende aproximadamente 0,05-0,3 mg de fluticasona.

29. Un método para el tratamiento de una afección
25 inflamatoria del tracto gastrointestinal, que comprende administrar a un individuo que se encuentra en necesidad de ello una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1.

30. El método de la reivindicación 29, en donde dicha
30 inflamación del tracto gastrointestinal comprende inflamación del esófago.

31. El método de la reivindicación 29, en donde dicha afección es esofagitis eosinofílica.

32. El método de la reivindicación 29, en donde dicha inflamación comprende inflamación de la glotis, la epiglotis,
5 las amígdalas o la orofaringe.

33. El método de la reivindicación 29, en donde dicha afección es faringitis viral o bacteriana.

34. El método de la reivindicación 29, en donde dicha afección es una enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD),
10 enfermedad de reflujo no erosiva (NERD) o esofagitis erosiva.

35. Una composición farmacéutica líquida sustancialmente no acuosa que comprende un corticosteroide y un líquido farmacéuticamente aceptable.

36. La composición farmacéutica líquida de la reivindicación
15 35, en donde el líquido se selecciona del grupo constituido por alcoholes, aceites, glicoles, glicol-éteres, pirrolidonas, polietilenglicoles, N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, glicerol, tetraglicol, glicerol-formal, Solketal, acetato de etilo, lactato de etilo, butirato de
20 etilo, malonato de dibutilo, citrato de tributilo, acetilcitrato de tri-n-hexilo, succinato de dietilo, glutarato de dietilo, malonato de dietilo, citrato de trietilo, triacetina, tributirina, carbonato de dietilo, carbonato de propileno, acetona, metil-etil-cetona, dimetil-
25 sulfóxido, dimetil-sulfona, tetrahidrofurano, caprolactama, N,N-dietil-m-toluamida, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona

farmacéuticamente aceptables, y combinaciones de los mismos.

37. La composición farmacéutica líquida de la reivindicación
30 36, en donde el líquido se selecciona del grupo constituido por alcoholes; aceites; glicoles; glicol-éteres;

pirrolidonas; polietilenglicoles, glicerol y combinaciones de los mismos.

38. La composición farmacéutica líquida de la reivindicación 37, en donde el líquido se selecciona del grupo constituido
5 por etanol, glicerol, propilenglicol, glicéridos, polietilenglicol con un peso molecular entre aproximadamente 200 y 600, y combinaciones de los mismos.

39. La composición farmacéutica líquida de la reivindicación 35, que comprende adicionalmente un agente de cambio de fase
10 disuelto o suspendido en dicho líquido, en donde después de la administración a un paciente, dicha composición sufre un cambio en las propiedades físicas de la composición al entrar en contacto con el tracto gastrointestinal de dicho paciente, por lo cual el contacto del corticosteroide con el tracto
15 gastrointestinal del paciente se incrementa y/o se prolonga.

40. La composición farmacéutica líquida de la reivindicación 39, en donde después de la administración a un paciente, dicha composición precipita sobre la mucosa del tracto gastrointestinal del paciente, por lo cual la deposición del
20 corticosteroide sobre la mucosa del tracto gastrointestinal se incrementa y/o se prolonga.

41. La composición farmacéutica líquida de la reivindicación 39, en donde después de la administración a un paciente, dicha composición forma un gel por contacto con la mucosa del
25 tracto gastrointestinal del paciente, por lo cual la deposición del corticosteroide sobre la mucosa del tracto gastrointestinal se incrementa y/o se prolonga.

42. La composición farmacéutica líquida de la reivindicación 35, en donde después de la administración a un paciente,
30 dicha composición aumenta de viscosidad al entrar en contacto con la mucosa del tracto gastrointestinal del paciente, por

lo cual el tiempo de residencia del corticosteroide sobre la mucosa del tracto gastrointestinal se prolonga.

43. La composición farmacéutica líquida de la reivindicación 39, en donde dicho agente de cambio de fase es un polímero poco soluble en agua.

