

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10

1) SOLICITUD DE:

☐ Corrección de error material

☒ Modificación a una solicitud

2) SOLICITANTE

Nombre: ALFA
WASSERMANN S.P.A.

Dirección: Contrada S.
Emidio, I-85020 Alanno, (PE),
Italia

Nacionalidad o domicilio:
Alanno, (PE), Italia

Lugar de constitución: Italia

Teléfono:

Fax:

E. Mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT: ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

NÚMERO _____

3) REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: DILIA MARÍA
RODRÍGUEZ D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 N°. 86-
53 Piso 6 Bogotá D.C.

Teléfono: 6181088 Fax:
6350824

E. Mail:
info@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT: ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

NÚMERO: 41.654.882
TP: 20824 CSJ

4) NUMERO DE EXPEDIENTE: 06023325 ✓

5) DESCRIPCIÓN DE LA CORRECCIÓN O MODIFICACIÓN SOLICITADA:

Se modifica las páginas 30 a 32

6) Comprobante de pago No. 06-18,150 Fecha: Marzo 7, 2006

7) Anexos:

☒ Comprobante de la tasa

☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Certificado de Existencia y Representación legal, cuando el solicitante sea persona Jurídica

8)

Nombre: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

Firma:

C.C.: 41.654.882 TP: 20824 CSJ

transfiere en un tubo heparinizado y se centrifuga; el plasma se divide en 500 μ l de dos alícuotas y se congela a -20°C .

La rifaximina contenida en el plasma se analiza por medio del método LC-MS/MS validado y se calculan los siguientes parámetros de acuerdo a un análisis no compartimental estándar:

$C_{\text{máx}}$ = concentración de plasma máxima de rifaximina observada en el plasma;

$T_{\text{máx}}$ = tiempo en el cual se logra la $C_{\text{máx}}$;

AUC = área bajo de la curva de concentración-tiempo calculada a través de la regla trapezoidal lineal.

Los resultados se muestra en el siguiente cuadro 1 y claramente muestran como la rifaximina γ es mucho más absorbida, más de 10^2 veces, con respecto a la rifaximina α y rifaximina β que prácticamente no se absorbe.

15

EJEMPLO 12

Tasa de disolución intrínseca

Una muestra de 100 mg de cada polimorfo de rifaximina se somete a la prueba de disolución intrínseca que se realiza como se describe en la monografía 1087 en las páginas 2512-2513 de la USP (Pharmacopoeia de E.U.A.) 27.

20

100 miligramos de un poliformo de rifaximina se colocan en un troquel y se comprimen durante un minuto bajo una presión de 5000 kg por medio de un punzón en una prensa hidráulica.

5 Se forma una pella compactada en el troquel con una cara sencilla de área definida expuesta en la parte inferior del troquel de manera que 50% a 75% de la pella compactada se puede disolver en un medio de disolución apropiado.

El portador que contiene el troquel se monta en un dispositivo de agitación de laboratorio, se sumerge en un recipiente de vidrio que contiene
10 un medio de disolución y gira a una velocidad de rotación de 100 rpm por medio del dispositivo de agitación, mientras se mantiene la temperatura del medio de disolución a $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. El medio de disolución contenido en el recipiente de vidrio que consta de 1000 ml de regulador de pH de fosfato acuoso 0.1 M pH 7.4 que contiene 4.5 g de lauril sulfato de sodio y se
15 mantiene a $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ durante toda la duración de la prueba.

Las muestras de 2 ml de solución se toman después de 15, 30, 45 y 60 minutos de iniciar el procedimiento de disolución y se analizan por HPLC para saber la cantidad de rifaximina disuelta.

La muestra que contiene rifaximina α muestra sistemáticamente
20 la desintegración de la pella compactada dentro de 10 minutos observándose dicho fenómeno también en concentraciones inferiores (0.1% y 0.3%) de lauril sulfato de sodio y aún en ausencia de dicho agente tensioactivo, de manera que el valor de su disolución intrínseca no se puede calcular.

508

La disolución intrínseca de rifaximina γ es de cerca de diez veces la disolución de rifaximina β en todo momento, como se puede inferir por los resultados experimentales mostrados en el siguiente cuadro 2.

5

CUADRO 2

Disolución intrínseca en regulador de pH de fosfato acuoso 0.1 M pH 7.4
con lauril sulfato de sodio al 0.45%

10

Tiempo (min)	Rifaximina disuelta (mg/cm ²)	
	Polimorfo β	Polimorfo γ
15	0.28	2.48
30	0.50	4.52
45	0.72	6.44
60	0.94	9.04
Tasa de disolución intrínseca (mg/min/cm ²)	0.0147	0.1444

15