

PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



01 48291 0

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Indicación: 01048291 00000000

Folios: 02
ación

Fecha (IMP): 2001-06-15 17:16:37

Trámite: 1 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad

2

S LICITANTE
(71)

Nombre: **COLUMBIA LABORATORIES (BERMUDA) LIMITED**
sociedad constituida y existente bajo las leyes de Bermuda.

Dirección: Rosebank Center, 14 Bermudiana Road, Pembroke HM8, Bermuda.

Teléfono: 548 09 70
E-mail: clientes@camyp.com
Fax: 249 40 70

Domicilio: Pembroke, Bermuda.

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**
(74)

Nombre: **Emilio FERRERO**

Dirección: Carrera 4ª No. 72-35

Teléfono: 347 38 11
E-mail: cavellier@caveller.com
Fax: 217 82 11
Domicilio: Bogotá, Colombia

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número: 438.019 TP 31.929

4

INVENT R(ES)
(72)

Nombres:
1- William J. BOLOGNA
22 Place de General Catroux, Paris 75017, Francia.
2- Howard L. LEVINE
107 Balsam St. Oceanside, New York 11572, Estados Unidos de América.
3- Dominique de ZIEGLER
6 Rue de la Source, Paris 75016, Francia.

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

5

TITUL (54)

TABLETAS BIOADHESIVAS DE HIDRATACIÓN PROGRESIVA

6

Clasificación Internacional (51) **A61K 31/56B // 31/137 // 9/32**

7

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US.
US.

(32) Fecha

11 de junio de 2001
16 de junio de 2000

(31) Número de Solicitud

115726 Aun no conocido 09/09/596.073 8772

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. 01.38.378 por \$ 356.640.00 Fecha: 11 de junio de 2001