44. La composición farmacéutica líquida de la reivindicación 39, en donde dicho agente de cambio de fase es un polímero termosensible cuya viscosidad en agua cambia en el intervalo de aproximadamente 15-40 °C.

45. La composición farmacéutica líquida de la reivindicación 39, en donde dicho agente de cambio de fase aumenta en viscosidad al entrar en contacto con los fluidos de la orofaringe.

46. La composición farmacéutica líquida de la reivindicación 39, en donde el agente de cambio de fase es un polímero seleccionado del grupo constituido por poli(N-isopropilacrilamida), poli(etilenglicol-(DL-ácido láctico-co-ácido glicólico)-etilenglicol) y mixturas de los mismos.

47. La composición farmacéutica de la reivindicación 35, en donde dicho corticosteroide se selecciona del grupo constituido por budesonida, fluticasona, flunisolida, ciclesonida, mometasona, tixocortol, beclometasona, y sales, solvatos y ésteres de los mismos.

48. La composición farmacéutica de la reivindicación 41, en donde dicho líquido es miscible con el agua y dicho agente de cambio de fase es un polímero biogelificante que tiene una solubilidad baja en agua.

49. La composición farmacéutica de la reivindicación 48, en donde dicho disolvente miscible con el agua se selecciona del grupo constituido por etanol, alcohol isopropílico, N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, glicerol, propilenglicol,

polietilenglicol, tetraglicol, glicerol-formal, Solketal, acetato de etilo, lactato de etilo, carbonato de dietilo, carbonato de propileno, acetona, metil-etil-cetona, dimetil-sulfóxido, dimetil-sulfona, tetrahidrofurano, y combinaciones
5 de los mismos.

50. La composición farmacéutica de la reivindicación 48, en donde dicho polímero biogelificante se selecciona del grupo constituido por polilactidas, poliglicolidas, policaprolactonas, polidioxanonas, policarbonatos,
10 polihidroxibutiratos, poli(oxalatos de alquilenos), polianhídridos, poliamidas, poliesteramidas, poliuretanos, poliacetales, policetales, poliortocarbonatos, polifosfacenos, polihidroxi-valeratos, poli(alquilensuccinatos), poli(ácido málico), poli(aminoácidos), quitina, quitosano,
15 poliortoésteres, derivados de celulosa, ésteres de celulosa, polímeros de ácido metacrílico y metacrilato, y copolímeros, terpolímeros y mixturas de los mismos.

51. La composición farmacéutica de la reivindicación 51, en donde dicho polímero biogelificante es etilcelulosa.

20 52. La composición farmacéutica la reivindicación 45, en donde dicho aumento de viscosidad es al menos 50%.

53. La composición farmacéutica de la reivindicación 45, en donde dicho aumento de viscosidad es al menos 100%.

54. La composición farmacéutica de la reivindicación 45, en
25 donde dicho aumento de viscosidad es al menos 200%.

RESUMEN

Se describen composiciones de corticosteroides administradas oralmente y métodos para el tratamiento de una
5 afección asociada con la inflamación del tracto gastrointestinal en un individuo, que comprenden administrar a un individuo dicha composición de corticosteroide administrada oralmente.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0033318

Bogotá D.C., Abril 03 de 2012 - 15:25:43

RECIBIDO DE : GOMEZ PINZON ASEMARCAS S.A. NI 830.121.797

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	192003070	03/04/2012	2.975.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-056405- -00000-0000

Fecha: 2012-04-04 09:46:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 3 de 2012 - 15:25:44

59

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0033319

Bogotá D.C., Abril 03 de 2012 - 15:25:43

RECIBIDO DE : GOMEZ PINZON ASEMARCAS S.A. NI 830.121.797

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	192003070	03/04/2012	2.975.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
44	50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	1.320.000.00
					\$1.320.000.00

SON: **UN MILL&OACUTE;N TRESCIENTOS VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-056405- -00000-0000
Fecha: 2012-04-04 09:46:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

66



No. 12-056405- -00000-0000

Fecha: 2012-04-04 09:46:34 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