



19

OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 164 215**

51 Int. Cl.<sup>7</sup>: A61K 9/20

A61K 47/42

A61K 31/60

12

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **96305519.9**

86 Fecha de presentación: **26.07.1996**

87 Número de publicación de la solicitud: **0 768 082**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.1997**

54 Título: **Comprimidos de aspirina estabilizados recubiertos con gelatina.**

30 Prioridad: **28.07.1995 US 508647**

73 Titular/es: **Bristol-Myers Squibb Company**  
**345 Park Avenue**  
**New York, N.Y. 10154, US**

45 Fecha de la publicación de la mención BOPI:  
**16.02.2002**

72 Inventor/es: **Patell, Mahesh**

45 Fecha de la publicación del folleto de patente:  
**16.02.2002**

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCION

Comprimidos de aspirina estabilizados recubiertos con gelatina.

Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas, más en particular, a unidades de dosificación farmacéuticamente activas, recubiertas con gelatina, que contienen un ingrediente terapéuticamente activo que está sometido a hidrólisis durante el almacenamiento, hidrólisis producida por la humedad del aire o de uno o más de los componentes de la unidad de dosificación. Especialmente concierne a la estabilización de analgésicos tales como comprimidos de aspirina recubiertos con gelatina.

El agente estabilizador es una enzima proteolítica. El agente estabilizador actualmente preferido es la pepsina. Se ha encontrado que esta enzima proteolítica es un agente estabilizador a concentraciones notablemente bajas.

### Antecedentes de la invención

La aspirina (marca comercial) o acetato del ácido salicílico es un agente terapéutico bien conocido que se ha utilizado durante muchos años como analgésico así como por sus propiedades anti-piréticas y antiinflamatorias.

La pepsina es una enzima proteolítica que es la enzima digestiva principal del jugo gástrico. Controla la degradación de proteínas a proteosomas y peptonas. La pepsina se obtiene de estómagos de porcinos por maceración en agua acidulada con ácido clorhídrico, con agitación frecuente durante varios días, seguido ello de saladura con cloruro sódico o reactivo equivalente. La pepsina se precipita y flota hacia la superficie, desde la que se recupera y luego se purifica y seca.

La pepsina está disponible como preparados comerciales mezclada con lactosa. Tales preparados tienen actividades de aproximadamente 3000 a aproximadamente 20.000 unidades. Un preparado de pectina con una actividad de 3000 digiere no menos de 3000 ni más de 3500 veces su peso de albúmina de huevo coagulada. Como se ha indicado antes, la pepsina es actualmente la enzima proteolítica preferida para uso en esta invención.

Toda la evidencia disponible conduce a la conclusión de que la aspirina, que es un éster del ácido salicílico, se hace terapéuticamente activa después de hidrólisis para formar ácido salicílico libre (ASL). Hay dos problemas principales con el ASL. Uno es que es muy irritante de la mucosa gástrica y está asociado con dispepsia y hemorragia gástrica. Consecuentemente, si bien se deseable la presencia de ácido salicílico en el estómago, se hacen esfuerzos para retener a un bajo nivel la concentración de este agente.

Un segundo problema con la aspirina recubierta con gelatina es que el ácido salicílico libre, producido durante el almacenamiento por hidrólisis de la aspirina, catalizada por la humedad, desnaturaliza la gelatina haciéndola insoluble en agua. Como resultado de ello, no se libera el agente terapéutico. La fuente principal de humedad en productos recubiertos con gelatina está en la película de gelatina. La película de gelatina que reviste el comprimido contiene inicialmente 30% de humedad. Cuando se seca, la película de gelatina contiene aproximadamente de 6 a 8% de

humedad.

Se ha dedicado mucho esfuerzo y tiempo a intentos para estabilizar la aspirina y evitar la formación de ASL durante el almacenamiento de formas de dosificación de la aspirina. El problema se multiplica muchas veces cuando las formas de dosificación de la aspirina se ensayan en condiciones de alta humedad y temperatura correspondientes al almacenamiento para satisfacer los requerimientos de fecha de caducidad.