Comprobante de pago No. 01.33.408 por \$ 100.000.00 Fecha: 29 de mayo de 2001

Comprobante de pago No. 01.33.407 por \$ 100.000.00 Fecha: 29 de mayo de 2001

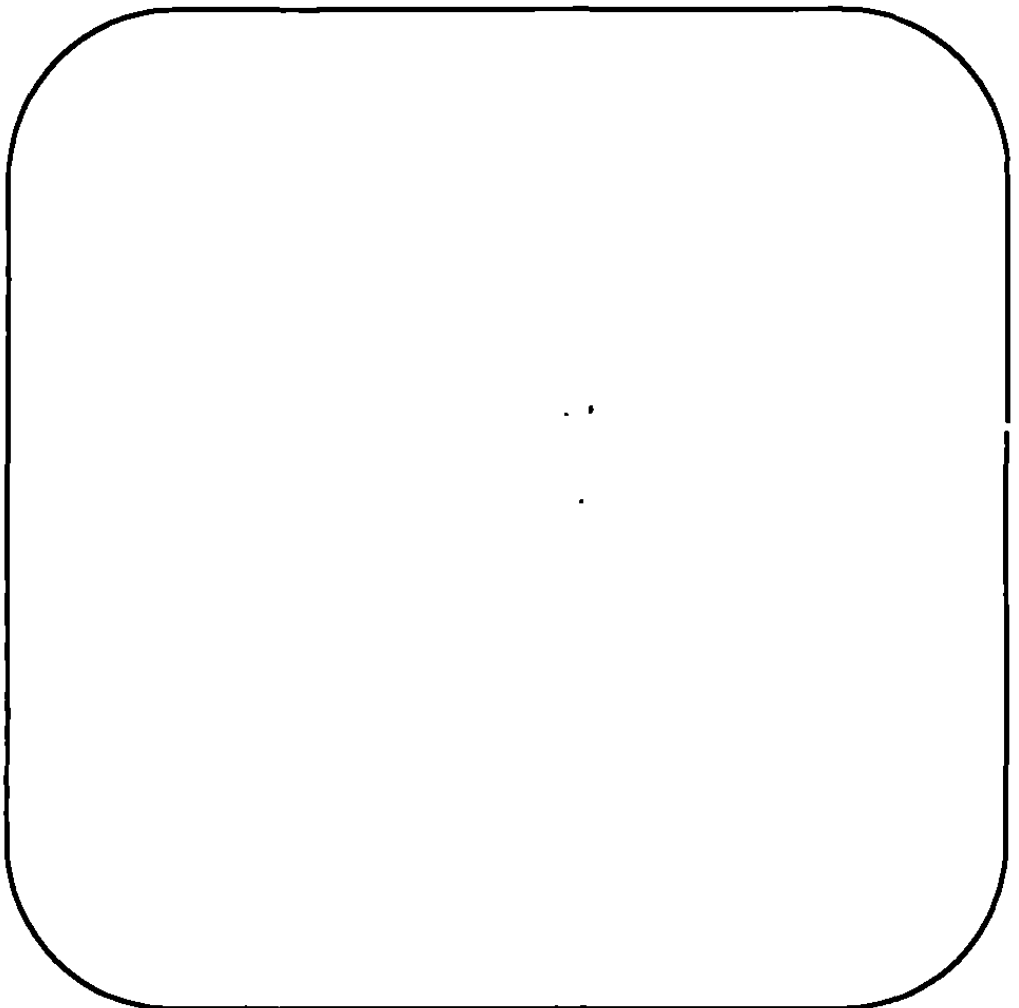
10

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
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tr de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

TABLETAS BIOADHESIVAS DE HIDRATACION PROGRESIVA

Esta es una continuación en parte de la solicitud serie No. 9/596,073, presentada en Junio 16, 2000, que es una continuación en parte de la solicitud serie No. 09/379,310, presentada en Agosto 23, 1999, que reivindica el beneficio de la solicitud provisional serie No. 60/097,843, presentada en agosto 25, 1998.

La presente invención se relaciona con composiciones bioadhesivas bioerosionables para la liberación extendida y controlada de ingredientes activos, más particularmente, la presente invención se relaciona con tabletas de hidratación progresiva para la adhesión a las paredes de las cavidades del cuerpo para la liberación sostenida de los ingredientes activos sin la degradación prematura de los ingredientes activos originada por el metabolismo o por la humedad, enzimas o por efectos del pH.

Los medicamentos y otros productos farmacéuticos han sido tradicionalmente administrados en dosis por vía de ingestión oral, rocíos nasales o inyecciones. Estos

métodos de suministro han probado ser inefectivos para pacientes con necesidad de un suministro prolongado y constante de un ingrediente activo suministrado al torrente sanguíneo. Particularmente difíciles son los pacientes necesitados de dosis durante el tiempo de sueño. Para estos pacientes, las píldoras de disolución lenta de líneas intravenosas ("IV"), y los supositorios o parches transdérmicos se han descritos. Sin embargo, el inconveniente y la incomodidad de los IV, la extensión corta de vida de muchos ingredientes activos ingeridos provenientes de la degradación gastrointestinal o el metabolismo del hígado de primer paso, y la incapacidad de muchos productos a ser confortablemente suministrados transdérmicamente en dosis adecuadas o en concentraciones controladas han comprobado estos métodos como insatisfactorios.

Expertos previos han intentado cumplir con las necesidades de la técnica al desarrollar productos para la administración por transmucosa de los ingredientes activos. Por ejemplo, ciertos ingredientes activos se pueden administrar rápidamente en el torrente sanguíneo por vía de las paredes de la cavidad del cuerpo tales como las cavidades bucal o vaginal, sin el riesgo de

degradación hepática de primer paso. Generalmente, el suministro de los ingredientes activos a través de las superficies de la mucosa se puede mejorar mediante el uso de formulaciones bioadhesivas. Sin embargo, un área particular en donde aquellos expertos en la técnica han intentado, hasta el presente de manera fallida, cumplir con las condiciones de la técnica es en el desarrollo de tabletas bioadhesivas útiles para aplicaciones de liberación sostenida sin el riesgo de degradación del ingrediente activo que se está liberando.

