

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-184708- -00000-0000

Fecha: 2012-10-18 16:55:32
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 47 48

Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
COMPOSICION A BASE DE FEXOFEENADINA Y SU PROCEDIMIENTO

DE PREPARACION

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
SANOFI

DOMICILIO _____
PARIS, FRANCIA

74. APODERADO _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
CC 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-184708- -00000-0000

Fecha: 2012-10-18 16:55:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios 47 48

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/IB2011/002000	Fecha 2011/04/20
Publicación Internacional No.		WO 2011/151733 A3	Fecha 2011/12/08
3	TÍTULO DE LA INVENCION		
COMPOSICIÓN A BASE DE FEXOFENADINA Y SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 009/000, A61K 009/016, A61K 009/050			
5	SOLICITANTE (S)	☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria	
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
SANOFI			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		54, rue La Boétie,	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		F-75008 Paris	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O
PAÍS DE RESIDENCIA		Francia	LUGAR DE CONSTITUCIÓN
7	INVENTOR (ES)		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. LESOT		Axelle	Francés
2. LAMOUREUX		Gaël	Francés
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Francia		F-75013 Paris	c/o Sanofi –Aventis, Patent Department, 174 avenue de France,
2. Francia		F-75013 Paris	c/o Sanofi –Aventis, Patent Department, 174 avenue de France,
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
De Páez		Luz Clemencia	C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA		CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
FRANCIA		FR	1053034	2010/04/21
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°12-106769 N°12-108313	Fecha 2012/10/10 Fecha 2012/10/16	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>				
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma <i>Luz Clemencia de Paez</i> <i>MP# 235557055</i>		
C.C 35.456.344 de Usaquen		Tarjeta Profesional 23.555		

17 ANEXOS	
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción Nº de folios: <u>27</u> 2. ☒ Reivindicaciones Nº Reivindicaciones: <u>24</u> 3. ☐ Dibujos y/o figuras Nº folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital. ☒ Forma PCT/IB/306. Notificación de la inscripción de cambio de nombre y dirección del solicitante.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poderes, si fuera el caso. 10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante (1 documento) 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medinas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 14 reivindicación adicional a 10 por un valor de \$420.000.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 December 2011 (08.12.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/151733 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/50 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2011/002000

(22) International Filing Date:

20 April 2011 (20.04.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

1053034 21 April 2010 (21.04.2010) FR

(71) Applicant (for all designated States except US):
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LESOT, Axelle
[FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Patent Department, 174 av-
enue de France, F-75013 Paris (FR). LAMOUREUX,
Gaël [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Patent Department,
F-75013 Paris (FR).

(74) Agent: CARION-TARAVELLA, Brigitte; c/o Sanofi-
Aventis, Patent Department, 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(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, RS, 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:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

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))

(88) Date of publication of the international search report:

26 January 2012

(54) Title: FEXOFENADINE-BASED COMPOSITION AND PREPARATION PROCESS THEREFOR

(57) Abstract: The present invention relates to fexofenadine granules, to a composition containing them and to a process for the hot-melt coating of fexofenadine. The process for the hot-melt coating of fexofenadine allows efficient masking of its bitter taste without, however, unacceptably slowing down its dissolution.

WO 2011/151733 A3

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
8 December 2011 (08.12.2011)(10) International Publication Number
WO 2011/151733 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 9/00 (2006.01) *A61K 9/28* (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) *A61K 47/36* (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01) *A61K 47/12* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) *A61P 31/00* (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2011/002000

(22) International Filing Date:

20 April 2011 (20.04.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

1053034 21 April 2010 (21.04.2010) FR

(71) Applicant (*for all designated States except US*):
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,
 F-75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **LESOT, Axelle**
 [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Patent Department, 174 av-
 enue de France, F-75013 Paris (FR). **LAMOUREUX,**
Gaël [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Patent Department,
 F-75013 Paris (FR).

(74) Agent: **CARION-TARAVELLA, Brigitte**; c/o Sanofi-
 Aventis, Patent Department, 174 avenue de France,
 F-75013 Paris (FR).

(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, RS, 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:

— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:

— *without international search report and to be republished
upon receipt of that report (Rule 48.2(g))*

WO 2011/151733 A2

(54) Title: FEXOFENADINE-BASED COMPOSITION AND PREPARATION PROCESS THEREFOR

(57) Abstract: The present invention relates to fexofenadine granules, to a composition containing them and to a process for the hot-melt coating of fexofenadine. The process for the hot-melt coating of fexofenadine allows efficient masking of its bitter taste without, however, unacceptably slowing down its dissolution.

COMPOSICIÓN A BASE DE FEXOFENADINA Y SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a granulados de fexofenadina, a una composición que los contiene y a un procedimiento de recubrimiento de fusión en caliente de la fexofenadina. Se refiere igualmente a una formulación que comprende la composición de fexofenadina.

TÉCNICA ANTERIOR Y PROBLEMA TÉCNICO

La fexofenadina se caracteriza por propiedades organolépticas o fisicoquímicas, en particular su fuerte amargor que es deseable enmascarar. El procedimiento de recubrimiento de fusión en caliente de la fexofenadina permite por lo tanto un enmascarado eficaz de su gusto amargo sin, por otro lado, ralentizar de manera inaceptable su disolución.

En el marco del enmascaramiento del gusto de principios activos con gusto inaceptable, se han realizado numerosos ensayos, que utilizan tecnologías convencionales : granulación, recubrimiento en lecho de aire fluidizado,... Los excipientes ensayados eran compuestos de polímeros : principalmente derivados de celulosa (HPC, HPMC, EC) y derivados de ácido metacrílico (gama Eudragit) y de acetato de (poli)vinilo. Estos ensayos a menudo se tropiezan con un enmascarado de gusto insuficiente.

A este respecto, la patente **EP 1458387** describe comprimidos orodispersables que comprenden granulados de fexofenadina que comprenden una mezcla de excipientes particulares. Los granulados descritos son granulados revestidos que contienen microcristales de fexofenadina y aglomerantes. Estos granulados se obtienen por simple granulación del principio activo con aglomerantes, como los derivados de ácido metacrílico.

La patente **US 6113942** describe comprimidos en los que se encuentra la fexofenadina en forma de granulados. Los granulados se obtienen por mezcla de diferentes componentes seguida de una simple granulación.

Además, se han utilizado las tecnologías más innovadoras en el marco del enmascarado del gusto, tales como la microencapsulación por un procedimiento en fase CO₂ super-crítica o por un método de coacervación, simple o complejo. Se encuentran los mismos polímeros enmascarantes, citados anteriormente, así como otros excipientes menos tradicionales tipo quitosan, alginatos, gelatina. Los principales inconvenientes encontrados en estas tecnologías son la realización y la viabilidad industrial.

En el mismo proceso, se han ensayado procedimientos de atomización « en caliente » (en inglés spray-drying) y « en frío » (en inglés, spray-cooling).

Esta última tecnología denominada de « spray-cooling » descrita en el documento **WO2004/058137** consiste en hacer fundir una matriz grasa y en incorporarle el principio activo. Esto último o bien se disuelve o bien se dispersa en la fase grasa, compuesta de ácidos grasos, de mezcla o de ésteres de ácidos grasos, de alcohol graso o de ceras.

La mezcla en fusión se lleva a continuación, mediante una bomba peristáltica, hasta un tubo bi-fluido donde se atomiza en gotitas más o menos finas (según los parámetros aplicados). Las gotitas por último se enfrían con una corriente de aire frío en el seno de la cámara de atomización y se transforman en gránulos sólidos que contienen el principio activo dispersado en toda la matriz grasa.

Aunque este procedimiento de « spray-cooling » permite obtener las composiciones farmacéuticas con un enmascarado de gusto satisfactorio, asegurando una disolución del principio activo no ralentizada en medio ácido, sigue habiendo un problema sin resolver de estabilidad física al calor del producto obtenido. Igualmente, este procedimiento sigue siendo incompatible con los principios activos que son por naturaleza termosensibles.

Además, en el marco de este procedimiento denominado « spray-cooling », la concentración de principio activo de la composición está limitada por la viscosidad de la disolución o suspensión que se va a pulverizar, lo que reduce fuertemente el contenido de la composición final de principio activo. Solo se pueden obtener composiciones débilmente dosificadas de principio activo, es decir, composiciones que comprenden una cantidad de principio activo que no pasa de 30% en peso en la composición final.

Además, la utilización del procedimiento de fusión en caliente se ha descrito en el documento **WO02/07706**. En este documento se describe la utilización de esta tecnología para recubrir los principios activos termosensibles en forma de partículas sólidas no granuladas previamente. Las cantidades de recubrimiento determinadas son bajas y no

permiten enmascarar de manera satisfactoria el gusto de los principios activos muy desagradables.

Debido a ello, la realización del procedimiento de recubrimiento de fusión en caliente descrito en este documento no está adaptada para obtener un enmascaramiento suficientemente eficaz del gusto y del olor de un principio activo caracterizado por un fuerte amargor y un fuerte olor, particularmente un enmascaramiento suficiente para permitir una ingestión del medicamento por un niño.

La solicitante ha encontrado ahora un nuevo procedimiento mejorado que permite resolver estos inconvenientes y en particular obtener una composición de fexofenadina en forma de granulados recubiertos que enmascara el gusto amargo de la fexofenadina.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención tiene por objeto proponer una composición de fexofenadina en forma de granulados recubiertos y un procedimiento de preparación de dicha composición, que resuelva al menos los inconvenientes citados anteriormente.

El problema resuelto por este método de fabricación que comprende la formulación con ayuda de matrices grasas, es el de enmascarado del gusto de la fexofenadina, obteniendo una liberación in vitro relativamente rápida de la fexofenadina (por ejemplo una liberación mínima de 70% de principio activo en 60 minutos).

