



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07.59099

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS EN
COMPRIMIDOS DE DESINTEGRACIÓN RÁPIDA
Y LAS COMPOSICIONES ASÍ OBTENIDAS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K9/20//A61K31/5513
A61P25/20

71. SOLICITANTE LABORATORIOS BAGO S.A.

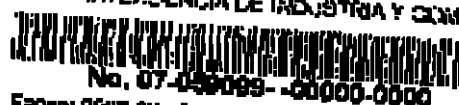
DOMICILIO BUENOS AIRES - ARGENTINA

74. APODERADO JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS.

22. BOGOTÁ, D. C.,

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-039089-00000-0000

Fecha: 2007-06-12 15:03:22 Dep. 2020 NÚMERO DE CREACIÓN:
TÍT. 2 PATENTES Exp. 1 REGISTRO DE DEPOSITO
Art. 411 PRESENTACIÓN Folios: 07

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

2

SOLICITANTE

Nombre: LABORATORIOS BAGO S.A.

Dirección: Lavalle 310 - Ciudad de Buenos Aires

Teléfono:

Fax:

E-mail:

Nacionalidad o Domicilio: Buenos Aires - Argentina

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

☐

Número

3

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

Dirección: Avenida 22 No. 37 - 31 Oficina 202

Teléfono: 244 40 96 - 369 06 24

Fax: 244-2490

E-mail: jde@medelaw.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

☐

Número: 19270,955 TP. 43,368 C.9.J

4

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: MARIO ATILIO LOS

Dirección: Lavalle 310 Ciudad Aut. de Buenos Aires
Buenos Aires - República de Argentina

Nacional o Domicilio: Buenos Aires - Argentina

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

Número:

5

Título (54)

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS EN

COMPRIMIDOS DE DESINTEGRACIÓN RÁPIDA Y LAS COMPOSICIONES ASÍ

OBTENIDAS.

6

Clasificación internacional (51): A61K9/20

7

Prioridad

SI

☐

NO

☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

8

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

6 meses

☐

12 meses

☐

18 meses

☐

Otro

☐

9

Comprobante de pago No.

07 - 21,157

Fecha:

Marzo 13 de 2007

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

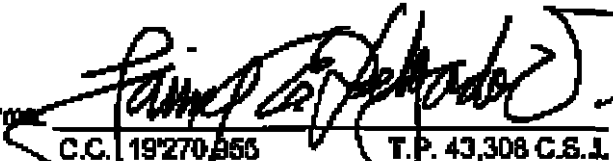
ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Certificado de la fecha de presentación de la solicitud prioridad expedida por la autoridad correspondiente y una copia certificada de la primera solicitud.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su representante.
- ☐ Resumen.
- ☐ Descripción de la invención.
- ☐ Una o más reivindicaciones.
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de arrendamiento.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Área final 12X12 y 6X6 cm.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas, parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

11

12

Nombre: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

Firma: 
C.C. 19270355 T.P. 43,308 C.S.I.

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS EN COMPRIMIDOS DE DESINTEGRACIÓN RÁPIDA Y LAS COMPOSICIONES MISMAS

La presente invención está relacionada con comprimidos preferentemente, pero no en forma excluyente, de uso sublingual o bucal, pero ofrece una notable alternativa práctica para la administración oral de los principios activos que contienen. En función de su pequeño tamaño, su notable velocidad de desintegración y la reducida permanencia del comprimido entero o fragmentos del mismo en la cavidad bucal o el espacio sublingual, dichos comprimidos presentan ventajas significativas frente a los comprimidos convencionales formulados con los mismos principios activos. Por cuanto, contribuyen al cumplimiento efectivo por el paciente de su tratamiento terapéutico.

Además, a diferencia de comprimidos orales convencionales que contienen los mismos principios activos, las composiciones farmacéuticas obtenidas por el procedimiento de la presente invención, no requieren líquidos, v. gr. agua, para su administración, lo cual le permite al paciente utilizar el producto en cualquier momento y lugar.

Los elementos necesarios para elaborar los comprimidos de rápida desintegración contienen: diluyentes, aglutinantes, lubricantes y solventes para granulación.

Como diluyentes pueden utilizarse celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, sorbitol, manitol y xilitol.

Los aglutinantes más comunes son goma acacia, gelatina, sucrosa, povidona, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, pasta de almidón; los solventes utilizados son agua, etanol y cloruro de metileno y los desintegrantes incluyen almidón, almidones modificados, ácido alginico, celulosa microcristalina, silicatos coloidales mientras que los lubricantes incluyen estearatos metálicos, ácido esteárico, ésteres del ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y talco.

Siendo los componentes preferidos para la composición farmacéutica que se describe en los ejemplos, entre otros: lactosa, povidona, carboximetilcelulosa reticulada, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, celulosa microcristalina, edulcorantes y sustancias para enmascarar el sabor.

La característica principal de las nuevas composiciones farmacéuticas reveladas y preparadas conforme a la presente invención es la presencia del principio activo distribuido en toda la masa en forma no cristalina.

Se ha encontrado experimentalmente y así se describe en el procedimiento de elaboración de la presente invención que:

Cuando el principio activo de la composición farmacéutica se disuelve en un solvente o mezcla adecuada de solventes junto con el aglutinante y una fracción del 20 al 60 % del lubricante y con la solución que se obtiene, se impregnan todos los elementos de la composición, se elimina el solvente y se comprime, se obtienen comprimidos con características ventajosas. Así, por ejemplo, se favorece la dispersión homogénea del principio activo sobre la superficie de todos los elementos de la composición farmacéutica y, por la presencia del aglutinante y lubricante en el solvente actuando como inhibidores

de cristalización, se asegura la no-recuperación en su totalidad de la forma cristalina original del principio activo en el comprimido elaborado. Ambas características (homogeneidad de distribución y estado no cristalino) mejoran notablemente la solubilidad y biodisponibilidad del principio activo de la composición.

La secuencia mencionada es conveniente y novedosa, por cuanto permite que el principio activo a posteriori de su disolución en el solvente elegido no recupere la forma cristalina original. El estado amorfo es para la mayoría de los principios activos la forma física más conveniente para favorecer su disolución y posterior absorción.

Las sustancias sólidas cristalinas tienen estructuras definidas según sistemas cristalográficos establecidos que conservan como indica Aiache J.M. et al ("Biofarmacia" – Ed. El Manual Moderno, México, 1983) aún después de la trituración fina, puesto que la organización de las moléculas en la red permanece intacta. Por otra parte, las sustancias al estado amorfo no poseen estructura definida, presentan irregularidades en las tres dimensiones, son termodinámicamente menos estables y otorgan al principio activo su máxima solubilidad.

Algunos ejemplos confirman lo anterior. Mullins y Macek (J. D. Mullins, T. J. Macek – J. Pharm. Sci., 49, 425 (1960) describen que la novoblocina amorfa es 10 veces más soluble que la cristalina y se absorbe oralmente. Mientras que la forma cristalina no es biodisponible por dicha vía de administración.

Higuchi y colaboradores (W. I. Higuchi, P. K. Lau, T. Higuchi, J. W. Schell – J. Pharm. Sci. 52, 150 (1963) destacan que la solubilidad de la

metilprednisolona amorfa es 20 veces mayor que la solubilidad de la misma sustancia al estado cristalino.

En 1972 Monkhouse et al (Monkhouse Donald C. y Lach John L. – J. Pharm. Sci. 1431 – Vol. 61 N° 9 – 1972) describen un procedimiento para incrementar la disolución de drogas poco solubles aumentando la superficie de contacto del principio activo con el medio. Para ello, mezclan y agitan durante cierto tiempo la droga con un material inerte (dióxido de silicio) en presencia de un solvente, eliminan el solvente y pulverizan la mezcla. Este procedimiento demostró que es posible aumentar la disolución de las sustancias en forma notable.

Sin embargo, este procedimiento tiene como inconveniente que no existe una relación directa entre cantidad de inerte utilizado y principio activo liberado, pero previamente depositado sobre su superficie. Además utiliza un soporte inerte no siempre conveniente para una composición farmacéutica dada.

Descripción abreviada de la Invención.

La presente invención esta basada en el descubrimiento de que es posible, cuando se trata de la fabricación de comprimidos medicinales, impedir (o retrasar) la cristalización del componente bioactivo (y obtener comprimidos de desintegración y dispensación más rápida de dicho componente) cuando en una operación de granulación preliminar de dicho componente en estado disuelto en combinación con una fracción del lubricante y del componente

aglutinante y el material granulado obtenido, previamente desintegrado, en mezcla con los componentes y la fracción restante del lubricante, se procesa en una segunda operación de granulación.

Es por consiguiente el objetivo principal de esta invención un:

Procedimiento para preparar composiciones farmacéuticas en comprimidos, de desintegración rápida y sustancialmente exentos de cristales del agente farmacológicamente activo provenientes de la modificación de la estructura cristalina en dicho agente durante las operaciones de fabricación, particularmente comprimidos bucales y sublinguales, caracterizado porque comprende:

Formar una masa granulada a partir del agente farmacológicamente activo en solución en un medio solvente farmacéuticamente aceptable con el aglutinante, 20 a 60 % ponderal de la cantidad necesaria y suficiente del lubricante e impregnar una mezcla previa de componentes de la composición hasta formar un granulado consistente; moler la masa granulada de la operación anterior, previamente secada y recuperar una masa molida de granulometría uniforme; adicionar a la masa seca y molida obtenida el resto a cien del componente lubricante y otros componentes y, dado el caso, aditivos saborizantes, mezclar y comprimir dicha masa saborizada.

Es otro objeto de la invención, las composiciones farmacéuticas en comprimidos de desintegración rápida, caracterizadas porque están sustancialmente exentas de cristales, por transformación del agente activo durante la fabricación de dichas composiciones.

El procedimiento de la presente invención permite preparar y disponer de composiciones farmacéuticas distinguibles entre otras, por las siguientes características:

1- Tiene como soporte de los principios activos los mismos excipientes de la composición farmacéutica, dado que la disolución previa del agente activo en un solvente y la posterior impregnación de todos los excipientes de la forma farmacéutica aseguran la distribución homogénea del principio activo en toda la masa precursora de los comprimidos.

2- La incorporación de inhibidores de cristalización en el medio solvente, asegura que el agente activo no recupere la estructura y forma cristalina original sobre la superficie de los elementos granulares que integran la masa de cada comprimido.

Los solventes que se utilizan pueden ser inorgánicos como agua, u orgánicos como cloruro de metileno o etanol. Estos últimos de fácil eliminación, pero siendo etanol el solvente preferido por cuanto a posteriori de su eliminación no existe la posibilidad de presencia de contaminante alguno.