La "liberación sostenida" generalmente se refiere a liberación continua o esporádica de un ingrediente activo durante un tiempo prolongado después de una administración simple, por medio del cual el nivel de ingrediente activo disponible al paciente huésped a menudo se mantiene a un nivel constante durante un periodo de tiempo. Como se utiliza aquí, también se pretende cubrir la situación donde la liberación de un ingrediente activo se controla durante un periodo de tiempo en donde el nivel de ingrediente activo disponible al huésped (biodisponibilidad) puede estar a un nivel variable pero predeterminado en un instante particular del tiempo de tratamiento.

Las tabletas bioadhesivas de liberación sostenidas conocidas en la técnica pueden ser generalmente divididas en dos categorías: (1) tabletas que consisten de carbómeros solubles en agua y (2) tabletas que consisten de polímeros insolubles. Ambos tipos de tabletas han probado ser insatisfactorias para muchas aplicaciones. Por ejemplo, numerosos expertos han intentado formular una tableta bioadhesiva de liberación sostenida adecuada proveniente de carbómeros solubles en agua tales como la resina de carbómero 934P o CARBOPOLTM 974 (comercialmente disponible de B.F. Goodrich, Cleveland, Ohio). Sin embargo, tales tabletas a menudo son solo capaces de adherirse a las paredes de la cavidad del cuerpo durante cortos periodos de tiempo, por ejemplo, 6 horas o menos. También, estas tabletas son fácilmente desalojadas de la pared de la cavidad del cuerpo y de esta manera poner a los pacientes que utilizan tales tabletas de manera bucal con riesgo de asfixia. Adicionalmente, estas tabletas de la técnica anterior se hacen inherentemente hidratadas de manera relativamente rápida y pueden así exponer prematuramente el reservorio del ingrediente activo a degradación por humedad o por enzimas del ambiente

huésped tal como de bacterias en las cavidades sépticas oral o vaginal.

Similarmente, las tabletas comprendidas de polímeros insolubles, tales como policarbofilo, han probado ser inadecuadas para muchas aplicaciones. Por ejemplo, aunque las tabletas de policarbofilo son capaces de unión prolongada a las paredes de la cavidad del cuerpo, tales tabletas no se adhieren inmediatamente, haciéndolas imprácticas para ciertos tratamientos tales como el suministro local de ingredientes activos a pacientes durante las horas de sueño. Además, tales tabletas a menudo no son suficientemente suaves para proporcionar comodidad e imperceptibilidad o proporcionar seguridad de una aspiración potencial de la tableta.

Adicionalmente, por ejemplo, ningún tipo de tableta de la técnica anterior es particularmente adecuada para el tratamiento de muchas condiciones. Como se aludió previamente, existen numerosas condiciones médicas en las cuales una liberación sostenida y/o controlada de los ingredientes activos se desea a cualquiera de las numerosas razones, incluyendo, por ejemplo, el alivio del impacto del metabolismo hepático de primer paso del

ingrediente activo o el riesgo de degradación prematura del ingrediente activo mediante humedad, efectos de Ph, o enzimas, o para lograr la comodidad y conveniencia ofrecida por una tableta bioadhesiva adecuada. Tales condiciones incluyen pero no están limitadas a, por ejemplo, aquellas con necesidad de tratamiento con un ingrediente activo que puede ser, pero no está limitado a, una glicoproteína, proteína, hormona sexual, antihormona, nitrato, beta-agonista, beta-antagonista, opioide, antagonista de opioide, antidepresivo, inhibidor de reductasa, HMG CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima ácida), antihistamina, inhibidor de ACE (enzima convertidora de angiotensina), y/o prostaglandina. Hasta el presente la técnica ha requerido que tales pacientes sufran las técnicas más invasivas y menos adecuadas y los métodos de suministro descritos anteriormente.

Para ilustrar la necesidad de la técnica, considere hombre hipogonadales, por ejemplo. El hipogonadismo en el hombre se caracteriza por una deficiencia o ausencia de producción de testosterona indógena. Niveles anormalmente bajos de testosterona pueden poner al hombre en riesgo de "andropausia", en donde los hombres tienen un gran riesgo

de enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer y osteoporosis.