Los primitivos intentos para utilizar sílice y otros absorbentes de agua como secuestradores de agua, o de utilizar agentes solubilizadores o agentes de desintegración antes de aplicar la película de gelatina sobre la superficie del comprimido resultaron estériles puesto que, con un almacenamiento prolongado, la humedad atmosférica causó hidrólisis y la formación de ASL. Otros secuestradores de agua tales como polvos de talco, laurilsulfato sódico, glicina, carbonato sódico, etc. resultaron también decepcionantes.

Posteriormente se hicieron esfuerzos para evitar la hidrólisis recubriendo la aspirina con una delgada capa de metilcelulosa o un agente similar para recubrir. Se encontró que también estos productos tenían poco valor para estabilizar la aspirina frente a la hidrólisis.

Seguidamente se intentó mejorar la estabilidad recubriendo la metilcelulosa o cobertura similar con gelatina. La técnica utiliza a menudo el término "revestido" para describir esta cobertura con gelatina. Aunque la gelatina mejoraba el aspecto de los comprimidos y facilitaba la ingestión oral, no mejoró mucho la estabilidad porque retiene agua incluso en las condiciones más rígidas de secado y es extremadamente higroscópica. Cuando se almacenan los comprimidos de aspirina recubiertos con gelatina, el agua retenida y el agua absorbida catalizan la formación de ASL.

Ha sido antes mencionada la pepsina en relación con las formulaciones de aspirina. Sin embargo, no ha sido utilizada para estabilizar los productos de aspirina de la misma manera que se describe y reivindica aquí o, de hecho, de cualquier manera que pudiera sugerir el uso descrito y reivindicado aquí.

Metcalf, en las patentes U.S. n.º. 650.760 y n.º. 671.804, describe la combinación de pepsina y gelatina para coadyuvar a la digestión de la envoltura de la cápsula o los recubrimientos de píldoras y comprimidos.

La patente U.S. n.º. 1.879.762 menciona comprimidos recubiertos con gelatina que están protegidos frente a la inestabilidad oxidante por incorporación al recubrimiento de un antioxidante tal como hidroquinona.

La patente U.S. n.º. 3.493.652 describe comprimidos de liberación controlada en los que el medicamento está recubierto con un agente de recubrimiento hidrolizable enzimáticamente que contiene una enzima que cataliza la hidrólisis. Se menciona específicamente la pepsina junto con otras aproximadamente cuarenta enzimas hidrolíticas.

La patente U.S. n.º. 3.322.626 menciona composiciones para el tratamiento del acné en las que el agente terapéutico se mezcla con pepsina u otra

enzima hidrolítica. El comprimido puede ser recubierto.

En la patente U.S. n.º. 4.716.042 se dice que se evita la descomposición de la aspirina recubierta con una película mezclando la aspirina con ácido cítrico, algínico o glutámico antes de recubrirla. No se hace mención de la pepsina.

Un desideratum de la estabilidad al almacenamiento es pasar el ensayo de los dos años. Se describen ensayos para conseguir este resultado en USP XX pág. 56 y sigtes., incorporándose aquí la descripción correspondiente. Los preparados de aspirina que pasan satisfactoriamente estos ensayos pueden calificarse de estables para un período de como mínimo dos años. Éste es el significado del término "estable" tal como se usa en la presente descripción y en las reivindicaciones. Los preparados de aspirina que en el ensayo no tienen más de 3% de ASL cuando se almacenan a 40°C durante 13 semanas a 75% de humedad relativa, o cuando se almacenan a 35°C durante 26 semanas a 75% de humedad relativa, pueden calificarse de "estables". Obviamente, los productos que se almacenan en condiciones ambientales durante dos años sin que se forme más de 3% de ASL pueden calificarse también de "estables".