Además, la concentración máxima de principio activo utilizable en este procedimiento no está limitada, el producto así obtenido puede estar fuertemente dosificado, es decir, que se pueden obtener composiciones que pueden comprender una cantidad de principio activo que pasa de 30% en peso en la composición final. Esto permite disminuir notablemente las dosis de productos que se van a administrar a un paciente, en particular a los niños pequeños o a las personas mayores.

Según un primer aspecto, la invención se refiere a una composición de fexofenadina que comprende (a) un centro granulado constituido por granos de fexofenadina aglomerados en presencia de aglomerante y opcionalmente de diluyente o de lubricante y (b) una capa de recubrimiento de dicho centro granulado constituida por matriz grasa, composición en la que :

- la fexofenadina representa como mínimo 10%, de preferencia 15% o incluso 20% en peso con relación al peso de la composición ; la fexofenadina

representa como máximo 90% de preferencia como máximo 60% o 50% en peso con relación al peso de la composición, o incluso menos de 40% en peso con relación al peso de la composición, de preferencia la fexofenadina representa de 20% a 40% con relación al peso de la composición ;

- la matriz grasa representa más de 10% en peso, de preferencia de 50% (incluido) a 85% (incluido) en peso de la composición, la matriz grasa que comprende opcionalmente un adyuvante, de preferencia elegido entre los agentes hidrófilos, los agentes tensioactivos o sus mezclas, y representando estos últimos menos de 10% en peso de la composición, de preferencia de 1 a 3% en peso con relación al peso de la composición ;
- el aglomerante, de preferencia un agente hidrófilo elegido entre los polímeros hidrófilos o los agentes termofusibles, representa de 0,2% a 18% en peso con relación al peso de la composición del gránulo recubierto, de preferencia el aglomerante representa menos de 18% en peso para un agente termofusible o incluso de preferencia el aglomerante representa menos de 10% en peso para un polímero hidrófilo con relación al peso de la composición;
- el diluyente, si es necesario, como agente de carga representa un nivel de 0 a 78,8%, de preferencia de 0 a 39%, de preferencia de 5 a 15% en peso, con relación al peso de la composición ;
- el lubricante, si es necesario, como agente de flujo representa un nivel de 0 a 1,8% con relación al peso de la composición.

El porcentaje en peso se expresa con relación al peso de la composición de fexofenadina en forma de granulados recubiertos, salvo mención en contrario.

De preferencia, el aglomerante es un polímero hidrófilo, de preferencia elegido entre el grupo de los derivados celulósicos (hidroxipropilcelulosa o etilcelulosa), povidona (polivinilpirrolidona o PVP), sacarosa, gomas, almidones, gelatina, macrogoles (polietilenglicoles) y una de sus mezclas.

Según otro modo, el aglomerante es un agente termofusible elegido entre los Macrogol (PEG), ésteres de azúcares o también poloxámeros, y representa alrededor de 0,2 a 20%, de preferencia de 1 a 15% en peso con relación a la cantidad de principio activo que se va a granular en la etapa E1).

Se utiliza de preferencia como aglomerante un polímero hidrófilo y en particular la povidona.

Según un modo de realización particular, el diluyente se elige entre los polioles, celulosas, azúcares, lactosas, almidones, caolín, fosfatos de calcio, carbonatos de calcio o de magnesio o sus derivados. Según un modo particular, el agente diluyente se elige entre los almidones, como por ejemplo el almidón de maíz. Este agente diluyente representa alrededor de 0 a 39%, de preferencia de 5 a 15% en peso de la composición. Dicho agente diluyente opcionalmente puede jugar el papel de agente permeabilizante, facilitando así la disolución de la fexofenadina.

De preferencia, en la composición según la invención, dicha matriz grasa está constituida por ácidos grasos saturados de cadenas largas carbonadas de C14 a C22, de preferencia de C16 a C18, puros o mezclados, y/o sus alcoholes grasos correspondientes, y el aglomerante se elige entre los polímeros hidrófilos.

De preferencia, la matriz grasa está constituida por ácido esteárico, ácido palmítico, ácido mirístico, puros o mezclados y/o sus alcoholes grasos correspondientes. Según un aspecto particular, la matriz grasa está constituida por ácido esteárico.

De preferencia, dicha matriz grasa comprende un adyuvante elegido del grupo de los tensioactivos (fosfolípido, polisorbato, laurilsulfato), excipientes hidrófilos tales como la sacarosa, polioles, celulosa, lactosa, sílice, fosfato dicálcico, carbonatos, almidón, macrogoles, agentes solubles con pH ácido (derivados metacrílicos) puros o mezclados, de preferencia los fosfolípidos. De preferencia, el adyuvante es un glicerolípido, en particular un fosfolípido. Más preferentemente, este fosfolípido es una lecitina (fosfatidilcolina), de preferencia la lecitina de soja.

De preferencia, el adyuvante es un agente tensioactivo que representa menos de 10% en peso, de preferencia menos de 5% en peso, de preferencia de 1 a 3%, véase de 1 a 2% en peso con relación al peso de la composición.

De preferencia, en la composición según la invención, el aglomerante es povidona y el diluyente se elige entre almidones y en particular el almidón de maíz.

De preferencia, en la composición según la invención, la matriz grasa es ácido esteárico y el adyuvante es lecitina de soja. Se prefiere particularmente una composición según la invención en la que el aglomerante es povidona, el diluyente se elige entre

almidones, y en particular el almidón de maíz, la matriz grasa es ácido esteárico y el adyuvante es lecitina de soja.

De preferencia, la cantidad de fexofenadina representa más de 10% en peso y va hasta 90% en peso con relación al peso de la composición.

De preferencia, la cantidad de fexofenadina representa más de 10% en peso de la composición y la matriz grasa comprende un adyuvante.

De preferencia, la cantidad de fexofenadina representa de 20% a menos de 40% en peso de la composición y la matriz grasa comprende al menos un adyuvante.

De preferencia, la composición de fexofenadina según la invención se obtiene por el procedimiento tal como se describe a continuación.

Según otro objeto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la composición de fexofenadina tal como se describe anteriormente o bien susceptible de prepararse según el procedimiento descrito a continuación.

Según un objeto particular, la invención se refiere a un sobre para suspensión bebible o un sobre que comprende una composición de granulados para tragar (o también denominado polvos para tragar), y en particular un sobre unidosis que comprende una composición de granulados para tragar, comprendiendo dicho sobre la composición de fexofenadina tal como se define anteriormente en presencia de un excipiente, en particular elegido entre diluyentes, agentes de viscosidad, agentes secuestrantes, amortiguadores, conservantes, lubricantes, agentes humectantes, agentes efervescentes, colorantes, edulcorantes, agentes salivantes, aromatizantes y sus mezclas.

Según otro objeto, la invención se refiere a comprimidos, que se van a masticar, tragar o chupar, o comprimidos orodispersables con gusto enmascarado que comprenden la composición de fexofenadina tal como se define anteriormente en presencia de un excipiente, en particular elegido entre diluyentes, aglomerantes, lubricantes, agentes salivantes, agentes anestésicos, agentes humectantes, conservadores, agentes desintegrantes, agentes efervescentes, colorantes, edulcorantes, aromatizantes y una e sus mezclas.

Según otro objeto, la invención se refiere a la utilización de la composición de fexofenadina tal como se define anteriormente para la preparación de sobres para

suspensión bebible, sobres que comprenden una composición de granulados para tragar, y en particular sobres unidosos que comprenden una composición de granulados para tragar, comprimidos para masticar, comprimidos para tragar, comprimidos para chupar, comprimidos orodispersables con gusto enmascarado.

Los comprimidos o sobres según la invención comprenden la composición según la invención y más específicamente los granulados de fexofenadina recubiertos tal como se definen anteriormente y un excipiente, en particular tal como se define anteriormente.

Según un modo particular, la formulación final, por ejemplo en forma de comprimidos o sobres, puede contener cantidades de fexofenadina que varían de 20 a 200mg (como, por ejemplo, 30, 60, 120 o 180mg). La relación en peso de granulados recubiertos con relación a la cantidad de excipiente en peso en la formulación final puede variar dentro de una gran medida, por ejemplo 0,2 a 0,8.

Según otro objeto, la invención se refiere a un procedimiento de preparación de una composición de fexofenadina tal como se define anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de :

E1) preparación del centro granulado por pulverización de una disolución acuosa, una disolución orgánica (por ejemplo un alcohol C1-C4) o su mezcla (como una disolución hidroalcohólica) que comprende un aglomerante o por pulverización de un aglomerante en fusión sobre la fexofenadina sola o mezclada con un lubricante y/o preferencia un diluyente ;

E2) recubrimiento por pulverización sobre los gránulos de dicha matriz grasa previamente fundida en un fusor a una temperatura de alrededor de 10 a 20°C superior a su punto de fusión ;

E3) enfriamiento de la composición obtenida.

Según un modo preferido, el procedimiento permite la preparación de una composición en la que la fexofenadina representa como mínimo 10% y como máximo 90%, de preferencia de 20 a 50%, y la matriz grasa que comprende un adyuvante, representa más de 10% en peso, de preferencia de 50% y hasta 85% en peso de la composición.

Según un modo preferido, el procedimiento permite la preparación de una composición en la que la fexofenadina representa menos de 40% en peso, de preferencia

de 20% a 40%, ventajosamente de 30% a 40%, con relación al peso de la composición, y la matriz grasa representa más de 10% en peso, de preferencia de 50% y hasta 85% en peso de la composición, ventajosamente de 50% a 60% (incluido) en peso de la composición.