La testosterona ha sido tradicionalmente para tratar hombres hipogonadales. Sin embargo, para ser más efectivo el tratamiento debe ser capaz de completar el reemplazo fisiológico de testosterona. Más aún, el tratamiento debe ser capaz de proporcionar niveles sostenidos de testosterona durante la noche, preferiblemente sosteniendo un pico en la mitad de la noche. Los parches transdérmicos de testosterona típicamente producen solo niveles subfisiológicos y así alivio incompleto. Similarmente, las tabletas bucales de la técnica anterior descritas hasta la presente serían inefectivas en prácticas para tal suministro sostenido de testosterona.

La hormona testosterona, como muchas otras drogas, incluyendo muchas otras proteínas y glicoproteínas, sufre de metabolismo alto de primer paso. De acuerdo con esto, como se apreciará por un experto en la técnica, las tabletas bucales o vaginales que consisten de materiales que son incapaces de mantener el interior del reservorio de la tableta del estado seco durante prolongados periodos son inherentemente incapaces de evitar la

disolución y el tragado o disolución y la rápida absorción del ingrediente activo a través de la mucosa. Además, se apreciará por un experto en la técnica que las tabletas que son incapaces de adherirse rápidamente al área objetivo o son capaces de ser desalojadas son imprácticas para tratamientos que usan suministro durante la noche tal como tratamiento de testosterona.

Los ingredientes activos tales como la testosterona pueden sufrir metabolismos indeseados. Por ejemplo, la 5 α -reductasa convierte la testosterona a 5 α -dihidrotestosterona (DHT). La DHT puede originar efectos adversos tales como pérdida del pelo y desórdenes de la próstata. Similarmente, la 5 α -reductasa puede metabolizar otros ingredientes activos tales como la progesterona. Varias formulaciones de testosterona se han desarrollado para evitar los problemas inherentes al rápido aclaramiento de los agentes administrados oral y parenteralmente. Estas preparaciones transdérmicas incluyen (con o sin emolientes), glóbulos para implantación subcutánea, formulaciones biodegradables de microcápsula para inyección, y complejos de inclusión que mejoran la absorción sublingual de la hormona. el sistema

de transdérmico de testosterona para uso en el escroto y otros productos de parche de piel son probablemente los más ampliamente ensayados. Bajo condiciones optimas, ellos pretenden aproximar el patrón fisiológico de los niveles de hormona durante el día y proporcionar una alternativa a la terapia parenteral.

Sin embargo, la preparación del escroto origina un incremento desproporcionado en dihidrotestosterona de plasma (DHT) a un nivel que es 30 a 40% aquel de la testosterona, presumiblemente por el alto nivel de 5 α -reductasa en la piel del escroto. Otros parches de piel de manera similar producen altos niveles de DHT. Tales incrementos en la DHT del suero también se han reportado después del tratamiento con buciclato de testosterona de éster de testosterona parenteral de extremadamente larga acción y con el undecanoato de testosterona de éster oral. Williams Textbook of Endocrinology, 9^{na} Ed., W.B. Saunders Company, P. 853. Así, la presente invención evita ventajosamente los efectos colaterales que se pueden originar por el metabolismo de la 5 α -reductasa de los ingredientes activos.

Además, como se apreciará por un experto en la técnica las ventajas de una liberación de una tableta bioadhesiva de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención no están limitadas al tratamiento de hipogonadismo en hombres. Por ejemplo, los pacientes a menudo requieren de un tratamiento con liberación sostenida de hormona para varias condiciones. Además, otros medicamentos, tales como esteroides para el tratamiento de tales condiciones como asma, involucran tratamientos en donde los niveles pico deseados se encuentran en la noche durante las horas de sueño. De acuerdo con esto, un experto en la técnica apreciará que existen una gran necesidad aún no resuelta de desarrollar una tableta de bioadhesivo de liberación controlada para solucionar las necesidades anteriormente mencionadas de la técnica, incluyendo, pero no limitadas a, el suministro de cantidades terapéuticamente efectivas de un ingrediente activo que se puedan metabolizar o degradar de otra manera mediante humedad, enzimas o efectos de pH, tales como glicoproteínas, proteínas, hormonas sexuales, antohormonas, nitratos, beta agonistas, beta antagonistas, opioides, antidepresivos antagonistas de opioides, inhibidores de reductasa HMG CoA,

antihistamínicos, inhibidores de ACE, y/o prostaglandinas.