También es posible usar combinaciones de etanol y agua, o etanol y cloruro de metileno, según la naturaleza del principio activo a disolver.

Como aglutinantes pueden ser utilizados: ácido alginico, metil celulosa, gelatina, goma acacia, engrudo de almidón, celulosa microcristalina y povidona. Povidona es el aglutinante de elección para la presente invención.

Como lubricantes pueden ser utilizados: ácido esteárico, estereato de magnesio o estearil fumarato de sodio, y como diluyentes pueden utilizarse lactosa, celulosa microcristalina, xilitol, manitol o sorbitol.

Descripción de las figuras.

Las figuras 1 a 5, incluidas a título ilustrativo, revelan y confirman los cambios en la estructura cristalina de uno de los agentes activos – Alprazolam – utilizado en la preparación de las composiciones farmacéuticas conforme a la presente invención.

Las figuras 1 y 2 corresponden a los gráficos resultantes del Análisis térmico diferencial (DSC – Differential Scanning Calorimetry) de alprazolam (Figura 1) y de alprazolam tratado con el lubricante y el aglutinante de la formulación utilizada en los ejemplos 1 y 2; las diferencias entre uno y otro gráfico confirman el desorden y la pérdida parcial de la estructura cristalina de alprazolam (Figura 2). Por otra parte, de la comparación de meras mezclas físicas de los mismos componentes (Alprazolam, Povidona y ácido esteárico (Figura 3) en la misma relación ponderal que la utilizada para obtener el gráfico de la figura 2, es posible distinguir un efecto perturbador mayor en la estructura cristalina (de alprazolam) procesado conforme a la presente invención, dado que el pico endotérmico de alprazolam se presenta desplazado de 229,54° C a 208,61° C, en tanto que para dicha nueva mezcla física es observable una transición a 213,03° C.

Un estudio comparativo de muestras similares a las utilizadas para obtener los gráficos de las figuras 2 y 3, en:

- i) Experiencias de difracción con rayos X, ha revelado en espectro con señales de difracción amplias y máximos difusos (figura 5) con respecto

al Alprazolam (figura 4), representativo de un ordenamiento cristalino inferior.

- ii) Las experiencias de difracción con rayos X similares con muestras de alprazolam y las mezclas físicas de Alprazolam (vide supra), también han demostrado mayores perturbaciones a nivel cristalino con respecto a los productos provenientes del simple mezclado de los mismos componentes (figuras 6 y 5, respectivamente)

La figura 7 comprende a un gráfico representativo del nivel plasmático (ng/mL $\pm$ DE) de alprazolam de una dosis única (de 0,5 mg (vía sublingual) preparada conforme a la presente invención.

Aunque el texto precedente y el texto que sigue se hace referencia a un agente o al agente activo debe entenderse que el principio de inhibición de la cristalización del agente activo ya mencionada como fundamento de la presente invención, no impone limitación alguna en cuanto concierne la preparación de composiciones binarias, es decir composiciones con dos o más agentes o componentes activos cristalizables, o no cristalizables indistintamente.

Descripción detallada de la invención

- i. Los comprimidos que se obtienen de acuerdo a la presente invención son de muy pequeño tamaño. Tienen un peso aproximado de 75 mg y preferentemente entre 30 y 40 mg.

Tienen la menor cantidad posible de excipientes no activos. Dicha cantidad es la menor posible pero suficiente y necesaria para asegurar una adecuada y estable composición farmacéutica. Así, lo confirman las determinaciones fisicoquímicas que se han realizado y se mencionan en los ejemplos de la presente invención.

La disminución significativa del contenido de excipientes permite a partir de la desintegración del comprimido la mayor interacción entre el principio que contienen y la mucosa sublingual o bucal favoreciendo la absorción del principio activo.

El peso final de los comprimidos objeto de la presente invención es prácticamente 2 a 6 veces inferior al peso de otros comprimidos convencionales que tienen igual principio activo.

II. Los comprimidos tienen un corto período de desintegración. Inferior a 1 minuto y preferentemente entre 8 a 15 segundos.

Es conocido que la desintegración es una característica de significativa importancia para los comprimidos destinadas a la administración oral y aún de mayor importancia para los comprimidos bucales y sublinguales. Particularmente, para estos últimos por cuanto los principios activos se absorben preferentemente en la cavidad bucal a través de las mucosas bucal y sublingual.

Es conocido también que cuanto mayor sea la velocidad de disgregación más rápida será la disponibilidad del fármaco en el medio para ser absorbido.

Para fármacos de amplia aplicación en terapéutica humana distintas farmacopeas especifican un tiempo máximo para la desintegración de los comprimidos con el objeto de asegurar su eficacia. Así, por ejemplo, la USP XXII exige para comprimidos sublinguales de dinitrato de isosorbide o de nitroglicerina un tiempo máximo de disgregación no mayor a 2 minutos y para tartrato de ergotamina no superior a 5 minutos. También menciona otros con mayor tiempo de desintegración.

Los antecedentes destacan la importancia práctica del tiempo de disgregación directamente asociada a la actividad terapéutica y eficacia de cada producto.

Notablemente, se observa que todos ellos tienen mayor tiempo de disgregación que los tiempos de disgregación que se obtienen con las composiciones farmacéuticas objeto de la presente invención.

Los comprimidos bucales y sublinguales objeto de la presente invención se destacan como se mencionó por su tiempo de disgregación notablemente corto. Así, por ejemplo, la disponibilidad total del fármaco para ser absorbido a través de las mucosas se produce en menos de 1 minuto y preferiblemente entre 8 y 15 segundos a posteriori de ser ubicado en la boca, variando el tiempo de disgregación en la boca en cada caso, pero dentro de los límites mencionados, según la naturaleza de la sustancia activa que contienen.

III. La disponibilidad total del principio activo libre en la cavidad bucal en un periodo de tiempo notablemente corto asegura que la absorción del fármaco transcurra preferentemente a través de la mucosa sublingual y bucal. Tal

absorción está favorecida también por la indicación al paciente de ubicar el comprimido debajo de la lengua. Además, en menos de 15 segundos prácticamente no existe comprimido entero en la cavidad bucal.

Ambos hechos aseguran para la composición original que se describe la máxima posibilidad de absorción a través de la mucosa sublingual y bucal.

La característica de absorción tiene ventaja sobre otros comprimidos de uso oral con igual principio activo, por cuanto exime al paciente del cumplimiento de condiciones recomendadas de ayuno previo o posterior a la administración del producto para asegurar la eficacia del mismo, además del inconveniente práctico de conservar al comprimido en la cavidad bucal durante un período prolongado de tiempo (10 a 15 minutos) hasta su desintegración total, tal cual se describe en trabajos de la literatura científica.

La composición farmacéutica objeto de la presente invención es aplicable a drogas de absorción bucal y sublingual compatibles con los excipientes de la composición desarrollada y la tecnología para su manufactura que se describe. Está particularmente indicada para drogas activas aún en muy pequeñas dosis.

Los principios farmacológicamente activos que ilustran la presente invención, sin ser limitantes, pertenecen a la familia de las benzodiazepinas y entre ellos son de elección: Alprazolam, clonazepam y bromazepam.

Las benzodiazepinas constituyen un grupo heterogéneo de sustancias químicas cuyo núcleo básico 5 aril 1-4 benzodiazepínico es común a todas ellas.

Las diferencias farmacodinámicas y farmacocinéticas determinan distintas aplicaciones terapéuticas de acuerdo a la intensidad de la actividad sedante, hipnótica, relajante muscular, ansiolítica o anticonvulsionante, que cada una de ellas posee.

Alprazolam es frecuentemente prescrito como agente ansiolítico, pero también ha sido objeto de investigación su aplicación en ataques de pánico. Numerosos trabajos científicos hacen referencia a este aspecto. Entre ellos:

- Ballenger JC, Burrows GD, DuPont RL Jr. – Arch. Gen. Psychiatry 45: 413-422, 1998.
- Spiegel DA – Psychopharmacol Bull. 1998, 34 (2): 191.
- Noyes R., Burrows GD, Reich JH, Judd FK, Garvey MJ et al – J. Clin. Psychiatry 1996, 57 (8): 349.
- Gleman James H. – Treatment of Panic Disorder With Alprazolam – US Patent 4.508.726 (1985).

En esta patología particular, por los trastornos que produce sobre el paciente (desasosiego, sensación de muerte inminente, desorientación), es importante una acción terapéutica lo más rápida posible en el momento y lugar en que se produzca la crisis.

Estudios realizados por distintos autores demostraron que la administración sublingual podría ser una vía de administración alternativa y

efectiva para algunas benzodiazepinas. Así, por ejemplo, se evaluó tal posibilidad con lorazepam (Gale GD, Gallon S., Porter WR. Sublingual Lorazepam: a better premedication? – Br. J. Anaesth. 1983; 55: 761-5); (Greenblatt DJ, Divoli M., Hermatz JS, et al. Pharmacokinetic comparisons of sublingual lorazepam with intravenous, intramuscular and oral lorazepam. J. Pharm. Sci. 1982; 71: 248-52); triazolam (Scavone JM, Greenblatt DJ, Friedman H., et al. Enhanced bioavailability of triazolam following sublingual versus oral administration. J. Clin. Pharmacol. 1986; 26: 208-10) y flunitrazepam (Huttel MS, Bang U. Sublingual flunitrazepam for premedication. Acta Anaesth. Scand. 1985; 29: 209-11).

En 1987 Joseph Scavone, David Greenblatt y Richard Shader (J. Clin. Psychopharmacology – Vol. 7 N° 5, Oct. 1987) demostraron en voluntarios sanos tratados con comprimidos disponibles comercialmente para administración oral que es posible con los mismos comprimidos la absorción sublingual de Alprazolam. Tales comprimidos disponibles comercialmente, solamente para uso oral, mantenidos durante 15 minutos debajo de la lengua en voluntarios con un ayuno previo de 8 horas y ayuno posterior a la administración del fármaco de 3 horas demostraron que la absorción sublingual fue tan rápida como la absorción oral en ayuno y sin diferencia estadísticamente significativa.

El pico plasmático después de la administración sublingual fue mayor que el observado a posteriori de la administración oral (17.3 versus 14.9 ng/ml). El tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima fue de 1.17 horas para la vía sublingual y 1.73 horas para la vía normal o digestiva.