#### Breve descripción de la invención

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que muy pequeñas cantidades de pepsina son capaces de estabilizar composiciones de aspirina frente a la descomposición hidrolítica, haciendo por tanto "estables" estas composiciones.

La presente composición proporciona una unidad farmacéutica de dosificación que comprende:  
a: un núcleo sólido que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto farmacéutico que, al degradarse, produce ácido u otro producto que desnaturaliza la gelatina,  
b: un primer recubrimiento sobre el mencionado núcleo, que comprende un polímero farmacéuticamente aceptable que forma película y una cantidad estabilizadora de una enzima proteolítica tal como pepsina, y  
c: un recubrimiento de gelatina que reviste el primer recubrimiento mencionado.

Las formas o unidades de dosificación de aspirina de esta invención comprenden un núcleo sólido que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de aspirina. Sobre el núcleo hay un primer recubrimiento protector. Este recubrimiento contiene una cantidad de pepsina que es eficaz para estabilizar la aspirina por un período de 13 semanas a 40°C y una humedad relativa de 75%, o durante 26 semanas a 35°C y una humedad relativa de 75%. El recubrimiento comprende pepsina dispersada con un polímero formador de película del tipo comúnmente usado en el comercio para preparados farmacéuticos. Preferiblemente, el polímero es químicamente inerte, esto es, no reacciona apreciablemente con ninguno de los componentes del medio, incluidos, por ejemplo, aspirina, pepsina, gelatina, humedad o cualquiera de las cargas usadas en los preparados. Los expertos en la técnica conocen tales materiales formadores de película.

El segundo recubrimiento sobre la unidad de dosificación es gelatina del tipo normalmente uti-

lizado para tales fines.

Los productos de la invención pueden contener, además de una cantidad terapéuticamente eficaz de aspirina, como mínimo un componente entre una amplia variedad de otros componentes terapéuticos normalmente utilizados con la aspirina. El grupo de tales componentes incluye, por ejemplo, descongestivos nasales (por ejemplo, hidrocloreto de pseudoefedrina), antihistamínicos (por ejemplo, maleato de clorfeniramina), inductores del sueño (por ejemplo, dihidrogenocitrato de difenhidramina), analgésicos (por ejemplo, paracetamol), antitusígenos (por ejemplo, hidrobromuro de dextrometorfano), cafeína, o antiácidos tales como óxido de magnesio, carbonato cálcico y similares. El paracetamol y la cafeína son aditivos especialmente preferidos para la aspirina.

#### Descripción detallada de la invención

La aspirina es bien conocida. En lo que antecede se han descrito brevemente algunas de sus propiedades. La cantidad terapéuticamente eficaz de aspirina para las formas de dosificación de esta invención variará con la utilidad propuesta y con el régimen de administración. El procedimiento de administración es oral, pero una unidad de dosificación de tratamiento puede administrarse como una unidad de dosificación o como varias unidades de dosificación a lo largo de un período de tiempo. Consecuentemente, la cantidad de aspirina en unidades específicas de dosificación no es crítica. Las cantidades terapéuticamente activas pueden variar en una ancha franja, típicamente de aproximadamente 80 a aproximadamente 700 miligramos por comprimido recubierto u otra unidad de dosificación.

En lo que antecede se han descrito la pepsina, sus propiedades y actividades y el hecho de que es asequible en una variedad de niveles de actividad.

El formador de película actualmente preferido para el primer recubrimiento es Methocel o metilcelulosa. Otros formadores de película típicamente útiles, aceptables farmacéuticamente, son hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, éteres metacrílicos (Eudragit, asequible de Rohm Pharma), etilcelulosa, metilcelulosa y sistemas pseudolátex Ethocel (asequibles de FMC). Los expertos conocerán otros materiales útiles o podrán identificarlos por referencia a la obra *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición.