Por ejemplo, una ventaja para administrar agentes de tratamiento tales como tertbutalina, (especialmente durante la administración en tiempo de sueño) a través de una tableta bioadhesiva de liberación controlada de acuerdo con la presente invención es que tal administración proporciona liberación controlada extendida para ayudar a evitar niveles de suero de sangre de pico alto de la terbutalina. Esta es particularmente útil cuando el agente de tratamiento, tal como la terbutalina, se asocia con efectos colaterales adversos tales como niveles altos de suero de sangre.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es una serie de fotografías que describen la hidratación progresiva de una tableta bioadhesiva de acuerdo con la invención.

La figura 2 es un diagrama de flujo que describe un método actualmente preferido para la preparación de tabletas bioadhesivas de acuerdo con la invención.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención cumple las necesidades anteriormente mencionadas en la técnica. De acuerdo con esto, es un objeto de la invención proporcionar una tableta bioadhesiva que se adhiera inmediatamente o casi inmediatamente al área de tejido objetivo de la cavidad del cuerpo y generalmente permanezca sustancialmente adherida a través del tratamiento. De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona una tableta bioadhesiva que pueda permanecer adherida y suministre ingredientes activos en la cavidad bucal por tanto tiempo como 18 horas o más. De acuerdo con un aspecto relacionado de la invención, se proporciona una tableta adhesiva que pueda permanecer unida y suministrar ingredientes activos vaginalmente durante tanto tiempo como 72 horas o más.

Es otro objeto de la invención proporcionar una tableta bioadhesiva que se hidrate progresivamente, por medio de la cual el corazón interior de la tableta permanezca protegido de la humedad y del ambiente circundante. De acuerdo con este aspecto de la invención

se proporciona una tableta bioadhesiva adecuada para uso en liberación sostenida en la mucosa u otras cavidades del cuerpo aún con ingredientes activos que comprenden proteínas o glicoproteínas u otros agentes de tratamiento que son particularmente susceptibles al metabolismo, o a degradación enzimática, conducidas por humedad.

Es un objeto relacionado de la invención proporcionar una tableta bioadhesiva que tenga tanto propiedades de liberación controlada como sostenida debido a una formulación de tableta en donde el ingrediente activo es solo hecho progresivamente biodisponible durante un periodo extendido de tiempo mediante la hidratación progresiva del reservorio seco de la tableta de ingrediente activo.

Es otro objeto de la invención proporcionar una tableta bioadhesiva de acuerdo con la invención que también se gelifique y/o para ayudar a proteger u paciente que utiliza la tableta bucalmente evitando asfixia, particularmente un paciente que duerme y que sigue el tratamiento.

Es otro objeto de la invención proporcionar métodos para elaborar tabletas bioadhesivas de acuerdo con los objetos anteriormente mencionados de la invención. De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un método para la elaboración de tabletas bioadhesivas en donde un ingrediente activo resistente a metabolismo prematuro y/o degradación se agrega en la primer y/o segunda etapa (elaboración de granulados). De acuerdo con un aspecto relacionado de la invención se proporciona un método para la elaboración de tabletas bioadhesivas en donde un ingrediente activo es propenso a metabolismo prematuro y/o degradación se agrega en la segunda etapa (elaboración de la mezcla de tabletas) después de que el granulado se mezcla o se tamiza. Por supuesto, otras preocupaciones o factores pueden afectar la escogencia de cual etapa o etapas son adecuadas para agregar un ingrediente activo particular.