En 1992 los mismos autores (J.M. Scavone, D.J. Greenblatt, J.E. Goddard, H. Friedman, J.S. Hamatz y R.I. Shader – Eur.J. Clin. Pharmacol. (1992) 42: 439-443) estudiaron el efecto de la alimentación sobre la absorción oral y sublingual de alprazolam. Confirmaron que la absorción sublingual post-prandial manteniendo el comprimido de 1 mg de alprazolam durante 15 minutos debajo de la lengua fue inferior a la absorción obtenida por los mismos autores con anterioridad en pacientes en ayuno. Observaron que el pico de la concentración plasmática para la administración post-prandial se alcanza para la vía sublingual a posteriori que para la vía oral (2.8 vs 1.8 horas, $P < 0.01$). Confirmaron que transcurridos 15 minutos no se detectaba ningún residuo debajo de la lengua proveniente de los comprimidos.

Los resultados obtenidos por dichos investigadores a través de los trabajos mencionados indican que la vía sublingual es efectivamente una alternativa que merece ser explorada. Sin embargo, dichos trabajos confirman también que no es de aplicación práctica en el campo terapéutico el uso de un comprimido oral que necesariamente debe ser mantenido durante 15 minutos debajo de la lengua para hacer posible la absorción de su principio activo. Tampoco, si dicho comprimido exige para la absorción de la benzodiazepina que contiene condiciones de ayuno previo y posterior prolongadas a la administración del producto. En particular, cuando la prescripción de la benzodiazepina, por ejemplo alprazolam, se destina al tratamiento de ataque de pánico.

Como sugieren Suck Won Kim et al (Annals of Clinical Psychiatry – Vol. 4 N° 2, Junio 1992) el paciente será beneficiado si existe una rápida acción del

producto que permita neutralizar en el menor tiempo posible los síntomas que precedan frecuentemente al ataque de pánico (prodromal symptoms) e inclusive el ataque de pánico mismo.

Igual criterio de beneficio es aplicable a las otras indicaciones terapéuticas de las benzodiazepinas cuando la composición farmacéutica asegure rapidez de liberación y acción del fármaco que contiene.

Los estudios realizados en voluntarios sanos y en pacientes utilizando la composición farmacéutica objeto de la presente invención conteniendo 0.5 mg de alprazolam por comprimido y cuya forma de aplicación se describe a continuación, confirmaron que:

- a) En menos de 30 segundos no se perciben restos del comprimido en la boca, lo cual significa que todo el principio activo de la composición farmacéutica está disponible para ser absorbido a través de la mucosa bucal.
- b) Se detecta nivel de la benzodiazepina en plasma a los 15 minutos de la administración de la forma farmacéutica.
- c) El pico máximo de absorción se obtiene a los 45 minutos de ser administrada la composición farmacéutica.
- d) Los resultados clínicos fueron satisfactorios.

I-Estudio de niveles plasmáticos:

El objetivo del estudio fue determinar —en 12 voluntarios sanos— los niveles plasmáticos de alprazolam alcanzados luego de la administración de una dosis única de 0,5 mg de alprazolam de la composición farmacéutica objeto de la presente invención y cuya elaboración se describe en los ejemplos correspondientes.

El estudio se realizó en 12 voluntarios sanos, con edades entre 21 y 50 años, que tenían antecedentes de haber recibido en alguna oportunidad una dosis de benzodiazepina, sin presentar efectos adversos, y que tuvieron un examen físico normal, así como un control bioquímico sin anomalías (hemograma, glucemia, creatinemia, uremia, proteinograma, bilirubinemia, TGO, TGP, fosfatasa alcalina, colesterol, orina completa, VDRL; HBS Ag, HIV)

A los voluntarios sanos, después de haber dado el correspondiente consentimiento firmado, se les administró por vía sublingual un comprimido de 0,5 mg de alprazolam, especialmente diseñado para una disgregación rápida y saborizado adecuadamente.

A cada voluntario se le realizó una extracción de 20 ml de sangre a los siguientes tiempos: 0; 5; 15; 30; 45; 120; 180 y 240 minutos.

El tiempo cero correspondió al momento previo a la administración del comprimido sublingual.

Luego de separar el plasma por centrifugación, se lo colocó a -20°C hasta el momento de su análisis, el que se realizó mediante cromatografía líquida de alta presión (Cromatógrafo Hewlett Packard HP 1100).

Los resultados obtenidos se detallan en la Figura 7 y Tabla VI.

Como se puede observar en la figura 7, después de la administración sublingual se detectan niveles plasmáticos a los 15 minutos, obteniéndose el pico máximo a los 45 minutos (10.73 ng/ml).

Los voluntarios sanos destacaron que en menos de 30 segundos no se encontraba comprimido entero en su boca.

Se compararon estos valores con los publicados sobre picos plasmáticos máximos de alprazolam. Así, por ej.:

a) Después de la administración de comprimidos orales conteniendo 1 mg de alprazolam, Garzone P.D. et al. obtuvieron niveles entre 14.4 y 19 ng/ml entre 1.17 y 1.73 horas posterior a la administración (GARZONE P.D. y KROBOTH P.D. - Pharmacokinetics of the Newer Benzodiazepines - CLIN. PHARMACOKIN.; 1989; 16; 337-364).

b) También se comparó con los obtenidos después de la administración postprandial de 1 mg de alprazolam por vía sublingual, pero con una formulación farmacéutica convencional para uso oral. En este caso, el pico plasmático fue de 11.3 ng/ml a las 2.8 horas de la administración (SCAVONE J.M y cols. - The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Sublingual and Oral Alprazolam In the Postprandial State - EUR. J. CLIN. PHARMACOL.; 1992; 42; 439-443).

c) También a posteriori de la administración en ayunas de 1 mg de alprazolam por vía sublingual para una composición farmacéutica

estándar destinada a la vía oral. En este caso, el pico plasmático fue de 17.3 ng/ml a las 1.17 horas (SCAVONE J.M. y cols. – Alprazolam Kinetics Following Sublingual and Oral Administration-J. CLIN. PSYCHOPHARMACOL.; 1987; 7; 332-334).

De dicha comparación surge que la novedosa composición farmacéutica de alprazolam descrita en la presente invención permite:

- a) Que el fármaco se encuentre en plasma antes de los 15 minutos posteriores a la administración.
- b) Que el pico plasmático (obtenido a los 45 minutos) sea anticipado en comparación a los obtenidos por vía oral o sublingual para las composiciones farmacéuticas orales indicadas en la literatura mencionada anteriormente.
- c) Que de acuerdo a los resultados clínicos los niveles plasmáticos obtenidos con la nueva composición farmacéutica son terapéuticamente efectivos.
- d) Que dichos niveles plasmáticos son prácticamente equivalentes a los descritos en los trabajos mencionados, por cuanto la nueva composición farmacéutica tiene solamente 0,5 mg de alprazolam y los niveles mencionados en literatura se refieren específicamente a comprimidos orales u orales pero administrados por vía sublingual cuyo contenido es de 1 mg de alprazolam.

Los resultados del estudio de niveles plasmáticos confirman las ventajas y diferencias significativas entre la novedosa composición farmacéutica descrita (cuya concentración es de solamente 0,5 mg de alprazolam por comprimido) y la publicada para comprimidos cuyo contenido unitario es de 1 mg.

II. Estudio del efecto terapéutico:

El uso clínico en un grupo de pacientes de los comprimidos de alprazolam administrados en forma sublingual ha permitido confirmar que:

- a) En período breve de tiempo desaparecen los pensamientos negativos que son los que desencadenan los síntomas y signos clásicos del ataque de pánico.
- b) En un lapso también breve se minimizan o desaparecen los síntomas habituales de los ataques de pánico, tales como: taquicardia, elevación de la presión arterial, palpitaciones, dificultad para respirar, sudoración excesiva, sequedad de mucosas.
- c) En alrededor de 15 minutos, los pacientes han superado prácticamente todo el cuadro de crisis o ataque de pánico, pudiendo reiniciar las tareas que estaban desarrollando.

La supresión del cuadro de crisis o ataque de pánico y los síntomas asociados en un período tan corto de tiempo (aproximadamente 15 minutos)

confirman la velocidad significativamente alta con que se obtienen niveles terapéuticos útiles del principio activo con la composición farmacéutica objeto de la presente invención. Dicho resultado terapéutico es compatible con la presencia de niveles plasmáticos de alprazolam detectados a partir de los 5 minutos y el nivel máximo que se alcanza entre los 30 y 45 minutos de administrado el comprimido.

A título ilustrativo, en las siguientes tablas se destaca en forma comparativa las diferencias de peso y tiempo de disgregación entre comprimidos de uso oral y los comprimidos de aplicación bucal o sublingual provenientes de la puesta en práctica de la presente invención.

TABLA 1:

COMPRIMIDOS CONTENIENDO 0.5 mg DE ALPRAZOLAM		
<u>Comprimido de uso</u>	<u>Peso promedio</u>	<u>Tiempo de desintegración</u>
a) Oral ⁽¹⁾	130 mg	< 10 minutos
b) Bucal/ Sublingual	El I: 35 mg El II: 35 mg	< 15 segundos < 10 segundos

(1) Producto comercial.

TABLA II:

COMPRIMIDOS CONTENIENDO 0.25 Y 0.5 mg DE CLONAZEPAM		
<u>Comprimido de uso</u>	<u>Peso promedio</u>	<u>Tiempo de desintegración</u>
a) Oral ⁽²⁾	170	< 20 minutos
b) Bucal/ Sublingual	El. III: 30 mg El. IV: 35 mg	< 15 segundos < 15 segundos

(2) Producto comercial.

TABLA III:

COMPRIDOS CONTENIENDO 3 mg DE BROMAZEPAM		
<u>Comprimido de uso</u>	<u>Peso promedio</u>	<u>Tiempo de desintegración</u>
a) Oral ⁽²⁾	200 mg	< 20 minutos
b) Bucal/ Sublingual	El. V: 75 mg El. VI: 50 mg El. VII: 75 mg	25 segundos 25 segundos < 25 segundos

(2) Producto comercial.

En los ejemplos siguientes se describe la forma de llevar a la práctica la presente invención. Se incluye también tiempo de desintegración, peso, friabilidad, dureza y contenido de principio activo de la composición farmacéutica.

En el ejemplo VII se describe la elaboración de comprimidos bucales o sublinguales sin principio farmacológicamente activo, utilizando en su lugar lactosa como material inerte y con el objeto de confirmar el procedimiento de elaboración y el tiempo de disgregación de la composición farmacéutica objeto de la presente invención. En Tabla IV se indican peso promedio y tiempo de desintegración.

Se ha demostrado también que la composición farmacéutica y la forma de llevarla a la práctica es de aplicación para la elaboración de comprimidos de mayor tamaño destinados a uso oral exclusivo. En tales comprimidos el tiempo máximo de disgregación fue inferior a 10 minutos y preferentemente inferior a 5 minutos.