De preferencia, el tamaño de los gránulos recubiertos obtenidos procedentes de la etapa E3) es inferior a 500µm, de preferencia inferior a 350µm, de preferencia va de 50 a 350µm.

De preferencia, la granulometría del producto final obtenido procedente de la etapa E3) se reparte según la escala siguiente:

- Menos de 15% en peso de los gránulos recubiertos son superiores a 500µm;
- Más del 80% en peso, de preferencia más del 90% en peso de los gránulos recubiertos están comprendidos entre 350 y 50µm ; y
- Menos de 20% en peso, de preferencia menos de 5% en peso de los gránulos recubiertos son inferiores a 50µm.

De preferencia, la disolución acuosa u orgánica utilizada en la etapa E1 comprende, como aglomerante, un polímero hidrófilo, de preferencia elegido entre el grupo de los derivados celulósicos (hidroxipropilcelulosa o etilcelulosa), povidona (polivinilpirrolidona o PVP), sacarosa, gomas, almidones, gelatina, macrogales (polietilenglicoles), que representa alrededor de 15 a 45%, de preferencia 20 a 40% en peso de dicha disolución.

De preferencia, el aglomerante utilizado en la etapa E1 para la granulación es un agente termofusible elegido entre los Macrogol (PEG), ésteres de azúcares o también poloxámeros, y representa alrededor de 0,2 a 20%, de preferencia de 1 a 15% en peso con relación a la cantidad de principio activo que se va a granular en la etapa E1).

Se utiliza de preferencia como aglomerante un polímero hidrófilo y en particular la povidona.

Según un modo de realización particular, la disolución acuosa u orgánica utilizada en la etapa E1 se pulveriza sobre la fexofenadina mezclada con un agente diluyente (agente de carga). Los diluyentes utilizados en granulación para aumentar la carga que se va a granular se eligen de preferencia entre los polioles, las celulosas, los azúcares,

las lactosas, los almidones, el caolín, los fosfatos de calcio, los carbonatos de calcio o de magnesio o sus derivados. Según un modo particular, el agente diluyente se elige entre los almidones, como por ejemplo el almidón de maíz. Este agente diluyente representa alrededor de 0 a 39%, de preferencia de 3 a 15% en peso de la composición. Dicho agente diluyente opcionalmente puede jugar el papel de agente permeabilizante, facilitando así la disolución de la fexofenadina.

De preferencia, la matriz grasa está constituida por ácidos grasos saturados de cadenas largas carbonadas de C14 a C22, de preferencia de C16 a C18, puros o mezclados, y/o sus alcoholes grasos correspondientes.

De preferencia, la matriz grasa está constituida por ácido esteárico, ácido palmítico, ácido mirístico, puros o mezclados y/o sus alcoholes grasos correspondientes. Según un aspecto particular, la matriz grasa está constituida por ácido esteárico.

De preferencia, el adyuvante mezclado con la matriz grasa se elige del grupo de los tensioactivos (fosfolípido, polisorbato, laurilsulfato), excipientes hidrófilos tales como la sacarosa, polioles, celulosa, lactosa, sílice, fosfato dicálcico, carbonatos, almidón, macrogoles, agentes solubles con pH ácido (derivados metacrílicos) puros o mezclados, de preferencia los fosfolípidos. De preferencia, el adyuvante utilizado es un glicerolípido, en particular un fosfolípido. Más preferentemente, este fosfolípido es una lecitina (fosfatidilcolina), de preferencia la lecitina de soja.

De preferencia, el % en peso del adyuvante añadido a la materia grasa en la etapa E2 es inferior al 10% en peso, de preferencia inferior al 5% en peso, de preferencia va de 1 a 3%, véase de 1 a 2% en peso con relación al peso de la composición.

De preferencia, el % en peso del aglomerante que constituye el recubrimiento del granulado obtenido en la etapa E1 representa de 1 a 7% (o de 1 a 5%), más particularmente de 4 a 7% en peso con relación al peso de la composición para un polímero hidrófilo. Según un modo particular, el % en peso del aglomerante que constituye el recubrimiento del granulado obtenido en la etapa E1 representa de 0,2 a 18% para un agente termofusible.

De preferencia, el procedimiento está seguido de una etapa E4 de formulación de los gránulos recubiertos obtenidos en la etapa E3 con excipientes tales como diluyentes, agentes de carga, agentes de viscosidad, agentes desintegrantes, colorantes, edulcorantes, agentes salivantes, aromatizantes, conservantes, agentes humectantes,

agentes efervescentes, lubricantes, agentes amortiguadores o secuestrantes para la fabricación de una formulación para vía oral en forma de una composición de gránulos para tragar para sobres, granulados para suspensión bebible, granulados para comprimidos o granulados para comprimidos orodispersables.

EXPOSICIÓN DETALLADA DE MODOS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

Procedimiento de preparación de la composición de fexofenadina

1) Etapa de granulación

En una primera etapa del procedimiento, una disolución acuosa u orgánica humectante que comprende un aglomerante, de preferencia de tipo polímero hidrófilo, se pulveriza sobre la fexofenadina en forma bruta o sobre una mezcla de fexofenadina/diluyente (agente de carga) o sobre una mezcla de fexofenadina/lubricante o una mezcla de fexofenadina /diluyente/lubricante, de preferencia sobre una mezcla de fexofenadina/diluyente.

De preferencia la disolución acuosa u orgánica contiene aproximadamente 10 a 45% en peso, de preferencia 15 a 40% en peso, ventajosamente 15%, de aglomerante, de preferencia de tipo polímero hidrófilo, en dicha disolución.

Los parámetros empleados para esta etapa de granulación están adaptados a las propiedades de la fexofenadina y del equipamiento utilizado.

Esta etapa permite obtener la fexofenadina finamente granulada por homogeneización y recentrado de la repartición granulométrica de la fexofenadina, con el objeto de mejorar la calidad de la segunda etapa de recubrimiento.

Según una variante, también se puede proceder a un calibrado de la fexofenadina en forma de granulados obtenidos en la etapa anterior, para seleccionar los gránulos de diámetro inferior a 500µm.

2) Etapa de recubrimiento por procedimiento hot-melt

En una segunda etapa, la fexofenadina en forma granulada se pone de preferencia en fluidización en un lecho de aire fluidizado.

La matriz grasa tal como se describe anteriormente se lleva a fusión, con agitación, en un fusor a una temperatura de aproximadamente 10 a 20°C superior a su punto de fusión.

Los puntos de fusión de los cuerpos grasos utilizados se sitúan alrededor de 50 a 80°C, preferentemente de 55 a 65°C o incluso de preferencia alrededor de 60°C. Este intervalo de fusión se ha elegido preferentemente, de una parte para una cuestión de estabilidad física de la composición así formulada y, por otra parte para tener al final una liberación de fexofenadina la más rápida posible.

Según un modo preferido, un adyuvante (excipiente hidrófilo o tensioactivo) tal como se describe anteriormente, se añade a la matriz grasa fusionada con opcionalmente un conservante. Este adyuvante permite favorecer la obtención de un perfil de liberación rápida de la composición.

La mezcla fusionada se pulveriza después sobre la fexofenadina para realizar un recubrimiento por el procedimiento denominado de « hot-melt coating ». Los parámetros aplicados durante el procedimiento de recubrimiento se resumen a continuación.

El procedimiento de recubrimiento puede realizarse en un aparato de lecho de aire fluidizado.

Los conductos se alimentan, por una parte por la mezcla fusionada que circula mediante una bomba en un circuito enteramente calorífugo y plano, por otra parte por el aire comprimido caliente alimentado mediante un calefactor de aire.

Los principales parámetros de operación aplicados que están adaptados al equipamiento utilizado y al tamaño del lote utilizado son los siguientes :

- Tª del cuerpo graso fusionado : de 70 a 95°C, según las propiedades y características de la matriz grasa;
- Tª aire comprimido de pulverización : de 80 a 120°C ;
- Presión del aire comprimido : de 0,5 a 1,5 bar ;
- Tª de los circuitos de alimentación : entre 80 y 100°C ;

- Caudal líquido : de 5 a 30g/min ;
- caudal de aire : éste está normalmente adaptado según el tamaño del equipamiento. Para un aparato de capacidad útil de 3 kg, se utiliza generalmente un caudal de aire de 50 a 160m³/h, según la carga de relleno del equipamiento ;
- T^a entrada de aire : de 25 a 50°C, según las propiedades de la matriz grasa utilizada.

A la salida de estas etapas y después de enfriamiento, se obtiene una composición de fexofenadina que comprende un centro granulado constituido por granos de fexofenadina aglomerados en presencia de aglomerante y una capa de recubrimiento de dicho centro granulado constituida por matriz grasa.

Descripción de la composición de fexofenadina

La fexofenadina

La invención se refiere a cualquier tipo de fexofenadina en forma de partículas sólidas destinadas a ser recubiertas para enmascarar sus propiedades organolépticas o fisicoquímicas no satisfactorias, en particular su fuerte amargor.

La fexofenadina (o nombre IUPAC : ácido (RS)-4-(1-hidroxi-4-(4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil)butil)- α,α -dimetil-bencenoacético) es un metabolito de la terfenadina y es un antihistamínico de acción rápida y prolongada que actúa selectivamente sobre los receptores H1 periféricos. En forma de hidrocloreto, se utiliza en el tratamiento de la fiebre de heno o de las rinitis alérgicas similares, así como en el tratamiento de la urticaria idiopática crónica.

Los agentes de granulación del principio activo

Los agentes de granulación utilizados en la primera etapa del procedimiento son aglomerantes elegidos de preferencia entre los agentes hidrófilos. Se utilizan a razón de 0,2 (o 1) a 18% en peso con relación al peso de la composición.