La gelatina es un material de recubrimiento bien conocido usado en la práctica farmacéutica. Se obtiene por hidrólisis ácida o básica del colágeno de la piel, tendones, ligamentos y huesos. Es asequible comercialmente en muchas formas. Las principales formas comerciales son gelatina ácida de hueso y gelatina cálcica de hueso. Estas formas son las actualmente preferidas a causa de su fácil disponibilidad. Sin embargo, en la invención se puede usar cualquier gelatina farmacéuticamente aceptable adecuada para administración a seres humanos. Todas las formas de gelatina son proteínas higroscópicas solubles en agua. Su contenido de agua varía apreciablemente. Cuando la gelatina se pone primeramente en capas sobre un comprimido sustrato, está como una hoja flexible con un contenido de agua de

aproximadamente 30% en peso sobre la base de gelatina en húmedo. Cuando se seca para la distribución comercial de los comprimidos, el contenido de agua es de aproximadamente 6% en peso sobre la misma base.

Si bien normalmente la aspirina es el principal ingrediente terapéuticamente activo de las composiciones de esta invención, en la mezcla se pueden usar otros componentes terapéuticamente activos tales como los identificados en lo que antecede. Adicionalmente, la composición puede contener otros ingredientes inertes utilizados en tales composiciones, incluidos desintegrantes tales como almidón de maíz, celulosa (por ejemplo, celulosa micropulverizada), Primogel, AC-DISOL, carboximetilcelulosa sódica, Veegum HV, bentonita y otros materiales bien conocidos por los expertos; lubricantes tales como estearatos de magnesio, zinc o calcio, ácido esteárico, aceite mineral, ceras y laurilsulfato sódico; cargas tales como lactosa, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, manitol, caolín, almidón, etc; agentes reguladores del pH tales como carbonatos de magnesio, sodio o calcio.

Los productos de esta invención pueden producirse por procedimientos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica. El núcleo sólido puede producirse, por ejemplo, por compresión en una prensa de comprimidos. El primer recubrimiento se aplica típicamente proyectando una solución o suspensión acuosa que contiene la pepsina y el agente formador de película y, opcionalmente, un plastificante, mientras que los núcleos se voltean en una bandeja de recubrir. El procedimiento de recubrimiento se realiza a una temperatura elevada de manera que el agua contenida en la solución o suspensión de recubrimiento se elimina rápidamente cuando la solución o suspensión se proyecta sobre los núcleos sometidos a volteo.

El procedimiento actualmente preferido para formar un recubrimiento de gelatina es el procedimiento de revestimiento descrito en la patente U.S. n.º. 5.146.730, cuyo contenido se incorpora aquí por referencia. En síntesis, el comprimido queda revestido en un recubrimiento de gelatina formado por aplicación de capas de película elástica de gelatina en los lados opuestos del núcleo interior recubierto. Las capas aplicadas de gelatina se adaptan estrechamente a la superficie del comprimido, se unen de forma segura a ella y se cierran entre sí de manera esencialmente borde a borde en una línea de selladura que se extiende en torno al comprimido. Se conocen y pueden utilizarse otros procedimientos equivalentes.

Como se ha indicado antes, hay disponibles preparados de pepsina a varios niveles de actividad. La cantidad de aspirina en el núcleo puede variar en una amplia franja. Consecuentemente, la cantidad de cada componente en la composición final puede variar apreciablemente. La variante principal es la gelatina. Por lo general se utilizará la cantidad mínima de pepsina para conseguir la estabilidad. Si se mantienen esencialmente constantes las cantidades de todos los otros

ingredientes, la estabilidad deseada puede obtenerse variando la cantidad de pepsina que tiene un nivel específico de actividad, o variando el nivel de actividad de una cantidad específica de la pepsina utilizada.

Como es evidente, la cantidad de pepsina que será eficaz para conseguir la estabilización variará con la actividad de la pepsina seleccionada y la cantidad de aspirina a estabilizar. La cantidad óptima de pepsina de una actividad seleccionada para conseguir la estabilización de unidades de dosificación que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de aspirina puede evaluarse fácilmente con unos pocos ensayos simples o por cálculos basados en las directrices de esta discusión, especialmente en la descripción siguiente en cuanto a las cantidades óptimas de pepsina en un comprimido que contiene 674 mg de aspirina, revestido de gelatina. Si el núcleo interior pesa más o menos de 674 mg, la cantidad de pepsina utilizada para la estabilización variará consecuentemente mientras que se mantienen las mismas relaciones ponderales de los varios componentes.