En ejemplos IX y X se describen la aplicación del procedimiento de la presente invención a la elaboración de comprimidos de uso oral, y en Tabla V se indica peso y tiempo de disgregación. También, la notable velocidad de disolución del principio activo superior a 95 % en 10 minutos confirma la

aplicación de la invención que se describe también para comprimidos de uso oral.

TABLA IV:

COMPRIMIDOS DE LACTOSA		
<u>Comprimido de uso</u>	<u>Peso promedio</u>	<u>Tiempo de desintegración</u>
Bucal/ Sublingual	El. VII: 30 mg	< 30 segundos

TABLA V:

COMPRIMIDOS ORALES DE CLONAZEPAM				
Ejemplo	contenido	Peso promedio	Tiempo de desintegración	% de Disolución (%) (a los 10')
IX	0.25 mg	75 mg	<5 minutos	> 95%
X	0.50 mg	150 mg	< 5 minutos	> 95%

(1) Según método de disolución USP XXIII.

En los ejemplos siguientes, incluidos a título puramente ilustrativo, se describe la preparación de comprimidos, indistintamente de uso de vía sublingual o bucal.

EJEMPLO 1:

Fórmula desarrollada para 10000 comprimidos de Alprazolam sublingual o bucal.

Alprazolam	5 g
Carboximetilcelulosa reticulada	3,5 g
Saborizantes	c.s
Lactosa 200 mesh	82 g
Povidona	3,5 g
Acido esteárico	1,7 g
Celulosa microcristalina c.s.p	350 g

Para preparar 10000 comprimidos:

Disolver en 75 ml de una mezcla (1:1) etanol, cloruro de metileno, 5 g de alprazolam, 3,5 g de povidona y el 60 % de la cantidad de ácido esteárico de la fórmula.

En el recipiente de una mezcladora-granuladora (tipo Collette) colocar 0,880 g de carboximetilcelulosa reticulada (25 % de la fórmula) y las cantidades indicadas de celulosa microcristalina y lactosa. Impregnar la mezcla de polvos con la solución obtenida hasta lograr un gránulo consistente. Secar el gránulo en secadero de lecho fluido tipo Glatt hasta eliminar el solvente.

Transferir el granulado al mismo recipiente de la mezcladora-granuladora e impregnar con 30 ml de etanol. Volver a secar el granulado en secadero de lecho fluido hasta eliminar el solvente. Moler el granulado seco en equipo tipo Quadro Comil hasta obtener un tamaño de partícula uniforme.

Agregar los saborizantes y el 75 % de la cantidad calculada de carboximetilcelulosa reticulada y mezclar durante 20 minutos. Agregar la cantidad restante de ácido esteárico y mezclar durante 5 minutos. Proceder a comprimir.

Determinaciones:

Peso: 35 mg

Desintegración (Tabletas destinadas para uso sublingual, USP XXIII): menos de 15 segundos.

Friabilidad (aparato USP XXIII): menor a 0,5%

Dureza: entre 5 y 8 Kg/pulg.²

Contenido (determinado por HPLC): 0,501 mg

EJEMPLO II:

Fórmula desarrollada para 10000 comprimidos de Alprazolam sublingual o bucal.

Alprazolam	5 g
Carboximetilcelulosa reticulada	3,0 g
Saborizantes	ca
Lactosa 200 mesh	90 g
Povidona	3,5 g

Acido esteárico	1,7 g
Celulosa microcristalina c.s.p	350 g

Para preparar 10000 comprimidos: Transferir a un recipiente adecuado 270 ml de etanol, disolver 5 g de alprazolam, 3,5 g de povidona y el 60 % de la cantidad de ácido esteárico de la fórmula (1.02 g) y evaporar el solvente. Tomar en 60 ml de etanol (Mezcla A).

Transferir el 25 % de la cantidad calculada de carboximetilcelulosa reticulada y las cantidades mencionadas de celulosa microcristalina y lactosa al recipiente de una mezcladora-granuladora (tipo Collette). Impregnar la mezcla de polvos con la mezcla A obtenida previamente hasta lograr un granulado consistente. Secar el granulado en un secadero de lecho fluido Glatz, hasta eliminación del solvente.

Moler el granulado seco mediante algún medio (tipo Cuatro Cornil) de forma de obtener un tamaño de partícula uniforme. Agregar los saborizantes y el 75 % de la cantidad calculada de carboximetilcelulosa reticulada y mezclar durante 20 minutos. Agregar la cantidad restante de ácido esteárico y mezclar durante unos 5 minutos. Proceder a comprimir.

Determinaciones:

Peso: 35 mg

Desintegración (Tabletas destinadas para uso sublingual, USP XXIII): menos de 10 segundos.

Friabilidad (aparato USP XXIII): menor a 0,5 %

Dureza: entre 5 y 8 kg/pulg.²

Contenido (determinado por HPLC): 0,51 mg

EJEMPLO III:

Fórmula desarrollada para 10000 comprimidos de Clonazepam sublingual o bucal.

Clonazepam	2,5 g
Carboximetilcelulosa reticulada	3 g
Saborizantes	c.s
Povidona	3 g
Lactosa 200 mesh	70 g
Acido esteárico	1 g
Celulosa microcristalina c.s.p	300 g

Para preparar 10000 comprimidos:

Disolver en 75 ml de una mezcla (1:1) etanol-cloruro de metileno 2,5 g de clonazepam, 3 g de povidona y el 60 % de la cantidad de ácido esteárico de la fórmula (Mezcla A)

En el recipiente de una mezcladora-granuladora (tipo Collette) colocar 0,750 g de carboximetilcelulosa reticulada (25% de la fórmula) y las cantidades

Indicadas de celulosa microcristalina y lactosa. Impregnar la mezcla de polvos con la solución obtenida (Mezcla A) hasta lograr un gránulo consistente. Secar el granulado en un secadero de lecho fluido Glatt hasta eliminación del solvente.

Transferir el granulado al mismo recipiente de la mezcladora-granuladora e impregnar con 30 ml de etanol. Volver a secar el granulado en secadero de lecho fluido hasta eliminación del solvente.

Molar el granulado seco mediante algún medio (tipo Quadro Comil) de forma de obtener un tamaño de partícula uniforme. Agregar los saborizantes y el 75 % de la cantidad calculada de carboximetilcelulosa reticulada y mezclar durante 20 minutos. Agregar la cantidad restante de ácido esteárico y mezclar durante 5 minutos. Proceder a comprimir.

Determinaciones:

Peso: 30 mg

Desintegración (Tabletas destinadas para uso sublingual, USP XXIII): menor a 15 segundos.

Friabilidad (aparato USP XXIII): menor a 0,5 %

Dureza: entre 5 y 8 kg/pulg.²

Contenido (determinado por HPLC): 0.251 mg

EJEMPLO IV:

Fórmula desarrollada para 10000 comprimidos de Clonazepam sublingual o bucal.

Clonazepam	5 g
Carboximetilcelulosa reticulada	3 g
Saborizantes	c.s.
Povidona	3 g
Lactosa 200 mesh	70 g
Acido esteárico	1 g
Celulosa microcristalina c.s.p	350 g

Para preparar 10000 comprimidos: Transferir a un recipiente adecuado 520 ml de etanol, disolver 5 g de clonazepam, 3 g de povidona y el 60 % de la cantidad de ácido esteárico indicada en la fórmula anterior. Evaporar el solvente y tomar en 100 ml de etanol (Mezcla A).

Transferir el 25 % de la cantidad de carboximetilcelulosa reticulada (0,750 g) y las cantidades mencionadas de celulosa microcristalina y lactosa al recipiente de una mezcladora-granuladora (tipo Collette). Impregnar hasta lograr un gránulo consistente con la Mezcla A obtenida previamente. Secar el granulado en un secadero de lecho fluido Glatt hasta eliminar el solvente.

Moler el granulado seco mediante algún medio (tipo Quadro Comil) de forma de obtener un tamaño de partícula uniforme. Agregar los saborizantes y el 75 % de la cantidad calculada de carboximetilcelulosa reticulada y mezclar

durante 20 minutos. Agregar la cantidad restante de ácido esteárico y mezclar durante unos 5 minutos. Proceder a comprimir.

Determinaciones:

Peso: 35 mg

Desintegración (Tabletas destinadas para uso sublingual, USP XXIII): menor a 15 segundos.

Friabilidad (aparato USP XXIII): menor a 0,5%

Dureza: entre 5 y 8 kg/pulg.²

Contenido (determinado por HPLC): 0,51 mg

EJEMPLO V:

Fórmula desarrollada para 10000 comprimidos de Bromazepam sublingual o bucal.

Bromazepam	30 g
Carboximetilcelulosa reticulada	7 g
Saborizantes	c.s.
Povidona	6 g
Lactosa	160 g
Acido esteárico	2 g

Celulosa microcristalina c.s.p. 750 g

Para preparar 10000 comprimidos: Transferir a un recipiente adecuado 2200 ml de etanol-cloruro de metileno (1: 1) disolver 30 g de bromazepam, 6 g de povidona y el 60 % de la cantidad indicada de ácido esteárico (1,20 g). Evaporar el solvente y tomar con 120 ml de etanol (Mezcla A).

Transferir 25 % de la cantidad calculada de carboximetilcelulosa reticulada y las cantidades mencionadas de celulosa microcristalina y lactosa al recipiente de una mezcladora-granuladora (tipo Collette). Impregnar hasta lograr un gránulo consistente con la Mezcla A obtenida previamente. Secar el granulado en un secadero de lecho fluido Glatt, hasta eliminación del solvente.

Moler el granulado seco mediante algún medio (tipo Quadro Comil) de forma de obtener un tamaño de partícula uniforme. Agregar los saborizantes y el 75 % de la cantidad calculada de carboximetilcelulosa reticulada y mezclar durante 20 minutos. Agregar la cantidad restante de ácido esteárico y mezclar durante unos 5 minutos. Proceder a comprimir.

Determinaciones:

Peso: 75 mg

Desintegración (Tablas destinadas para uso sublingual, USP XXIII): 25 segundos.

Friabilidad (aparato USP XXIII): menor a 0,5 %

Dureza: entre 5 y 8 kg/pulg.²

Contenido (determinado por HPLC): 3,02 mg

EJEMPLO VI:

Fórmula desarrollada para 10000 comprimidos de Bromazepam sublingual o bucal.