Estos agentes hidrófilos se eligen particularmente entre el grupo de los derivados celulósicos (hidroxipropilcelulosa), povidona (polivinilpirrolidona), sacarosa, gomas, almidones, gelatina, macrogols, ésteres de azúcares y poloxámeros. De preferencia, el aglomerante es un polímero hidrófilo y en particular povidona.

Según un modo de realización, se utilizan especialmente los polímeros hidrófilos, de preferencia PEG o PVP en disolución acuosa a razón de aproximadamente 10 a 45% en peso en la disolución acuosa.

De preferencia, cuando el aglutinante es un polímero hidrófilo, el % en peso del aglutinante es inferior al 10% en peso, de preferencia inferior al 7 (o 5%) en peso, de preferencia va de 4 a 7% en peso con relación al peso de la composición.

Según otro modo de realización, se utilizan agentes hidrófilos elegidos entre los agentes termofusibles (punto de fusión $< 85^{\circ}\text{C}$) tales como los macrogles (PEG), los ésteres de azúcares o también los poloxámeros, particularmente durante la utilización de principios activos sensibles a la humedad. Las concentraciones de agentes aglomerantes termofusibles utilizados son del orden de 0,2 a 20%, de preferencia de 1 a 15% en peso con relación a la cantidad de principio activo que se va a granular.

De preferencia, cuando el aglomerante es un agente termofusible, el % en peso del aglomerante es inferior al 18% en peso, de preferencia inferior al 13,5% en peso con relación al peso de la composición, y de preferencia de 0,2% a 13,5% en peso con relación al peso de la composición.

Los diluyentes utilizados en granulación para aumentar la carga que se va a granular o también para facilitar la disolución del principio activo se eligen de preferencia entre polioles, celulosas, azúcares, lactosas, almidones, caolín, fosfatos de calcio, carbonatos de calcio o de magnesio o sus derivados. Según un modo particular, el agente diluyente se elige entre los almidones, como por ejemplo el almidón de maíz. Estos diluyentes están presentes a un nivel comprendido entre 0 y 80% del peso del granulado, lo que representa 0 a 78,8% en peso del peso de la composición. De preferencia, estos diluyentes están presentes a un nivel comprendido de 0 a 39%, de preferencia de 3 a 15% en peso del peso de la composición.

Los lubricantes utilizados en granulación para mejorar la fluidización se eligen de preferencia entre las sílices y el talco. Estos lubricantes están presentes a un nivel comprendido entre 0 y 2% del peso del granulado, lo que representa 0 a 1,8% en peso del peso de la composición final.

Características de la fexofenadina en forma de granulados

El granulado que comprende la fexofenadina, el aglomerante y opcionalmente el diluyente obtenido procedente de la primera etapa de granulación presenta un tamaño medio de partículas inferior a 500µm, de preferencia como media inferior a 200 µm.

La matriz grasa

Las matrices grasas se eligen en el grupo de los ácidos grasos saturados de cadena larga carbonados de C14 a C18, de preferencia de C16 a C18, puros o mezclados, y/o de sus alcoholes grasos correspondientes y/o de los ésteres de ácidos grasos y de alcoholes correspondientes. De preferencia, la matriz grasa está constituida por ácido esteárico, ácido palmítico, ácido mirístico, puros o mezclados y/o sus alcoholes grasos correspondientes. Según un aspecto de la invención, la matriz grasa está constituida por ácido esteárico.

De preferencia, la matriz grasa representa más de 10% en peso, de preferencia más de 15% o más de 25% en peso o incluso 50% o 60% en peso de la composición y hasta 85% en peso de la composición.

Según un modo de realización preferido, se utiliza como matriz grasa ácido esteárico a razón de 50% o más, tal como 60% en peso con relación al peso de la composición, para mejorar el enmascarado del gusto de las moléculas muy desagradables.

Los adyuvantes de la matriz grasa

Los adyuvantes se eligen en el grupo de los tensioactivos como los fosfolípidos, polisorbato, laurilsulfato, excipientes hidrófilos tales como la sacarosa, polioles, celulosa, lactosa, sílice, fosfato dicálcico, almidón, povidonas, macrogoles, agentes solubles a pH ácido como los derivados metacrílicos, de preferencia se utilizan los fosfolípidos. De preferencia, el adyuvante utilizado es un glicerolípido, en particular un fosfolípido. Más preferentemente, este fosfolípido es una lecitina (fosfatidilcolina), de preferencia la lecitina de soja.

De preferencia, el % en peso del adyuvante añadido a la materia grasa en la etapa de recubrimiento es inferior al 10% en peso, de preferencia inferior al 5% en peso, de preferencia va de 0,5 a 3,5% o incluso de 1 a 3% en peso con relación al peso de la composición.

Según un modo de realización preferido, se utiliza como adyuvante fosfolípidos, de preferencia la lecitina (en particular la lecitina de soja), a razón de 1 a 3%, véase de 1 a 2%, en peso con relación al peso de la composición, para mejorar el perfil de disolución.

Características de la composición de fexofenadina:

Granulometría

Las granulometrías de los productos resultantes de este procedimiento son del orden de algunas centenas de micras (según los parámetros aplicados y el tipo de equipamiento utilizado).

La repartición granulométrica del producto obtenido se reparte según la clasificación siguiente:

- Menos de 15% en peso de los gránulos recubiertos son superiores a 500 μ m;
- Más del 80% en peso, de preferencia más del 90% en peso de los gránulos recubiertos están comprendidos entre 350 y 50 μ m y ;
- Menos de 20% en peso, de preferencia menos de 5% en peso de los gránulos recubiertos son inferiores a 50 μ m.

Cantidades y proporciones preferidas

La composición según la invención está constituida por fexofenadina que comprende (a) un centro granulado constituido por granos de fexofenadina aglomerados en presencia de aglomerante y (b) una capa de recubrimiento de dicho centro granulado constituido por matriz grasa.

En esta composición las cantidades y proporciones preferidas de las diferentes combinaciones de ingredientes se representan a continuación:

- la fexofenadina representa como mínimo 10%, de preferencia 15% o incluso 20% en peso con relación al peso de la composición ; la fexofenadina representa como máximo 90% en peso, de preferencia como máximo 60% véase como máximo 50% en peso con relación al peso de la composición ; Según un modo de realización la fexofenadina representa menos de 40% en peso con relación al peso de la composición, de preferencia la fexofenadina representa de 20% a menos de 40% con relación al peso de la composición,

- la matriz grasa representa más de 10% en peso, de preferencia de 50% a 85% en peso de la composición, de preferencia de 50% a 70% en peso de la composición,
- el adyuvante, cuando está presente en la matriz grasa, representa menos de 10% en peso de la composición, de preferencia de 1 a 3%, véase de 1 a 2% en peso con relación al peso de la composición,
- el aglomerante, de preferencia un polímero hidrófilo o un agente termofusible, representa menos de 18% (para un agente termofusible) o incluso menos de 5% (para un polímero) en peso con relación al peso de la composición ,
- el diluyente, si es necesario, como agente de carga representa un nivel de 0 a 78,8% en peso con relación al peso de la composición ;
- el lubricante, si es necesario, como agente de flujo representa un nivel de 0 a 1,8% en peso con relación al peso de la composición.

Propiedades

La composición o la formulación final que la contiene permite el enmascarado eficaz del gusto o de los olores de la fexofenadina con propiedades organolépticas desagradables. En efecto, el recubrimiento de la fexofenadina permite la creación de una barrera alrededor de ésta, de manera que se enmascara su gusto amargo.

En paralelo se obtienen productos que tienen una liberación in vitro relativamente rápida de la fexofenadina (por ejemplo una liberación mínima de 70% en 60 min).

Además gracias al enmascarado eficaz del gusto, se pueden obtener productos fuertemente dosificados de fexofenadina, como por ejemplo que contienen más de 30% de fexofenadina, lo que permite disminuir notablemente las dosis de productos que se van a administrar a un paciente, en particular a los niños o a las personas mayores.

Evaluación del enmascarado del gusto :

El enmascarado del gusto realizado por este recubrimiento puede evaluarse de manera cualitativa, por medio de ensayos de degustación realizados por voluntarios. El ensayo consiste en una administración por vía oral del producto (comprimidos o composición de granulados para tragar). Las reglas de administración son las siguientes : no realizar el ensayo justo después de una comida (esperar al menos una hora), realizar

el ensayo en un ambiente de calma y silencio, beber agua entre cada ensayo, esperar al menos 2 minutos entre cada ensayo, se ha de cumplimentar un formulario de evaluación. La evaluación consiste en anotar el tiempo de desagregación en la boca, en especificar la textura en la boca (granulosa, pastosa,...) y en especificar la apreciación del amargor y opcionalmente en añadir comentarios.

Disolución/liberación in vitro:

Los perfiles de disolución de la composición obtenida al terminar el procedimiento se efectúan según el siguiente método. La disolución se efectúa con palas. Los reactivos utilizados son: ácido clorhídrico 0,001M; acetonitrilo e hidrocloreto de fexofenadina: sustancia de referencia.

El modo de operación es el siguiente:

- Temperatura: $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
- Velocidad de las palas: 50 vueltas/minuto
- Medio de disolución: ácido clorhídrico 0,001M
- Volumen de disolución: 900ml

Se realizan extracciones en línea de 1ml en vial de HPLC a 5, 10, 15, 30, 45 y minutos. Se utilizan filtros de vidrio de $2,7\ \mu\text{m}$. Se preparan los testigos que pesan 40,1 mg de sustancia de referencia (hidrocloreto de fexofenadina) en un reactor de 200ml. Se solubiliza el principio activo con 1ml de acetonitrilo y se completa el volumen con HCl 0,001N. El análisis de las extracciones de disolución se realiza por cromatografía HPLC. Generalmente, la media obtenida corresponde a una media de seis ensayos realizados. Las muestras de disolución se inyectan tal como se extraen en vial.