Cuando la unidad de dosificación contiene un núcleo de aspirina que pesa 674 mg, la cantidad de pepsina que tiene una actividad de 3000 será de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 0,3% en peso.

Estos comprimidos recubiertos se revisten luego con gelatina usando, por ejemplo, el procedimiento de la patente U.S. n.º. 5.146.730. La cantidad total de gelatina normalmente aplicada es de aproximadamente 90 a 150 mg por comprimido, siendo el peso medio de aproximadamente 114 mg por comprimido, incluida la humedad contenida. Por tanto, los comprimidos están revestidos con aproximadamente de 11% a 20% de gelatina. Cada uno de 100 comprimidos contendrá aproximadamente de 0,2% a aproximadamente 0,3% de pepsina.

Todos los porcentajes en peso están basados en el peso total de la unidad de dosificación, esto es, el núcleo, el recubrimiento inicial, el recubrimiento de gelatina y cualesquier componentes de los mencionados recubrimientos.

Un comprimido típico de la invención cuyo núcleo central pesa aproximadamente 674 mg y contiene principalmente aspirina, puede revestirse con 5,055 mg de una mezcla que contiene 2,5275 mg de pepsina y 2,5275 mg de Methocel.

Otros comprimidos cuyo núcleo pesa más o menos de 674 mg, o cuya pepsina tiene más o menos actividad, contendrán cantidades diferentes pero equivalentes de los ingredientes indicados cuyas cantidades puede calcular fácilmente un experto siguiendo las directrices de esta descripción.

Los siguientes ejemplos no limitativos se dan sólo a modo de ilustración.

#### Ejemplo 1

Este ejemplo muestra la eficacia de la pepsina para la estabilización de aspirina.

Se prepararon mezclas que contenían los componentes que se indican en la tabla siguiente y se hicieron reaccionar durante 22 horas a 40°C. La aspirina se cuantificó por cromatografía HPLC.

Composición de la de la muestra, % p/p Aspirina/pepsina/ gelatina/agua	Aspirina recupe- rada (potencia) después de 22 h a 40°C, % de la inicial
26/26/26/22	86,0
36/0/36/28	62,6

Se observará que la cantidad de aspirina recuperada en la composición protegida con pepsina era apreciablemente más alta que en la mezcla sin protección, lo que indica que en la última mezcla se hidrolizó en mayor cantidad la aspirina a ASL. Ejemplo 2

Se prepararon comprimidos recubriendo el núcleo interior sólido de aspirina usando una mezcla acuosa que contenía 7,5% de pepsina y 7,5% de Methocel. La cantidad de recubrimiento seco sobre el núcleo era de 0,75%. El comprimido se revistió luego con gelatina para obtener un comprimido final que pesaba aproximadamente 795 mg, revestido con 15% de gelatina.

Los comprimidos se envasaron en grupos de

20 y 40 comprimidos, conteniendo cada envase un desecante estándar. Los comprimidos de aspirina se sometieron luego a ensayos acelerados de estabilidad en las condiciones que se indican en la tabla siguiente. A intervalos seleccionados, los comprimidos se ensayaron para determinar la cantidad de ASL libre formado. De la tabla se deduce fácilmente la acción estabilizadora de la pepsina. Estos comprimidos pudieron calificarse de estables para dos años.