Bromazepam	30 g
Carboximetilcelulosa reticulada	3,5 g
Saborizantes	c.s.
Povidona	3,5 g
Lactosa	70 g
Acido esteárico	1 g
Celulosa microcristalina c.s.p	500 g

Para preparar 10000 comprimidos: Disolver en 2280 ml de una mezcla formada por etanol-cloruro de metileno (1: 1), 30 g de bromazepam, 3,5 g de povidona y el 60 % de la cantidad indicada de ácido esteárico (0,600 g).

Transferir el 25 % de la cantidad calculada de carboximetilcelulosa reticulada y las cantidades mencionadas de celulosa microcristalina y lactosa al recipiente de una mezcladora-granuladora (tipo Collette). Impregnar gradualmente la mezcla de polvos con la solución obtenida. Secar en una secadora de lecho fluido Glatt hasta eliminación de solvente.

Moler el granulado mediante algún medio (tipo Quadro Comil) de forma de obtener un tamaño de partículas uniforme. Agregar los saborizantes el 75 % de la cantidad calculada de carboximetilcelulosa reticulada y mezclar durante 20 minutos. Agregar la cantidad restante de ácido esteárico y mezclar durante 5 minutos. Proceder a comprimir.

Determinaciones.

Peso: 50 mg

Desintegración (Tabletas destinadas para uso sublingual, USP XXIII): 25 segundos.

Friabilidad (aparato USP XXII): menor a 0,5 %

Dureza: entre 5 y 8 kg/pulg.²

Contenido (determinado por HPLC): 3,02 mg

EJEMPLO VII:

Fórmula desarrollada para 10000 comprimidos de Lactosa sublingual o bucal.

Carboximetilcelulosa reticulada	3 g
Saborizantes	c.s.
Povidona	3 g
Lactosa 200mesh	72,5 g
Acido esteárico	1 g
Celulosa microcristalina	300 g

Para preparar 10000 comprimidos: Transferir 50 ml de etanol y 10 ml de agua a un recipiente adecuado, disolver 3 g de povidona y el 60 % de la cantidad de ácido esteárico estipulada. Transferir 25 % de la cantidad calculada de carboximetilcelulosa reticulada y las cantidades mencionadas de celulosa microcristalina y lactosa al recipiente de una mezcladora-granuladora (tipo Collette).

Impregnar la mezcla de polvos con la solución obtenida hasta lograr un granulado consistente. Secar el granulado en un secadero de lecho fluido Glatt, hasta eliminación del solvente.

Moler el granulado seco mediante algún medio (tipo Quadro Comil) de forma de obtener un tamaño de partícula uniforme. Agregar los saborizantes y el 75 % de la cantidad calculada de carboximetilcelulosa reticulada y mezclar durante 20 minutos. Agregar la cantidad restante de ácido esteárico y mezclar durante 5 minutos. Proceder a comprimir.

Determinaciones:

Peso: 30 mg

Desintegración (Tabletas destinadas para uso sublingual, USP XXIII): menor a 30 segundos.

Friabilidad (aparato USP XXII): menor a 0,5 %

Dureza: entre 5 y 8 kg/pulg.²

EJEMPLO VIII:

Fórmula desarrollada para 10000 comprimidos de Bromazepam sublingual o bucal.

Bromazepam	30 g
Carboximetilcelulosa reticulada	7 g
Saborizantes	c.s.
Povidona	6 g
Lactosa	150 g
Acido esteárico	2 g
Celulosa microcristalina c.s.p	750 g

Para preparar 10000 comprimidos: Disolver en 2280 ml de una mezcla formada por etanol-cloruro de metileno (1: 1), 30 g bromazepam, 3,6 g. de povidona y el 60 % de la cantidad indicada de ácido esteárico (1,2 g).

Transferir el 25 % de la cantidad calculada de carboximetilcelulosa reticulada y las cantidades mencionadas de celulosa microcristalina y lactosa al recipiente de una mezcladora-granuladora (tipo Collette).

Impregnar la mezcla de polvos con la solución obtenida. Secar en un secadero a lecho fluido Glatt hasta eliminación del solvente.

Moler el granulado seco mediante algún medio (tipo Quadro Comill) de forma de obtener un tamaño de partícula uniforme. Agregar los saborizantes y el 75 % de la cantidad calculada de carboximetilcelulosa reticulada y mezclar

durante 20 minutos. Agregar la cantidad restante de ácido esteárico y mezclar durante unos 5 minutos. Proceder a comprimir.

Determinaciones:

Peso: 75 mg

Desintegración (Tabletas destinadas para uso sublingual, USP XXII): menor a 25 segundos.

Friabilidad (aparato USP XXIII): menor a 0,5 %

Dureza: entre 5 y 8 kg/pulg.²

Contenido (determinado por HPLC): 3,1 mg

EJEMPLO IX:

Fórmula desarrollada para 10000 comprimidos de Clonazepam orales.

Clonazepam	2,5 g
Carboximetilcelulosa reticulada	7 g
Saborizantes	c.s.
Povidona	6 g
Lactosa	150 g
Acido esteárico	2 g
Celulosa microcristalina c.s.p	750 g

Para preparar 10000 comprimidos: Disolver en 75 ml de una mezcla (1: 1) etanol-cloruro de metileno, 2,5 g de clonazepam, 8 g de povidona y el 60 % de la cantidad de ácido esteárico indicada (Mezcla A).

En el recipiente de una mezcladora-granuladora (tipo Collette) colocar el 25 % de la cantidad calculada de carboximetilcelulosa reticulada y las cantidades mencionadas de celulosa microcristalina y lactosa. Impregnar la mezcla de polvos con la solución obtenida (Mezcla A) hasta lograr un gránulo consistente. Secar el granulado en secadero de lecho fluido tipo Glatt hasta eliminar el solvente.

Transferir el granulado al mismo recipiente de la mezcladora-granuladora e impregnar con 30 ml de etanol. Volver a secar el granulado en secadero de lecho fluido tipo Glatt hasta eliminar el solvente.

Moler el granulado seco mediante algún medio (tipo Quadro Comil) de forma de obtener un tamaño de partícula uniforme. Agregar los saborizantes y el 75 % de la cantidad calculada de carboximetilcelulosa reticulada y mezclar durante 20 minutos. Agregar la cantidad restante de ácido esteárico y mezclar durante 5 minutos. Proceder a comprimir.

Determinaciones:

Peso: 75 mg

Desintegración (según USP XXIII): < 5 minutos.

Friabilidad (aparato USP XXIII): menor a 0,5 %

Dureza: entre 5 y 8 kg/pulg.²

Contenido (determinado por HPLC): 0,251 mg

EJEMPLO X:

Fórmula desarrollada para 10000 comprimidos de Clonazepam orales.

Clonazepam	5 g
Carboximetilcelulosa reticulada	7 g
Saborizantes	c.s.
Povidona	6 g
Lactosa	150 g
Acido esteárico	2 g
Celulosa microcristalina c.s.p.	750 g

Para preparar 10000 comprimidos: Transferir 25 % de la cantidad calculada de carboximetilcelulosa reticulada y las cantidades mencionadas de celulosa microcristalina y lactosa al recipiente de una mezcladora-granuladora (tipo Collette). Transferir 620 ml de etanol a un recipiente adecuado, disolver 5 g de clonazepam, 6 g de povidona y el 60 % de la cantidad de ácido esteárico estipulada. Evaporar a sequedad y retomar con 100 ml de etanol. Impregnar la mezcla de polvos con la última solución obtenida hasta lograr un gránulo consistente. Secar el granulado en un secadero de lecho fluido Glett, hasta eliminación del solvente. Molar el granulado seco mediante algún medio (tipo Quadro Comil) de forma de obtener un tamaño de partícula uniforme. Agregar los saborizantes y el 75 % de la cantidad calculada de carboximetilcelulosa

reticulada y mezclar durante 20 minutos. Agregar la cantidad restante de ácido esteárico y mezclar durante unos 5 minutos. Proceder a comprimir.

Determinaciones:

Peso: 150 mg

Desintegración (según USP XXIII): < 5 minutos.

Friabilidad (aparato USP XXIII): menor a 0,5%

Dureza: entre 5 y 8 kg/pulg.²

Contenido (determinado por HPLC): 0,502 mg

REIVINDICACIONES.

- 1- Procedimiento para preparar composiciones farmacéuticas en comprimidos, de desintegración rápida, particularmente en comprimidos orales, preferentemente sublinguales, sustancialmente exentos de cristales del agente biológicamente activo, caracterizado porque comprende:

formar una solución del agente biológicamente activo en un disolvente farmacológicamente aceptable, junto con el agente inhibidor de la cristalización formado por una mezcla del aglutinante y 20 a 80 % ponderal de la cantidad total del lubricante; impregnar con la solución así obtenida una mezcla de los componentes de carga y excipientes de la composición hasta formar una masa granulada consistente; moler la masa granulada obtenida anteriormente, previamente secada, hasta obtener una masa molida de granulometría uniforme; adicionar a la masa seca y molida así obtenida, el resto hasta 100% del componente lubricante y demás componentes y opcionalmente aditivos saborizantes; mezclar y comprimir la masa saborizada.

- 2- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente se selecciona entre agua, etanol, cloruro de metileno, una mezcla de etanol-cloruro de metileno y etanol-agua.
- 3- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el componente aglutinante se selecciona entre carboximetilcelulosa,

polietilenglicol, gelatina, almidón, povidona, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y derivados de celulosa.

- 4- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el saborizante se selecciona entre esencia en polvo, aspartame o debitter y el componente lubricante es ácido esteárico, estearato de magnesio y esteril fumarato de sodio; y porque las composiciones preparadas comprenden además diluyentes tales como lactosa, celulosa microcristalina, xilitol, manitol y sorbitol.
- 5- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los comprimidos obtenidos poseen un tiempo de disgregación inferior a 1 minuto, preferentemente inferior a 0,5 minuto en vía oral.
- 6- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el agente biológicamente activo es una benzodiazepina.
- 7- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente biológicamente activo es alprazolam presente en una cantidad de entre 0,125 a 2 mg por comprimido.
- 8- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente biológicamente activo es una benzodiazepina elegida entre clonazepam y bromazepam y los comprimidos obtenidos poseen un tiempo de disgregación inferior a 1 minuto, preferentemente inferior a 0.5 minuto en vía oral.
- 9- Composición farmacéutica en comprimidos de desintegración rápida obtenida por el proceso según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente biológicamente activo se encuentra en la forma

sustancialmente exenta de cristales obtenidos por transformación directa durante el procedimiento.