Las condiciones cromatográficas son las siguientes:

- Columna: Luna C18 100x3,0 mm (diámetro $3\ \mu\text{m}$)
- Caudal: 0,3 ml/min.
- Longitud de onda: 220nm
- Inyección: 4 μL
- Temperatura de la columna: 30°C
- Fase móvil: 70V de acetato de amonio 10mM y 30V de acetonitrilo

Formulación de la fase externa

La composición de fexofenadina a base de granulados recubiertos de matriz grasa según la invención se podrá integrar a continuación en una formulación externa para la fabricación de una forma oral tal como las composiciones de granulados para sobres para meter directamente en la boca y para tragar con o sin agua, en particular composiciones de granulados para tragar para sobres unidosis, granulados para suspensión, comprimidos para masticar, comprimidos para chupar, comprimidos para tragar o también comprimidos orodispersables.

En el caso de la formulación en sobres, la formulación de la fase externa puede enriquecerse con agentes tensioactivos o agentes humectantes para mejorar la puesta en suspensión de los granulados obtenidos en medio acuoso.

Con objeto de mejorar el aspecto final del producto se pueden adicionar igualmente otros excipientes, tales como los agentes de carga o diluyentes, colorantes, edulcorantes, agentes de viscosidad o gelificantes, adsorbentes, amortiguadores o aromatizantes, agentes efervescentes, salivantes.

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención, sin, sin embargo, limitar su alcance. Los % se dan en peso salvo mención contraria.

Ejemplos

Preparación de fexofenadina granulada y recubierta de una matriz grasa.

1. Descripción del procedimiento de fusión en caliente para obtener las composiciones según la invención

La fexofenadina y opcionalmente el almidón de maíz se mezclan y se fluidizan en un lecho de aire fluidizado. Después de algunos minutos de fluidización a un caudal medio de 80m³/h, la pulverización se fija a un caudal medio de 20g/min. La disolución de granulación está compuesta de agua en la que está dispersa la povidona.

La temperatura de entrada se fija a 65°C con un caudal medio de 20g/min. La pulverización dura aproximadamente 1 hora. A continuación se seca el grano en un lecho de aire fluidizado con un caudal de aire de entrada de 80-100 m³/h y una temperatura de entrada a 65°C y de salida a 45°C aproximadamente. El grano obtenido está finamente

granulado y presenta un tamaño de partículas mayoritariamente inferior a 200µm. La agitación se mantiene durante toda la duración de la pulverización.

La matriz grasa constituida por ácido esteárico se lleva a fusión a 80°C. Después de homogeneización del cuerpo graso, el adyuvante fosfolípido con el nivel de 1 a 5% según las fórmulas se adiciona a la matriz grasa fundida hasta homogeneización total de la masa

Algunas centenas de gramos de granulado se fluidizan en el lecho de aire fluidizado con un caudal de aire de 70 a 90m³/h (este último se adapta en función de la progresión de la etapa, es decir, en función de la carga y de la densidad, adquiridos al mismo tiempo que el grano).

La temperatura de aire de entrada durante el recubrimiento se fija entre 30° y 40°C. La mezcla fundida se pulveriza a continuación a un caudal de 17g/min en valor medio. Este caudal una vez fijado permanece constante durante toda la duración de la pulverización. Las presiones de pulverización utilizadas también se mantienen constantes y están comprendidas entre 0,5 y 0,9 bar. El aire de atomización utilizado se calienta a una temperatura concreta de 90°C. Según la fórmula, la duración de la pulverización varía. Una vez que ha terminado la pulverización, el granulado se enfría antes de descargarse.

2. Descripción de las composiciones según la invención y resultados.

La fexofenadina se granula con 15% de PVP y se recubre con un contenido de ácido esteárico de 50% a 60%. Se añade almidón de maíz a algunas fórmulas y también se modifica el contenido de lecitina de soja.

Fórmula 1: El contenido de lecitina de soja es de 5% en la disolución de recubrimiento. No hay adición de almidón y el contenido de recubrimiento de ácido esteárico es de 50%.

Fórmula 2: Se añade almidón al 5% en la disolución de recubrimiento (lo que corresponde al 10% de la cantidad de ácido esteárico). El contenido de lecitina de soja es de 1,5 % y el contenido de recubrimiento de ácido esteárico es de 50%.

Fórmula 3: El contenido de lecitina de soja se aumenta a 5% en la disolución de recubrimiento y el almidón es de 5% en la disolución de recubrimiento (lo que corresponde al 10% de la cantidad de ácido esteárico). El contenido de recubrimiento de ácido esteárico es de 50%.

Fórmula 4: Se añade almidón al 10% en la disolución de recubrimiento (lo que corresponde al 20% de la cantidad de ácido esteárico). El contenido de lecitina de soja es de 1,5 % y el contenido de recubrimiento de ácido esteárico es de 50%.

Fórmula 5 : El contenido de almidón se añade al 5% a la fexofenadina para la granulación. El contenido de lecitina de soja es de 1,5 % y el contenido de recubrimiento de ácido esteárico es de 50%.

Fórmula 6 : El contenido de almidón se añade al 5% a la fexofenadina para la granulación. El contenido de lecitina de soja es de 1,5 % y el contenido de recubrimiento de ácido esteárico es de 60%.

La tabla 1 reúne las fórmulas 1-4 y la tabla 2 presenta las fórmulas 5 y 6.

	COMPONENTES	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3	Fórmula 4	FUNCIÓN
		Fórmula Centesimal (%)	Fórmula Centesimal (%)	Fórmula Centesimal (%)	Fórmula Centesimal (%)	
Granulación	fexofenadina HCl	85,00	85,00	85,00	85,00	principio activo
	PVP	15,00	15,00	15,00	15,00	Aglutinante
	Agua purificada	qs	qs	qs	qs	Líquido de granulación
	Total granulados de fexofenadina	100,00	100,00	100,00	100,00	
Recubrimiento	Granulados de fexofenadina / PVP 15%	45,00	43,50	40,00	38,50	
	Ácido esteárico	50,00	50,00	50,00	50,00	Agente filmógeno
	Lecitina de soja	5,00	1,50	5,00	1,50	Agente solubilizante
	Almidón de maíz	Na	5,00	5,00	10,00	diluyente
	Granulado de fexofenadina recubierto	100,00	100,00	100,00	100,00	
Fórmula granulado recubierto	fexofenadina HCl	38,25	36,98	34,00	32,73	principio activo
	PVP	6,75	6,53	6,00	5,78	Aglutinante
	Ácido esteárico	50,00	50,00	50,00	50,00	Agente filmógeno
	Lecitina de soja	5,00	1,50	5,00	1,50	Agente solubilizante
	Almidón de maíz	Na	5,00	5,00	10,00	diluyente
	Agua purificada	qs	qs	qs	qs	Líquido de granulación
	Granulado de fexofenadina recubierto	100,00	100,00	100,00	100,00	

Tabla 1

COMPONENTES	Fórmula 5	Fórmula 6	FUNCIÓN
	Fórmula Centesimal (%)	Fórmula Centesimal (%)	
Fexofenadina HCl	76,24	76,24	Principio activo
PVP	13,45	13,45	Aglutinante
Almidón de maíz	10,31	10,31	diluyente
Agua purificada	qs	qs	Líquido de granulación
Total granulados de fexofenadina	100,00	100,00	
Granulados de fexofenadina / PVP	48,50	38,50	
Ácido esteárico	50,00	60,00	Agente filmógeno
Lecitina de soja	1,50	1,50	Agente solubilizante
Granulado de fexofenadina recubierto	100,00	100,00	
Fexofenadina HCl	36,98	29,35	principio activo
PVP	6,52	5,18	Aglutinante
Ácido esteárico	50,00	60,00	Agente filmógeno
Lecitina de soja	1,50	1,50	Agente solubilizante
Almidón de maíz	5,00	3,97	diluyente
Agua purificada	qs	qs	Líquido de granulación
Granulado de fexofenadina recubierto	100,00	100,00	

Tabla 2

3. Composiciones farmacéuticas según la invención

Los porcentajes indicados a continuación se expresan en peso total de la composición.

a) Preparación de los granulados o de un polvo para tragar en sobres :

COMPONENTES	PRODUCTO 1					FUNCIÓN
	%	30 mg	60 mg	120 mg	180 mg	
	% Fórmula	Fórmula unitaria (mg)	Fórmula unitaria (mg)	Fórmula unitaria (mg)	Fórmula unitaria (mg)	
Granulado de fexofenadina recubierta (fórmula 5)	54	81	162	324	486	Principio activo recubierto

Manitol	17	25,5	51	102	153	diluyente
Xilitol	17	25,5	51	102	153	diluyente
Edulcorante	2	3	6	12	18	
Agentes efervescentes	7	10,5	21	42	63	
Aromas	2	3	6	12	18	
Agente de flujo	1	1,5	3	6	9	
total	100,0	150,0	300,0	600,0	900,0	

COMPONENTES	PRODUCTO 2					FUNCIÓN
	%	30 mg	60 mg	120 mg	180 mg	
	Fórmula centesimal (%)	Fórmula unitaria (mg)	Fórmula unitaria (mg)	Fórmula unitaria (mg)	Fórmula unitaria (mg)	
Granulado de fexofenadina recubierta (fórmula 6)	68	102	204	408	612	Principio activo recubierto
Manitol	10,5	15,75	31,5	63	94,5	diluyente
Xilitol	10,5	15,75	31,5	63	94,5	diluyente
Edulcorante	2	3	6	12	18	
Agentes efervescentes	6,5	9,75	19,5	39	58,5	
Aromas	1,5	2,25	4,5	9	13,5	
Agente de flujo	1	1,5	3	6	9	
total	100,0	150,00	300,0	600,0	900,0	

La formulación de la fase externa puede variar particularmente de la siguiente manera :

- Diluyentes: de 5 a 90%
- Agentes de flujo : de 0 a 3%

- Agentes de viscosidad : de 0 a 10%
- Agentes efervescentes : de 1 a 16%
- Edulcorantes : de 0,5 a 5%
- Aromas : de 0 a 5%
- Colorantes : de 0 a 3%
- Agentes amortiguadores : de 0 a 3%
- Agentes secuestrantes: de 0 a 10%

La fase externa se añade a los granulados recubiertos fabricados según la invención a razón de 20 a 80 %.