Es otro objeto de la invención proporcionar métodos de uso de tabletas bioadhesivas como se describe aquí. De acuerdo con un aspecto de la invención se proporciona un método para utilización de una tableta bioadhesiva para administrar a un paciente macho una liberación sostenida de testosterona. De acuerdo con un aspecto relacionado de

la invención, se proporciona un método de utilización de una tableta bioadhesiva para administrar a un paciente hembra una liberación sostenida de una hormona, tal como testosterona.

Los inventores de la presente invención han descubierto, muy inesperadamente, que estos y otros objetos de la invención se pueden lograr al elaborar y utilizar tabletas que comprenden un ingrediente activo, polímeros solubles en agua (por ejemplo carbómero 974P o 934P, o CARBOPOL™ 974P), y policarbofilo insoluble (por ejemplo NOVEON®, disponible de B.F. Goodrich Specialty Polymers de Cleveland OH), y preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), lactosa, almidón de maíz y otros ingredientes estándar en tabletas, tales como estearato de magnesio, talco y sílice.

Las tabletas de hidratación progresiva bioadhesiva de acuerdo con la invención se pueden utilizar con un ingrediente activo adecuado y se puede utilizar para suministrar una cantidad terapéutica del ingrediente activo a un paciente a índices controlados para periodos sostenidos de tiempo. Las tabletas de acuerdo con la invención pueden ser construidas en cualquier forma

adecuada y cualquiera tamaño adecuado consistente con el uso terapéutico pretendido de la tableta.

Las tabletas de acuerdo con la invención pueden comprender cualquier cantidad adecuada de ingrediente activo. Cantidades adecuadas de ingrediente activo de acuerdo con la invención pueden ser provenientes de cantidades minúsculas hasta aproximadamente 50% o más. Como se apreciará por un experto en la técnica, las "cantidades minúsculas" pretenden cubrir aquellas cantidades de ingrediente activo que son desproporcionadamente pequeñas con relación a la tableta, por ejemplo, cuando solo unos pocos microgramos de ingrediente activo son suministrados por vía de la tableta que pesa más de 100 miligramos. De acuerdo con esto, un experto en la técnica apreciará que cualquier cantidad de ingrediente activo, en cualquier proporción, está dentro del alcance de la presente invención.

El balance de la tableta de acuerdo con la invención puede comprender polímeros solubles en agua y polímero o polímeros policarboxílicos reticulados insolubles en agua. También, de acuerdo con la invención, las tabletas de ejemplo preferiblemente están entre 1% y 75% en peso

de polímero soluble en agua (preferiblemente carbómero 974P) entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 10% en peso de polímero policarboxílico reticulado hinchable en agua insoluble en agua (preferiblemente policarbofilo). El polímero policarboxílico (preferiblemente policarbofilo). De acuerdo con la invención, tales tabletas de ejemplo también incluyen preferiblemente entre aproximadamente 5% y aproximadamente 50% de celulosa. También de acuerdo con la invención, las tabletas actualmente preferidas pueden estar entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 25% en peso de almidón. Estas tabletas preferidas pueden estar entre aproximadamente 1% y aproximadamente 50%, o tanto como 95%, en peso de lactosa.

Adicionalmente, de acuerdo con la invención, las tabletas preferidas pueden comprender desde aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2% de sílice; y/o hasta aproximadamente 5% a 8% en peso de talco; y/o hasta aproximadamente 2,5% en peso de estearato de magnesio.

De acuerdo con esto, un experto en la técnica apreciará que los componentes de las tabletas se pueden

variar para adecuarse al propósito particular. Por ejemplo, los inventores de la presente invención han descubierto, muy inesperadamente que una vía de incrementar (disminuir, el tiempo que le toma a una tableta de hidratación progresiva hidratarse es disminuir (incrementar) la cantidad de lactosa y/o almidón e incrementar (disminuir) la cantidad de polímero soluble en agua. Alternativamente, la densidad de la tableta se puede alterar para afectar el periodo de hidratación.