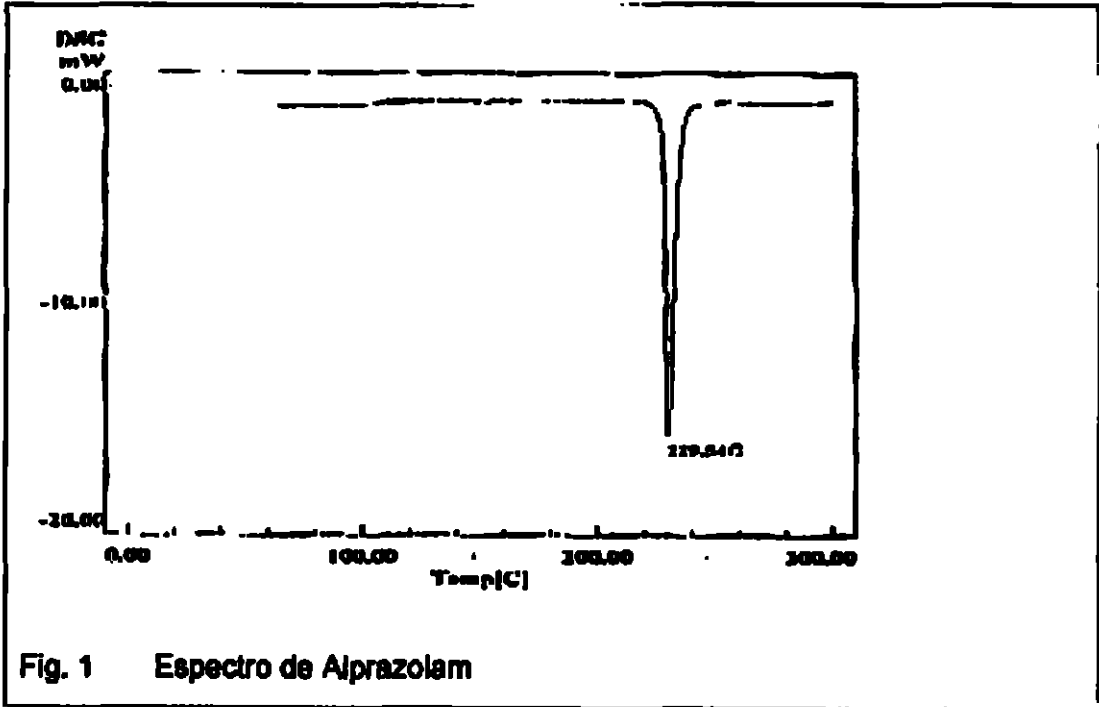
- 10-Composición según la reivindicación 9, caracterizada porque el principio activo sustancialmente exento de cristales se obtiene formando una solución del agente biológicamente activo en un disolvente farmacológicamente aceptable, junto con el agente inhibidor de la cristalización formado por una mezcla del aglutinante y 20 a 60% ponderal de la cantidad total del lubricante.
- 11-Composición según cualquiera de las reivindicaciones 9-10, caracterizada porque los comprimidos tienen un tiempo de disgregación entre 5 segundos y 7 minutos, preferiblemente inferior a 30 segundos.
- 12-Composición según la reivindicación 10, caracterizada porque el agente biológicamente activo es una benzodiazepina.
- 13-Composición según la reivindicación 12, caracterizada porque la benzodiazepina es alprazolam presente en una cantidad de entre 0,125 a 2 mg por comprimido.
- 14-Composición según la reivindicación 12, caracterizada porque la benzodiazepina es bromazepam.

RESUMEN

Procedimiento para preparar composiciones farmacéuticas en comprimidos de desintegración rápida sustancialmente exentos de cristales del principio farmacológicamente activo provenientes de la modificación de la estructura cristalina del agente durante las operaciones de fabricación de los mismos y las composiciones farmacéuticas obtenidas.

Condiciones de operación del DSC

Tipo de detector: Shimadzu DSC-50		
Fecha de adquisición: 00/03/03		
Peso: 6.410 [mg]		
Atmósfera: Nitrógeno		
Velocidad de flujo: 40.00 [mL/min]		
Observación: Alprazolam-Providona-Ac. Esteárico.		
Programa de Temperatura		
Velocidad	Temperatura de retención	Tiempo de retención
[C/min]	[C]	[min]
10.0	120.0	1.0
5.0	280.0	1.0