El conjunto de los excipientes de la fase externa, con excepción de los lubricantes, se mezcla con los granulados recubiertos. A continuación se efectúa opcionalmente una fase de lubricación antes de la colocación en sobres.

b) Preparación de los comprimidos para masticar, para tragar o para chupar :

La formulación de la fase externa es la siguiente :

- Diluyentes: de 5 a 90%
- Lubricantes : de 0,25 a 5%
- Edulcorantes : de 0,2 a 5%
- Aromas : de 0 a 5%
- Colorantes : de 0 a 3%

La fase externa se añade a los granulados recubiertos fabricados según la invención a razón de 20 a 80 %.

El conjunto de los excipientes de la fase externa se mezcla con los granulados recubiertos. A continuación se comprime el conjunto.

c) Preparación de comprimidos orodispersables:

La formulación de la fase externa es la siguiente :

- Diluyentes: de 5 a 90%
- Desintegrantes : de 2 a 20%
- Agentes salivantes : de 0 a 5%
- Lubricantes o agentes de flujo: de 0,25 a 5%
- Edulcorantes : de 0,2 a 5%
- Aromas : de 0 a 5%
- Colorantes : de 0 a 3%

La fase externa se añade a los granulados recubiertos fabricados según la invención a razón de 20 a 80 %.

El conjunto de los excipientes de la fase externa se mezcla con los granulados recubiertos. A continuación se comprime el conjunto.

d) Ejemplo de fórmulas de comprimidos orodispersables de fexofenadina :

COMPONENTES	Fórmula Centesimal (%)
Granulado de fexofenadina recubierto (fórmula 5)	54
Manitol	28
Crospovidona (Kollidon CL)	5
Aspartamo	1,5
Celulosa microcristalina	10
lubricante	1,5
total	100,0

COMPONENTES	Fórmula Centesimal (%)
Granulado de fexofenadina recubierto (fórmula 5)	54
Manitol	28
Crospovidona (Kollidon CL)	5
Edulcorante	1,5
Agentes efervescentes	5
Celulosa microcristalina	5,0
lubricante	1,50
total	100,00

COMPONENTES	Fórmula Centesimal (%)
Granulado de fexofenadina recubierto (fórmula 5)	54
Manitol	28
Crospovidona (Kollidon CL)	5
Edulcorante	1,5
Agentes efervescentes	5
Aromas	0,5
Celulosa microcristalina	4,5
lubricante	1,5
total	100,0

Para estas tres fórmulas, el conjunto de los excipientes de la fase externa se mezcla con los granulados recubiertos. A continuación se comprime el conjunto.

4. Resultados de los ensayos realizados

Los protocolos realizados para obtener los resultados a continuación son tal como los que se describen anteriormente.

Fórmula	Tiempo de desagregación (s)	Textura en boca	Observaciones
Fórmula 1	Na	granulosa	Ligero amargor
Fórmula 2	Na	granulosa	Ligero amargor
Fórmula 3	Na	granulosa	Ligero amargor
Fórmula 4	Na	granulosa	Ligero amargor
Fórmula 5	Na	granulosa	Ligero amargor
Fórmula 6	Na	granulosa	No hay amargor
Producto 1	Na	Humectación rápida, granuloso	Gusto persistente, fresco y agradable*
Producto 2	Na	Humectación rápida, granuloso	Gusto muy agradable, persistente, fresco *

* : Percepción del gusto variable según el tipo de aromas utilizados

- Los perfiles de disolución de los productos 1, 2 y comprimidos Telfast® (Allegra®) 180mg se reúnen en las siguientes tablas.

Producto 2		
tiempo (min)	Valor medio	CV
0	0	0
5	43	18,5
10	58	11,6
15	65	9,5
30	74	6,1
45	78	4,7
60	80	4,5

PRODUCTO 1		
tiempo (min)	Valor medio	CV
0	0	Na
5	66	2,5
10	80	1,2
15	87	1,2
30	93	1,3
45	95	1,2
60	96	0,9

Telfast (o Allegra) ® 180 mg		
tiempo (min)	Valor medio	CV
0	0	Na
5	71	4,1
10	85	2,5
15	90	2,4
30	95	0,9
45	97	1,3
60	97	1,6

« CV » : representa el Coeficiente de Variación que es el índice de desviación típica sobre la media obtenida.

Conclusiones

Se puede notar que la adición de un adyuvante a la formulación en la matriz grasa, tipo fosfolípido (lecitina) adicionado a nivel de algunos porcentajes, como por ejemplo 1 a 3%, permite acelerar la disolución.

En ausencia de lecitina, se observa un perfil de disolución ralentizado, la presencia de 1,5% permite mejorar la cinética de disolución y el aumento del contenido

hasta 5% no aporta mejora. La proporción óptima en el ejemplo específico estudiado es del orden de 1,5%.

Se puede notar igualmente que la adición de un agente diluyente que tiene igualmente un papel de permeabilizante en la formulación durante la granulación (etapa E1), adicionado a nivel de algunos porcentajes, como por ejemplo de 3 a 10%, permite acelerar la disolución. La adición de almidón de maíz como diluyente o agente permeabilizantes mejora así la cinética de disolución. La adición de 10% de almidón no aporta un mejor resultado que al 5%. La adición de este agente es preferible durante la etapa E1 (granulación) comparativamente a la introducción de este adyuvante en la disolución de recubrimiento.

REIVINDICACIONES

1. Composición de fexofenadina que comprende (a) un centro granulado constituido por granos de principio activo aglomerados en presencia de aglomerante y opcionalmente de lubricante o de preferencia de diluyente y (b) una capa de recubrimiento de dicho centro granulado constituida por matriz grasa, composición en la que
 - la fexofenadina representa como mínimo 10%, de preferencia 15% o incluso 20% en peso con relación al peso de la composición; el principio activo representa como máximo 90% de preferencia como máximo 60% o 50% en peso con relación al peso de la composición, o incluso menos de 40% en peso con relación al peso de la composición, de preferencia el principio activo representa de 20% a 40% con relación al peso de la composición ;
 - la matriz grasa representa más de 10% en peso, de preferencia de 50% a 85% en peso de la composición, la matriz grasa que comprende opcionalmente un adyuvante, de preferencia elegido entre los agentes hidrófilos, los agentes tensioactivos o sus mezclas, y representando estos últimos menos de 10% en peso de la composición, de preferencia de 1 a 3% en peso con relación al peso de la composición ;
 - el aglomerante, de preferencia un agente hidrófilo elegido entre los polímeros hidrófilos o los agentes termofusibles, representa de 0,2% a 18% en peso con relación al peso de la composición del gránulo recubierto, de preferencia el aglomerante representa menos de 18% en peso para un agente termofusible o incluso de preferencia el aglomerante representa menos de 10% en peso para un polímero hidrófilo con relación al peso de la composición;
 - el diluyente, si es necesario, como agente de carga representa un nivel de 0 a 78,8%, de preferencia de 0 a 39%, de preferencia de 5 a 15% en peso, con relación al peso de la composición ;
 - el lubricante, si es necesario, como agente de flujo representa un nivel de 0 a 1,8% con relación al peso de la composición.

2. Composición de fexofenadina según la reivindicación 1, en la que dicha matriz grasa está constituida por ácidos grasos saturados de cadenas largas carbonadas de C14 a C22, de preferencia de C16 a C18, puros o mezclados, y/o sus alcoholes grasos correspondientes, y el aglomerante se elige entre los polímeros hidrófilos.
3. Composición de fexofenadina según la reivindicación 2, en la que dicha matriz grasa está constituida por ácido esteárico.
4. Composición de fexofenadina según una de las reivindicaciones 1, 2 y 3, en la que dicha matriz grasa comprende un adyuvante elegido en el grupo de los tensioactivos (fosfolípido, polisorbato, laurilsulfato), excipientes hidrófilos tales como sacarosa, polioles, celulosa, lactosa, sílice, fosfato dicálcico, carbonatos, almidón, macrogoles, agentes solubles a pH ácido (derivados metacrílicos) puros o mezclados, de preferencia los fosfolípidos.
5. Composición de fexofenadina según la reivindicación 4, en la que el adyuvante es lecitina de soja.
6. Composición de fexofenadina según una de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el adyuvante es un agente tensioactivo que representa menos de 10% en peso, de preferencia menos de 5% en peso, de preferencia de 1 a 3%, véase de 1 a 2%, en peso con relación al peso de la composición.
7. Composición de fexofenadina según una de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el aglomerante es povidona y el diluyente es almidón de maíz.
8. Composición de fexofenadina según una de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la cantidad de fexofenadina representa más de 10% en peso y va hasta 90% en peso con relación al peso de la composición.
9. Composición de fexofenadina según una de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la cantidad de fexofenadina representa más de 10% en peso de la composición y la matriz grasa comprende un adyuvante.
10. Procedimiento de preparación de una composición de fexofenadina tal como se define según una de las reivindicaciones 1 a 9, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de :

E1) preparación del centro granulado por pulverización de una disolución acuosa, una disolución orgánica o su mezcla que comprende un aglomerante o por pulverización de un aglomerante en fusión sobre la fexofenadina sola o mezclada con un lubricante y/o de preferencia un diluyente;

E2) recubrimiento por pulverización sobre los gránulos de una matriz grasa previamente fundida en un fusor a una temperatura de alrededor de 10 a 20°C superior a su punto de fusión ;

E3) enfriamiento de la composición obtenida.