Condición	Intervalo	20 comprimidos por envase	40 comprimidos por envase
40°C/75% de humedad relativa	4 semanas	0,7	0,7
	8 semanas	1,3	1,9
	13 seman.	1,8	2,5
35°C/75% de humedad relativa	4 semanas	0,6	0,7
	8 semanas	0,5	1,2
	13 seman.	0,9	1,7
	20 seman.	2,1	2,8
	26 seman.	2,6	3,0

## REIVINDICACIONES

1. Una unidad farmacéutica de dosificación que comprende:

a: un núcleo sólido que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto farmacéutico que, al degradarse, produce ácido u otro producto que desnaturaliza la gelatina,

b: un primer recubrimiento sobre el mencionado núcleo, que comprende un polímero farmacéuticamente aceptable formador de película y una cantidad estabilizadora de una enzima proteolítica tal como pepsina, y

c: un recubrimiento de gelatina que reviste el primer recubrimiento mencionado.

2. Una unidad de dosificación reivindicada en la reivindicación 1, en la que la enzima proteolítica es pepsina.

3. Una unidad de dosificación de acetato del ácido salicílico, que comprende:

a: un núcleo sólido que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de aspirina,

b: un primer recubrimiento sobre el mencionado núcleo, que comprende un polímero farmacéuticamente aceptable formador de película y una cantidad de pepsina que es eficaz para estabilizar la aspirina durante un período de al menos 13 semanas cuando la unidad de dosificación se almacena a 40°C y 75 % de humedad relativa o de 26 semanas cuando se almacena a 35°C y 75 % de humedad relativa, y

c: un recubrimiento de gelatina que reviste el primer recubrimiento mencionado.

4. Una unidad de dosificación reivindicada en la reivindicación 2 o la reivindicación 3, **caracterizada** porque la pepsina tiene una actividad de 3000 a 20.000 unidades.

5. Una unidad de dosificación reivindicada en la reivindicación 2 o la reivindicación 3, **caracterizada** porque la pepsina tiene una actividad de aproximadamente 3000 unidades.

6. Una unidad de dosificación reivindicada en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque el polímero formador de película es Methocel.

7. Una unidad de dosificación reivindicada en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque el núcleo contiene de

80 a 700 miligramos de acetato del ácido salicílico.

8. Una unidad de dosificación reivindicada en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque el núcleo contiene acetato del ácido salicílico junto con al menos otro agente terapéutico.

9. Una unidad de dosificación reivindicada en la reivindicación 8, **caracterizada** porque el mencionado agente terapéutico se selecciona entre descongestivos nasales, antihistamínicos, inductores del sueño, analgésicos, antitusígenos, antiácidos y cafeína.

10. Una unidad de dosificación reivindicada en la reivindicación 8, **caracterizada** porque el agente terapéutico es paracetamol o cafeína.

11. Un procedimiento para estabilizar una unidad farmacéutica de dosificación que comprende un núcleo sólido que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto farmacéutico que, al degradarse, produce ácido u otro producto que desnaturaliza la gelatina, un primer recubrimiento sobre el núcleo que comprende un polímero farmacéuticamente aceptable formador de película, y un recubrimiento de gelatina que reviste el primer recubrimiento, procedimiento que comprende también recubrir el núcleo con una cantidad de pepsina eficaz para mejorar la estabilidad del producto farmacéutico.

12. Un procedimiento para estabilizar una unidad de dosificación de aspirina, de manera que la aspirina contenida en ella sea estable durante al menos 13 semanas cuando la unidad de dosificación se almacena a 40°C y 75 % de humedad relativa, o durante 26 semanas cuando se almacena a 35°C y 75 % de humedad relativa, unidad de dosificación que comprende un núcleo sólido que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de acetato del ácido salicílico, un primer recubrimiento sobre el núcleo que comprende un polímero farmacéuticamente aceptable formador de película, y un recubrimiento de gelatina que reviste el primer recubrimiento, procedimiento que comprende también recubrir el núcleo con una cantidad de pepsina eficaz para estabilizar la aspirina durante el período mencionado.

13. Un procedimiento reivindicado en la reivindicación 12, **caracterizado** porque la pepsina se incorpora en el primer recubrimiento.

---

**NOTA INFORMATIVA:** Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

---

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.

---