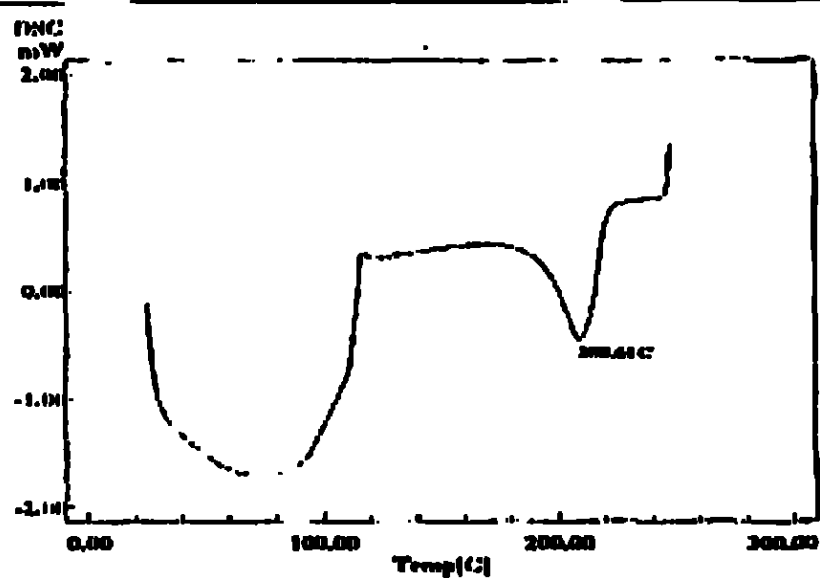


Fig. 2 Espectro de Alprazolam de acuerdo al procedimiento descrito

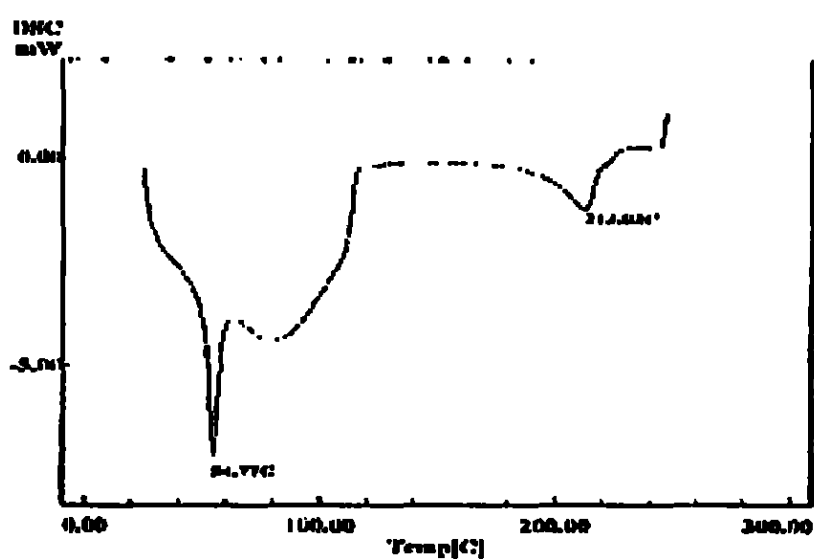


Fig. 3 Mezcla física de Alprazolam - Povidona - Acido Estearico

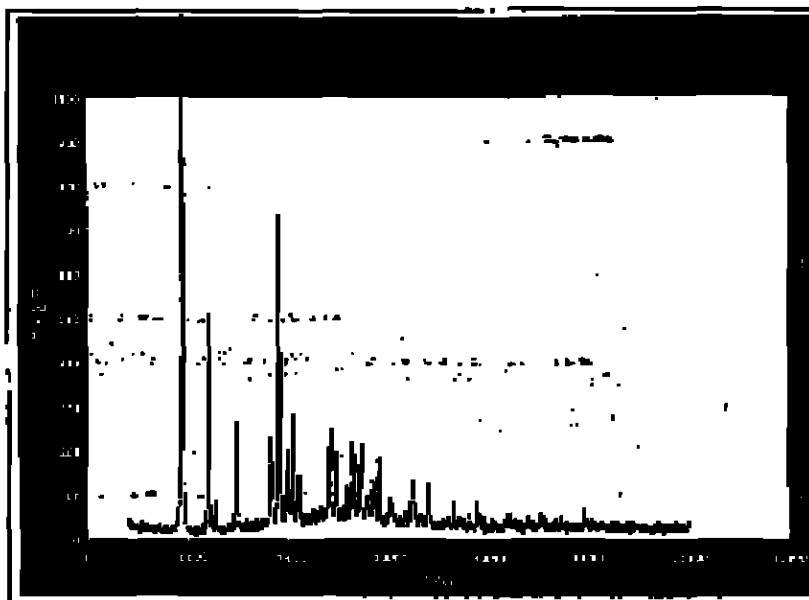


Fig. 4: Espectro de Alprazolam

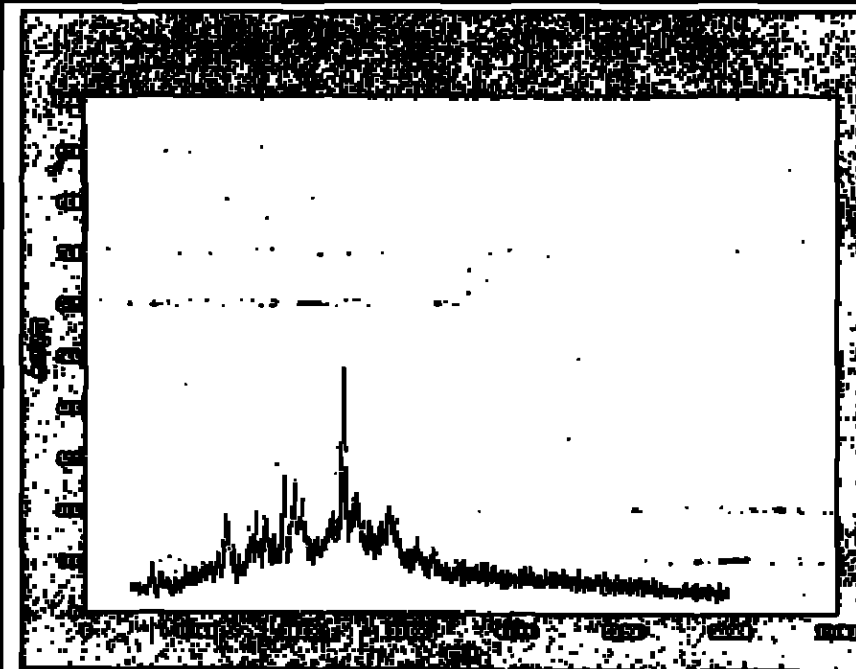
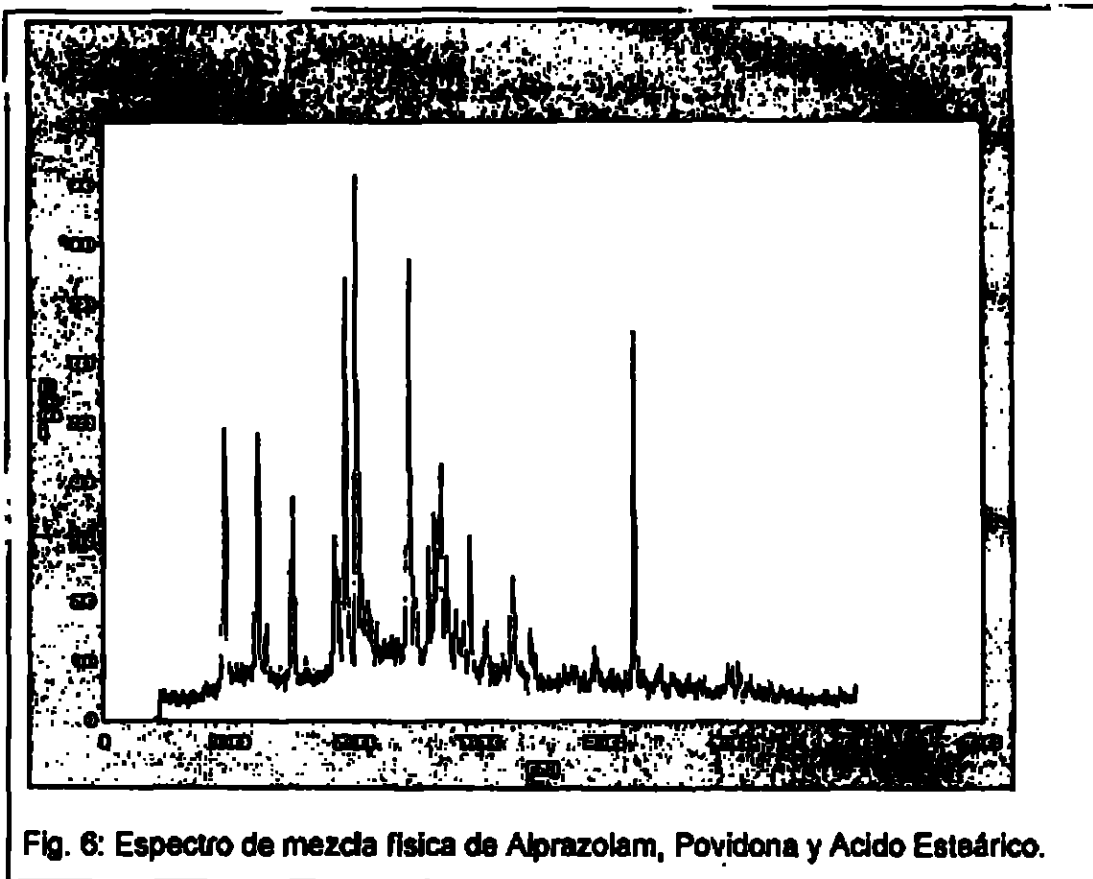


Fig. 5: Espectro de Alprazolam de acuerdo al procedimiento descrito.



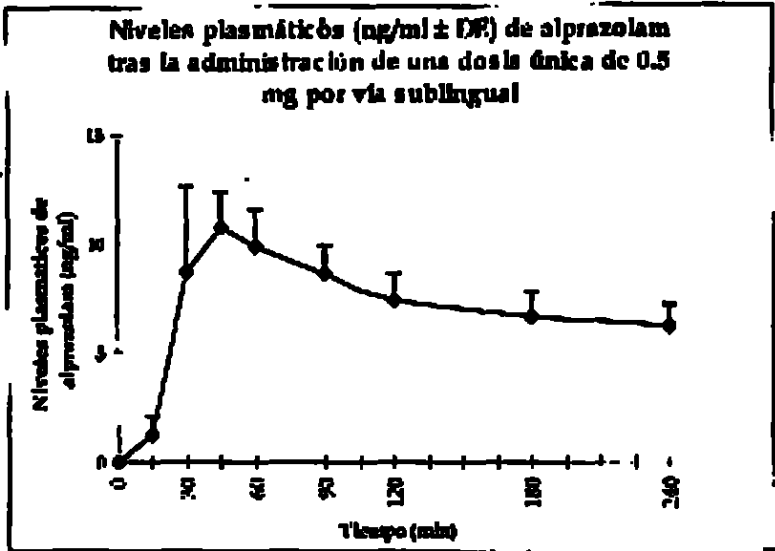


Figura 7

TABLA VI: Media $\pm$ DE de las concentraciones plasmáticas de alprazolam (ng/ml) obtenidas después de su administración sublingual de 0.5 mg

Tiempo en minutos (número de voluntarios)								
0(12)	5(12)	15(8)	30(12)	45(12)	60(12)	120(12)	180(12)	240(12)
	0.5	1.24 $\pm$ 0.9	8.71 $\pm$ 3.86	10.73 $\pm$ 1.6	9.87 $\pm$ 1.73	7.38 $\pm$ 1.31	6.59 $\pm$ 1.2	6.18 $\pm$ 1.1
		0		3			6	9

El área bajo la curva de 0 a 4 horas fue de 2608.85 ng/ml-h⁻¹

56
51

Este recibo debe ser utilizado

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-059099-00000-0000

Fecha: 2007-08-12 15:53:22 Dep: 2000 NUESTRAS R. COMPOSICIONES
Tip: 2 PATENTES Evt: 1 RECIBOPOSITO DISEÑOS Y PATENTES
Act: 411 PRESENTACION Folio: 62

RÁPIDA Y LAS COMPOSICIONES DE PATENTES.

EX-CELEST

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 300176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 21,157
FECHA : ABRIL 13 DE 2007

RECIBO DE CONSIGNACION

DEPOSITANTE	Tipo PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGC	FECHA PAG	Vr. PAGO
MARCIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	40240207	13/03/2007	11,445,000.00

RECIBO DE CONCEPTO

CANT. REGISTRADA	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 SOLICITUDES	7 TRAMITES DE SOL. DE DISEÑOS LABORALES	402,000.00
	TOTAL :	402,000.00

SUM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Patentes - Patentes
Modelos - Modelos
Marcas - Marcas
Propiedad Intelectual
Registros en el P.O.R.
Registros de Sanidad (HSA) - HSA
Acciones de Fideicomiso - Fideicomiso
Quedado Comercial - Industrial
Asesoría - Contratos - Otros
Representación a Nivel Mundial



Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores - Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Ave. 27 Par. Way No. 37 - 31 CD 212
Tel: (571) 2442066 - 3200874
Fax: (571) 2442066 A.A. No. 0207
E-mail: mdelgado@bago.com.co
mario@bago.com.co
mario@bago.com.co

Miembros ACP - ASPI - ANP

The undersigned _____
citizen, adult and living in _____
in my position
of legal Representative of the company _____

with headquarters in _____
grant ample an sufficient power of attorney to
JAIRO EDUARDO DELGADO VILLEGAS and/or
CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, attorneys,
adults, residing in Bogotá (Colombia), so that on our
behalf and representation, carry out before your office
all types of errands and especial procedures for the
registration and renewal of all kinds of Product and
Service trademarks, deposits of name and
commercial logotype, industrial models and
drawings, invention patents, utility models,
integrated circuits, and to be responsible as general
attorneys, for the supervision of all matters related
to industrial property, being empowered to present
and withdraw objections, to present appeals, to
request testimonials, to receive documents, to pay
legal fees, to approve exploitations, to agree on
transactions on trademark agreements with third
parties of legal entities, to abandon actions, to
substitute and to carry out all the necessary actions
before any administrative authority of the
aforementioned purposes in the event that such
procedures shall be transferred unto a judicial field,
the legal representatives are authorized to act as
plaintiff or defendant before the competent
authorities, having an ample power to settle, to submit
to arbitration, to waive, to present appeals and all
other necessary special faculties.

For that purpose, we present this power as public
done before a Notary and we subscribe it before the
Colombian Consul in this city.

I kindly request to the Superintendent of Industry
and Trade and to Head of Division, to grant ample
powers to our attorneys, who shall be able to exercise
the functions independently or collectively.

The present power of attorney revokes and cancels any
other previous powers of attorney given by the
Company in the territory of the Colombian Republic.
Sincerely,

ID Card No. _____

Issued _____

This power should be legalized by the Colombian
consulate _____

Please, submit to a public deed by public notary

Notarial Certificate:

The undersigned Notary Public _____
signature reading _____

that signs in _____

of _____

and that he is empowered to grant this power, and that
said Company exists and is duly organized in accordance
with the laws of _____

All the foregoing facts are known to the Notary due to
his having examined the respective documents to which
he, the Notary, attests.

Granted and signed, at _____ on _____

Notary Public.

Atentamente se dirige a Usted JUAN BAUTISTA
VICETTO ciudadano argentino

mayor y vecino de la Ciudad de Buenos Aires -

Argentina para manifestarle

que en mi condición de Apoderado de la firma

LABORATORIOS BAGO S.A. domiciliada

en Lavalle 310 - 0847 Buenos Aires - República

Argentina confirmo poder general, amplio

y suficiente a los Dnos. JAIRO EDUARDO

DELGADO VILLEGAS, y/o CLEMENCIA

DELGADO VILLEGAS, Abogados, mayores y

vecinos de Bogotá, D.C. (Colombia), para que en

nuestro nombre y representación adelanten ante

Ustedes toda clase de diligencias y procedimientos

especiales para el Registro y Renovación en su

Despacho, de toda clase de Marcas de Producto y

Servicio, Depósitos de Nombre y Etiqueta Comercial,

Modelos Industriales y Patentes de Invención,

Patentes Modelo de utilidad, Esquemas de Circuitos

Integrados, y atiendan como Apoderados generales la

vigilancia de todo lo referente a la Propiedad

Industrial, quedando facultados para presentar y retirar

Oposiciones, Interponer recursos, solicitar

testamentos, recibir documentos, cancelar embargos

legales, probar explotaciones, aceptar transacciones,

llevar a acuerdos marcarios con terceras personas o

entidades jurídicas, desistir, sustituir y hacer cuanto

fuere necesario ante cualquier autoridad

administrativa para los fines arriba indicados; y en

caso de que el procedimiento debiera pasar a

conocimiento judicial, quedan facultados para actuar

como demandantes o demandados ante los Jueces

que sean competentes, con poder amplio, pudiendo

transar, someter a arbitraje, desistir, interponer recursos

y con todas las demás facultades especiales que fueren

necesarias.