11. Procedimiento de preparación de una composición según la reivindicación 10 en el que :

- la fexofenadina representa como mínimo 10% y como máximo 90%, de preferencia de 20 a 50%, y
- la matriz grasa que comprende un adyuvante representa más de 10% en peso, de preferencia de 50% y hasta 85% en peso de la composición.

12. Procedimiento de preparación de una composición según la reivindicación 10 en el que :

- la fexofenadina representa menos de 40% en peso, de preferencia de 20% a 40%, ventajosamente de 30% a 40%, con relación al peso de la composición, y
- la matriz grasa representa más de 10% en peso, de preferencia de 50% y hasta 85% en peso de la composición, ventajosamente de 50% a 60% en peso de la composición.

13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 10 a 12 en el que el tamaño de los gránulos recubiertos obtenidos procedentes de la etapa E3) es inferior a 500µm, de preferencia inferior a 350µm, de preferencia va de 50 a 350µm.

14. Procedimiento según una de las reivindicaciones 10 a 13 en el que la granulometría del producto final obtenido procedente de la etapa E3) se reparte según la clasificación siguiente:

- Menos de 15% en peso de los gránulos recubiertos son superiores a 500µm;

- Más del 80% en peso, de preferencia más del 90% en peso de los gránulos recubiertos están comprendidos entre 350 y 50 μ m y ;
 - Menos de 20% en peso, de preferencia menos de 5% en peso de los gránulos recubiertos son inferiores a 50 μ m.
15. Procedimiento según una de las reivindicaciones 10 a 14 en el que la disolución acuosa u orgánica utilizada en la etapa E1 comprende, como aglomerante, un polímero hidrófilo, de preferencia elegido entre el grupo de los derivados celulósicos (hidroxipropilcelulosa o etilcelulosa), povidona (polivinilpirrolidona), sacarosa, gomas, almidones, gelatina, macrogoles (polietilenglicoles), que representa alrededor de 15 a 45%, de preferencia 20 a 40% en peso de dicha disolución.
16. Procedimiento según una de las reivindicaciones 10 a 15, en el que la disolución acuosa u orgánica utilizada en la etapa E1 pulverizada sobre la fexofenadina está mezclada con almidón de maíz.
17. Procedimiento según una de las reivindicaciones 10 a 16, en el que el % en peso de aglomerante que constituye el recubrimiento del granulado obtenido en la etapa E1 representa de 1 a 7% en peso con relación al peso de la composición para un polímero hidrófilo.
18. Procedimiento según una de las reivindicaciones 10 a 17 seguido de una etapa E4 de formulación de los gránulos recubiertos obtenidos en la etapa E3 con excipientes tales como diluyentes, agentes de carga, agentes de viscosidad, agentes desintegrantes, colorantes, edulcorantes, agentes salivantes, aromatizantes, conservantes, agentes humectantes, agentes efervescentes, lubricantes, agentes amortiguadores y secuestrantes para la fabricación de una formulación para vía oral en forma de una composición de gránulos para tragar para sobres, granulados para suspensión bebible, granulados para comprimidos o granulados para comprimidos orodispersables.
19. Composición de fexofenadina susceptible de ser obtenida según el procedimiento descrito en una de las reivindicaciones 10 a 18.

20. Composición farmacéutica que comprende la composición de fexofenadina tal como se describe en las reivindicaciones 1 a 9 o bien susceptible de ser preparada según el procedimiento tal como se describe en las reivindicaciones 10 a 18.
21. Composición según la reivindicación 20, caracterizada por que se presenta en forma de sobre que comprende una composición de granulados para tragar o de sobre para suspensión bebible y caracterizada por que contiene uno o varios excipientes, de preferencia elegidos entre diluyentes, agentes de viscosidad, agentes secuestrantes, amortiguadores, conservantes, lubricantes, agentes humectantes, agentes efervescentes, colorantes, edulcorantes, salivantes, aromatizantes y sus mezclas.
22. Composición según la reivindicación 20, caracterizada por que se presenta en forma de comprimidos para masticar, para tragar, o para chupar, o comprimidos orodispersables con gusto enmascarado, y caracterizada por que contiene uno o varios excipientes, de preferencia elegidos entre diluyentes, aglomerantes, lubricantes, agentes salivantes, agentes anestésicos, agentes humectantes, conservantes, agentes desintegrantes, colorantes, edulcorantes, aromatizantes y sus mezclas.
23. Sobre o comprimido según la reivindicación 21 o 22, caracterizado por que la relación en peso de la composición de fexofenadina tal como se define según una de las reivindicaciones 1 a 9 con relación a la cantidad de excipiente en peso en el sobre o el comprimido varía de 0,2 a 0,8.
24. Utilización de una composición de fexofenadina tal como se define en las reivindicaciones 1 a 9 o preparada según el procedimiento de una o cualquiera de las reivindicaciones 10 a 18 para la preparación de una composición farmacéutica que se presenta en forma de sobres que comprenden una composición de granulados para tragar o para suspensión bebible, comprimidos para masticar, comprimidos para tragar, comprimidos para chupar, comprimidos orodispersables con gusto enmascarado.

Resumen:

La presente invención se refiere a granulados de fexofenadina, a una composición que los contiene y a un procedimiento de recubrimiento de fusión en caliente de la fexofenadina. El procedimiento de recubrimiento de fusión en caliente de la fexofenadina permite un enmascarado eficaz de su gusto amargo sin, por otro lado, ralentizar de manera inaceptable su disolución.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/IB2011/002000

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

CARION-TARAVELLA, Brigitte
c/o Sanofi-Aventis
Patent Department
174 avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

Date of mailing (day/month/year) 14 March 2012 (14.03.2012)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference FR2011/021	
International application No. PCT/IB2011/002000	
	International filing date (day/month/year) 20 April 2011 (20.04.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address SANOFI-AVENTIS 174 avenue de France F-75013 Paris France	State of Nationality FR	State of Residence FR
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address SANOFI 54, rue La Boétie F-75008 Paris France	State of Nationality FR	State of Residence FR
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

- ☐
- the receiving Office
-
- ☐
- the International Searching Authority
-
- ☐
- the Authority(ies) specified for supplementary search

- ☐
- the International Preliminary Examining Authority
-
- ☒
- the designated Offices concerned
-
- ☐
- the elected Offices concerned
-
- ☐
- other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 910 06 10	Authorized officer Seymany Malathib e-mail ro.ib@wipo.int Telephone No. +4122 338 8473
---	---

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille
para asuntos de patentes.

Representation and Power-of- Attorney with notarial
authentication and Apostille for patent matters.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

SANOFI

domiciliado (s) en/of

54 rue La Boétie, 75008 Paris, France

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciliados en la Carrera 4ª. No. 72-35, Bogotá, Colombia, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como nuestros representantes en todos los asuntos de patentes con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Además, conferimos poder a los abogados arriba nombrados, para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención; su traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con patentes; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

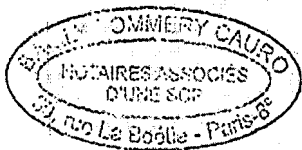
do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all patent matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in matters concerning the following: a) Obtainment of patents; its assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to patents; actions and suits instituted by us or against us. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 20th January 2012

en/in Paris

por/by Josiane MERLIER
Director, Patent Administration



Firma

Je soussigné Me
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de M^{me} Josiane MERLIER.

apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document.

Signature

ID: 216727

208 palabras → 1 pág.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par. *M^e B. RILLY*

3. agissant en qualité de... *Notaire*.....

4. est revêtu du sceau/timbre de... *Son étude*.....

Attesté

5. à Paris

6. le... *12 AVR. 2012*.....

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° *24506*..... *W. K.*

9. Sceau : *Jean O. Signapys*

AVOCAT GÉNÉRAL

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de representación y poder conferido en inglés y español por **SANOFI**, domiciliada en 54, rue La Boétie, 75008, Paris, Francia, y otorgado a los Doctores LUZ CLEMENCIA DE PAEZ (tpa 23555), OSCAR CORREA BARBOSA (tpa 71027) y EDNA SARMIENTO CHARRY (tpa 65794), todos domiciliados en Carrera 4 No. 72 – 35 Bogotá, Colombia.

Dado y firmado en Paris, el 20 de Enero 2012. Firma ilegible de Josiane MERLIER, Directora Administración Patentes.

Certificación de la firma de Josiane MERLIER por el Señor Antoine BAILLY, Notario en Paris. Firma ilegible del Señor Antoine BAILLY.

Sello: BAILLY POMMERY CAURO – Notarios asociados de una SCP – 30, rue de La Boétie – Paris 8°.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. - República Francesa
El presente documento público
2. - ha sido firmado por el Señor BAILLY
3. - obrando en calidad de Notario
4. - con sello de su Despacho

CERTIFICADO

- | | |
|---------------|-------------------------|
| 5. - En Paris | 6.- El 12 de Abril 2012 |
|---------------|-------------------------|

7. - Por el Fiscal General ante el Tribunal Superior de Paris
8. - Bajo el número **24506**
9. - Sello: Tribunal Superior de Paris – República Francesa
10. - Firma ilegible de Jean MARTIN, funcionario del Ministerio Público.

JJT\JJT\ID-216727\WPCL0751

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

Effective as of April 21, 2010 for value received and intending to be legally bound, I/we, the undersigned joint inventor(s) (Assignor(s)), sell, assign and transfer to **Sanofi-aventis** (Assignee), 174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE, and its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest in and to my/our invention and any improvements thereon for all countries of the world, relating in and to the application for Letters Patent therefore, assigned Attorney Docket No. FR2009/066, and entitled

PROCEDE DE PREPARATION DE COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES DESTINEES A L'ADMINISTRATION ORALE COMPRENANT UN OU PLUSIEURS PRINCIPES ACTIFS ET LES COMPOSITIONS LES COMPRENANT.

and for all patent applications which claim priority to or are derived from said priority applications:

FR Priority Application Filing Date: April 21, 2010
FR Priority Application No.: 1053034

and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, including the right to claim priority based on the above applications, and under any and all Letters Patent which may be granted therefore, and all right, title and interest in and to every patent application filed or to be filed on said invention in any other country or patent organization, including continuations, divisions, renewals, revivals, and any substitute applications of said priority application, and any and all patents which may issue thereon, and any reissues, pipelines and extensions, and governmental exclusivity rights of the same.

I/we authorize and request competent authorities to grant and issue any and all patents on said invention to said assignee or its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as said assignee may designate.

I/we agree that, when requested, I/we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining patents for said invention in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns, legal representatives or nominees.

I/we covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that I/we have full right to convey the same as herein expressed.

Signed at COMPIEGNE, FRANCE on this 13 day of April, 2011.
(City, State and Nation)

Signature: _____

Inventor's Name: LESOT Axelle

Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

1. Witnessed by:

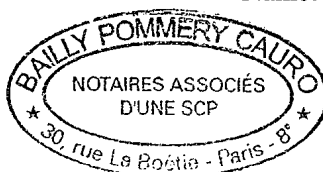
Signature: _____

Name: Bocquet A.

2. Witnessed by:

Signature: _____

Name: LENEY E.



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par **Me BAILLY**.....

3. agissant en qualité de **Notaire**.....

4. est revêtu du sceau/timbre de **Son étude**.....

Attesté

5. à Paris

06/01/2012

6. le

7. par le Procureur general près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° **30 818**.....

9. Sceau.....

10. Signature.....

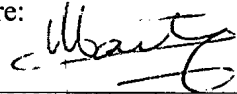
"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"

Signed at Compiègne on this 13 day of April, 2011.
(City, State and Nation)

Signature: 

Inventor's Name: LAMÓUREUX, Gaël
c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

1. Witnessed by:

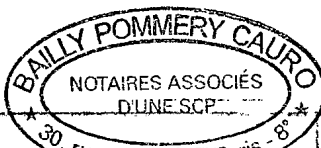
Signature: 

Name: Annick MARTINEZ

2. Witnessed by:

Signature: 

Name: LASOIE Jean-Christophe



Je soussigné Me **Antoine BAILLY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Monsieur **Gaël LAMÓUREUX**
et Madame **Axelle LESOT**,
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document.



CESIÓN Y CONTRATO

Con vigencia a partir del 21 de abril de 2010, a título oneroso y destinado a establecer un vínculo legal, nosotros, los abajo firmantes, inventores conjuntos (Cedentes), vendemos, cedemos y transferimos a **Sanofi-aventis** (Cesionaria), con sede en: 174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCIA, y a sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todo derecho, título e interés en y para nuestra invención y cualesquiera mejoras en ella para todos los países del mundo, con referencia y para la solicitud subsecuente de patentes, Expediente de Abogado asignado N° FR2009/066, y titulada:

PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DESTINADAS A LA ADMINISTRACIÓN ORAL QUE COMPRENDEN UNO O VARIOS PRINCIPIOS ACTIVOS Y LAS COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN.

Y para cualesquiera solicitudes de patente que reivindiquen prioridad o se deriven de las mencionadas solicitudes de prioridad:

Fecha de radicación de la solicitud de prioridad en Francia: 21 de abril de 2010

Número de la solicitud de prioridad: 1053034

Y todos los derechos y privilegios, incluyendo cualesquiera beneficios resultantes de la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, incluyendo el derecho de reivindicar prioridad con base en las solicitudes anteriormente mencionadas, y resultantes de cualesquiera Patentes que en consecuencia puedan concederse, y todo derecho, título e interés en y para cualquier solicitud de patente radicada o para ser radicada sobre dicha invención en cualquier otro país o entidad de patentes, incluyendo continuaciones, divisiones, renovaciones, restablecimientos y cualesquiera solicitudes de reemplazo de dicha solicitud de anterioridad, y cualesquiera patentes que puedan expedirse sobre ella, y cualesquiera reexpediciones en

desarrollo y prórrogas de plazo, y derechos de exclusividad gubernamental de la misma.

Autorizamos y solicitamos a las autoridades competentes conceder y expedir cualesquiera patentes de dicha invención a la mencionada cesionaria o sus sucesores, cesionarios o representantes legales, o a tantas personas nombradas como la cesionaria pueda designar.

Acordamos que, cuando se nos solicite, firmaremos, sin cargo para dicha cesionaria pero a sus expensas, cualesquiera documentos, prestaremos cualesquiera juramentos legítimos y realizaremos cualesquiera actos que puedan ser necesarios, deseables o convenientes para garantizar y mantener las patentes de dicha invención en todos los países y para conferir el título a dicha cesionaria, sus sucesores, cesionarios, representantes legales o personas nombradas.

Pactamos con dicha cesionaria, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que los derechos y la propiedad transferidos por el presente están libres y exentos de gravámenes, y que tenemos pleno derecho de traspasarlos como se expresa en el presente.

Firmado en Compiègne, Francia, hoy, 13 de abril de 2011.

Firma: (Una firma manuscrita ilegible)

Nombre del inventor: AXELLE LESOT

Dirección: c/o sanofi-aventis – Département Brevets
75013 PARIS, FRANCE

Primer testigo: (Firma manuscrita ilegible), A. BOUQUET

Segundo testigo: (Firma manuscrita ilegible), E. LENEY.

Firmado en Compiègne, Francia, hoy, 13 de abril de 2011.

Firma: (Una firma manuscrita ilegible)

Nombre del inventor: GAËL LAMOUREUX

Dirección: c/o sanofi-aventis – Département Brevets

75013 PARIS, FRANCE

Primer testigo: (Firma manuscrita ilegible), ANNICK MARTINEZ

Segundo testigo: (Firma manuscrita ilegible), JEAN-CHRISTOPHE LAJOIE.

El suscrito, ANTOINE BAILLY, Notario de París, certifica la autenticidad de las firmas puestas al pie del presente documento por el Sr. GAËL LAMOUREUX y la Sra. AXELLE LESOT. Esta autenticación no implica ninguna verificación de los hechos y documentos mencionados en el presente documento.

(Firma manuscrita ilegible y sello del Señor ANTOINE BAILLY, Notario).

Es copia auténtica del documento original que he tenido a la vista.

(Firma manuscrita ilegible y sello del Señor ANTOINE BAILLY, Notario).

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. *República Francesa*

El presente documento público,

2. está firmado por el Sr. BAILLY
3. actuando en calidad de: Notario
4. y lleva el sello de: la Notaría

Se hace constar

5. en PARÍS,
6. con fecha 10 de mayo de 2012
7. por: el Procurador General del Tribunal de Apelación de París,
8. con el N° 30818
9. Sello: Tribunal de Apelación de París
10. Firma: Firma mecánica del Sr. JEAN MARTIN, Abogado General.

Nota: "La apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o del timbre del documento. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la República Francesa apruebe su contenido."

45
46

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 106769	
				Bogotá D.C., Octubre 10 de 2012 - 17:00:09	
RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS			NI 860.041.367		
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446245892	10/10/2012	38.110.200.00
*** 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. 12-184708- -00000-0000					
Fecha: 2012-10-18 16:55:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR					
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI					
Act. 411 PRESENTACION Folios: 47					
COLO: 00751-841-057-1					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
, Octubre 10 de 2012 - 17:22:53					

46
47

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 108313	
				Bogotá D.C., Octubre 16 de 2012 - 17:14:32	
RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS				NI 860.041.367	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446280262	16/10/2012	31.735.600.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO	
14 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	420.000.00	
				\$420.000.00	
=====					
SON: **CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-184708- -00000-0000 Fecha: 2012-10-18 16:55:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 47					
0020: 00751-841-4057-1 Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 Octubre 16 de 2012 - 17:14:43					

47
48

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 009/000	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) SANOFI	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 1053034	(32) Fecha 2010/04/21	(33) País FR
		(72) Inventor(es) AXELLE LESOT Y GAEL LAMOUREUX	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2012/11/21	(87) Publicación internacional		
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 2011/12/08		
Fecha de presentación de la solicitud: 2011/04/20	N° publicación: WO 2011/151733 A3		
No. de solicitud PCT/IB2011/002000			
(54) Título: COMPOSICIÓN A BASE DE FEXOFENADINA Y SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN			

Resumen:

La presente invención se refiere a granulados de fexofenadina, a una composición que los contiene y a un procedimiento de recubrimiento de fusión en caliente de la fexofenadina. El procedimiento de recubrimiento de fusión en caliente de la fexofenadina permite un enmascarado eficaz de su gusto amargo sin, por otro lado, ralentizar de manera inaceptable su disolución.



No. 12-184708-00000-0000

Fecha: 2012-10-18 16:55:32
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 47 48

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTIL

☐	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 ☐