Con este objeto, reducimos este Mandato a

Escritura Pública ante Notario y autentizamos ante el

Consul de Colombia en esta Ciudad. Luego al Sr.

Superintendente de Industria y Comercio y al Sr. Jefe

de la División, le confiamos personería suficiente a

apoderados quienes podrán obrar en forma

conjunta o independiente.

El presente poder revoca y cancela cuantos poderes se

hubieren otorgado por la Compañía con anterioridad a

esta fecha en el territorio de la República de Colombia.

Atentamente

El representante de la mandante deja constancia que la

Ley del estado en que ha de ejercerse el mandato

admite la forma adoptada.

Para reducir a Escritura Pública ante Notario

Certificación Notarial:

El infrascrito Notario Público certifica que la firma que

antecede y dice JUAN BAUTISTA

VICETTO es auténtica: que el firmante es

APODERADO de LABORATORIOS

BAGO S.A. que tiene facultad para otorgar esta

poder y que dicha compañía existe y está debidamente

organizada de conformidad con las Leyes de la

República Argentina.

Todos los hechos anteriores lo constan por haber

examinado los documentos respectivos y de todo ello

da fe.

Dado y firmado en la Ciudad de Buenos Aires el

_____ de _____ de 2008.

Notario Público.



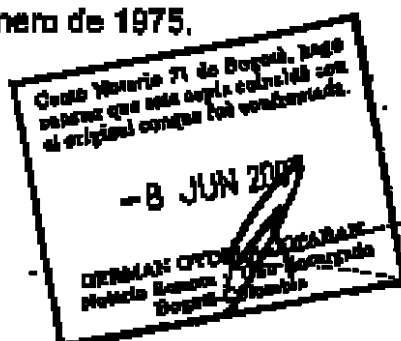


ACTA DE CERTIFICACION DE FIRMAS



F 001699286

1 Buenos Aires, 10 de Mayo de 2005. En mi carácter de Escribano
2 SILVIA MARIA PARERA-TITULAR DEL REGISTRO 1088.-
3 CERTIFICO: Que la/s firma/s que obra/n en el
4 documento que adjunto a esta foja, cuyo requerimiento de certificación de su/s
5 firma/s que se formaliza simultáneamente por ACTA número 046 del
6 LIBRO número 187, es/son puesta/s en mi presencia por la/s persona/s
7 cuyo/s nombre/s y documento/s de identidad se mencionan a continuación y de
8 cuyo conocimiento doy fe. Juan Bautista VICETTO, DNI. 23.781.045, quien
9 comparece como apoderado de "LABORATORIOS BAGO S.A." a mérito
10 de la sustitución de poder que con suficientes facultades lo fuera conferido
11 por escritura de fecha 4-8-1987, pasada por ante el Escribano de esta Ciu-
12 dad Martín María Aguirre, al Folio 8.917 del Registro 255 a su cargo, que lo
13 faculta para este acto y que en su original he tenido a la vista, doy fe.-El
14 instrumento no cumple con las formas exigidas por las leyes vigentes en la
15 República Argentina, debiendo juzgarse su validéz con sujeción a las nor-
16 mas del Estado donde ha de ejercerse, conforme voluntad del otorgante y lo
17 dispuesto en el artículo 2º de la Convención Interamericana sobre régimen
18 legal de poderes para ser utilizados en el extranjero suscripta en Panamá
19 el 30 de enero de 1975.



SA 54

APOSTILLE

REPÚBLICA ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A. 00037013

1. PAÍS: REPÚBLICA ARGENTINA

El presente documento público,

2. Ha sido firmado por ALBERTO IGNACIO PAZ

3. Quien actúa en calidad de CONSEJERO

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES 6. El día 18/05/2005

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

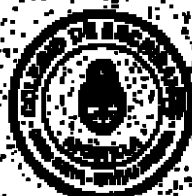
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

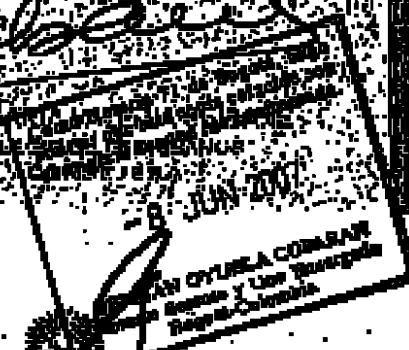
8. Bajo el número: 050518034419

9. Sello / Timbre

10. Firma



[Handwritten signature]



LEGALIZACION



L 006499889

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano ELIANA MARIA PAREIRA MONTENEGRO obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° 050518034419 la presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, 18 de Mayo de 2005



[Handwritten signature]
EFC. ALBERTO IGNACIO PAZ
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

CDERA - LEY 134 2004
LEGALIZATION
060516188602



060524045404



6025

10/05/2006 10:22:19 24/05/2006 10:29:40

ASSIGNMENT BY THIS AGREEMENT

CESIÓN POR EL PRESENTE CONTRATO

Assignor
(assignor's name)

Cedente MARIO ATILIO LOS
(nombre del cedente)

addressed at
(assignor's address)

domiciliado en Lavalle 310 - Ciudad de Buenos Aires
- República Argentina
(dirección del cedente)

assign (s) sell (s) and transfer (s) in whole ownership and
dominion to:
Assignee
(assignee's name)

cede (n), vende (n) y transfiere (n) en toda propiedad y
dominio a
LABORATORIOS BAGO S.A.
Cesionario
(nombre del cesionario)

addressed at
(assignee's address)

domiciliado en Lavalle 310 - Ciudad de Buenos Aires
- República Argentina
(dirección del cesionario)

all the rights, titles and interests on the following industrial
property rights:
list of patents, trademarks or applications thereof, in the
assigned)

todos los derechos, títulos e intereses correspondientes a
los siguientes privilegios de propiedad industrial:
PATENTE DE INVENCION SOBRE: PROCEDIMIENTO
PARA PREPARAR COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS
EN COMPRIMIDOS DE DESINTEGRACIÓN RÁPIDA Y LAS
COMPOSICIONES ASÍ OBTENIDAS

The price of this transfer is the amount of:
(consideration or price of the assignment)

El precio de esta transferencia es la cantidad de: USD
1,00 (un dólar americano)

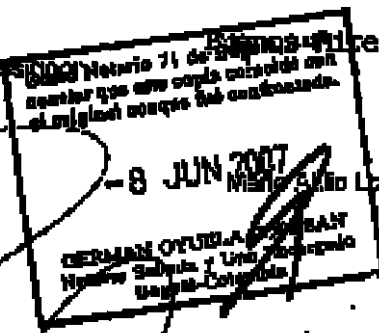
Provee fijado by the parties and already received by the
assignor.

Libramento fijado por las partes y ya recibido por la parte
cedente.

Date and place of execution by Assignor
on the date of: May, 2006
in the City of: Buenos Aires

Buenos Aires, 12 de mayo de 2006.

Signature of two witnesses
(indication of address is necessary)



Signature of the Assignor
(Firma del cedente)

1. Witness (testigo)
Name: JUAN B. VICETTO

JOSE M. VICETTO 2. Name:

1. Address: Lavalle 310
Buenos Aires

Lavalle 310 2. Address:
Buenos Aires

2. Witness (testigo)

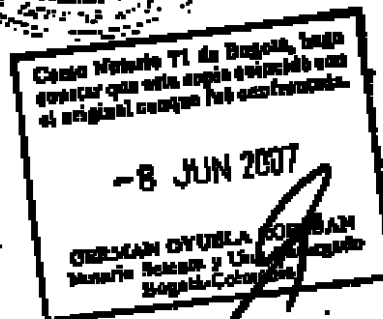
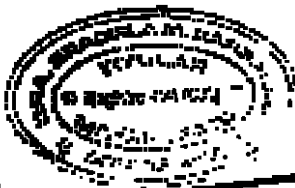
2 Mayo 2006





F 002230357

1 Buenos Aires, 12 de Mayo de 2006, En mi carácter de Escribano
2 Titular del Registro Notarial 452, GRACIELA M. CARRILLO.- - - - -
3 CERTIFICO: Que la/s firma que obra/n en el
4 documento que adjunto a esta foja, cuyo requerimiento de certificación de su/s
5 firma/s que se formaliza simultáneamente por ACTA número 167 del
6 LIBRO número 41, están puesta/s en mi presencia por la/s persona/s
7 cuyas nombre/s y documenta/s de identidad se menciona/n a continuación y de
8 cuyo conocimiento doy fe. Mario Atilio LOS, DNI.4.361.708. Dicha persona
9 manifiesta actuar en carácter propio. CONSTE.



57-62

APOSTILLE

REPÚBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00076941

1. PAÍS: REPÚBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por HECTOR RODOLFO NOVARO

3. Quien actúa en calidad de CONSEJERO

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS
AIRES



LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

5. El día 24/05/2006

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS

DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO
Calle 4055 (vía 02/09/2003)

6. Bajo el número: 060524045404

9. Sello / Timbre



10. Firma

[Handwritten signature]

ESC. MARIA WILHELA BEILARIE
COLEGIO DE ESCRIBANOS
Calle 4055 (vía 02/09/2003)
Calle 4055 (vía 02/09/2003)



LEGALIZACION



COLEGIO DE ESCRIBANOS
Calle 4055 (vía 02/09/2003)

L 007013058

El COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma y sello del escribano GRACIELA MARIA CARBAJO obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° 0605161886021. La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, Mes de Mayo de 2006

[Handwritten signature]

ESC. HECTOR RODOLFO NOVARO
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

6358

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-058098-00000-0000

Fecha: 2007-08-12 10:53:22 Dep: 2020 NUECREACION
Pa: 2 PATENTES Evt: 1 REGDEPOSITO
Ad: 411 PRESENTACION Folio: 62

D
A

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Descripción de la invención ☐
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Edgar Navarro

Firma Responsable

Fecha 2007-06-12

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@alc.gov.co
www.alc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

59

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 41

2026
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
DEI/DAO VILLERGA JAIME EDUARDO
Apoderado(a) y/o Representante de
LABORATORIOS BAGO S.A.

REFERENCIA	Radicación No. 07 59099
	Trámite 2
	Evento 1
	Actuación 416
	Oficio No. 3396
	Folios 1

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

De acuerdo con lo previsto por el artículo 40 de la Decisión 486/00, la publicación en este caso se hará a partir del día 12 del mes de Diciembre de 2006.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 16 JUL 2007


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

adpal