Los ingredientes activos adecuados para uso en la presente invención incluyen cualquier ingrediente activo o ingredientes que requieren liberación sostenida y controlada, cualquier ingrediente activo o ingredientes que requieren protección extendida de degradación prematura mediante humedad, efectos de pH, o enzimas, o cualquier ingrediente activo que requiere administración a un paciente con protección de metabolismo hepático de primer paso. Los ingrediente activos de ejemplo adecuados para uso con la presente invención incluyen, pero no están limitados por ningún medio a: (1) glico-proteínas tales como hormona estimuladora del folículo (FSH), hormona leutinizante (LH), gonadotropina coriónica humana (HCG), hormona estimuladora de la tiroides (TSH), y

similares; (2) proteínas (GnRH (agonista y antagonista), análogos de oxitoxina, análogos de somatostina, activador de plaminógeno de tejido (TPA), hormona de liberación de la hormona de crecimiento (GHRH), análogos de la hormona de liberación de corticotropina (análogo CRH); y similares; (3) hormonas sexuales tales como estradiol, testosterona, progesterona, y similares; (4) antihormonas, tales como tamoxifeno, mifepristona, uy similares; (5) nitratos, tales como nitroglicerina, isosurburo, eritritiltetranitrato, pentaeritritoltetranitrato, y similares; (6) beta agonistas, tales como terbutalina, albuterol, pirbuterol, bitolterol, ritodrina y similares; (7) beta antagonistas, tales como propanolol, metopropol, nadolo, adenolo, timolo, esmolo, pindolo, asebutolol, abetalol, y similares; (8) opiodes, tales como morfina, hidromorfona, oximorfona, codeína, hidrocodona, oxicodona, leverofanol, levalorfan, bupenorfin, fentanilo, nalpufino, butorfanol, pentazocino y similares; (9) antagonistas opiodes, tales como naloxona, nalmeveno, y similares; (10) antidepresivos tales como amitriptilina, amozapina, desipramina, toxepina, imipramina, maprotileno, nortriptileno, protripileno, trimipramina, fluoxetina, trazondona, y similares; (11) HMG CoA inhhibidores de

reductasa, tales como lovastatina, mevastatina, simvastatina, pravastatina, atorvastatina, y similares; (12) antihistamínicos, tales como loratadina, maleato de clorfeniramina, maleato de bromfeniramina, difenidamina, dimenhidrinato, carbinoxamina, prometazina, tripelánamina, y similares; (13) inhibidores ACE, tales como captopril, enalapril, lisinopril, y similares; y (14) prostaglandinas tales como misoprostol y similares. De acuerdo con esto, un experto en la técnica apreciará que las tabletas de acuerdo con la invención se pueden utilizar con una amplia variedad de ingredientes activos para tratar una amplia variedad de condiciones.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un ingrediente activo que se metaboliza mediante 5α -reductasa, un polímero policarboxílico reticulado hinchable en agua insoluble en agua, y un polímero soluble en agua, en donde dicha composición se formula para suministrar dicho ingrediente activo al torrente sanguíneo de un mamífero a través de la superficie de mucosa del mamífero.

La presente invención proporciona además un método de suministro a un mamífero de un ingrediente activo que se metaboliza mediante 5α -reductasa, que comprende administrar dicho ingrediente activo por vía de una composición bioadhesiva de hidratación progresiva a través de la superficie de mucosa del mamífero.

Adicionalmente, la presente invención proporciona una composición para suministrarle al torrente sanguíneo de un mamífero un ingrediente activo que se metaboliza mediante 5α -reductasa, que comprende un polímero policarboxílico reticulado insoluble en agua y un polímero soluble en agua, en donde dicha composición se formula para suministrar dicho ingrediente activo a través de las superficies de mucosa del mamífero.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéuticamente de hidratación progresiva bioadhesiva que comprende: una cantidad efectiva de testosterona, un polímero policarboxílico reticulado hinchable en agua insoluble en agua, y un polímero soluble en agua, en donde dicha composición se formula para suministrar dicha testosterona a la corriente

sanguínea de un mamífero a través de la superficie de mucosa del mamífero.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de hidratación progresiva bioadhesiva que comprende una cantidad efectiva de terbutalina, un polímero policarboxílico reticulado hinchable en agua insoluble en agua, y un polímero soluble en agua en donde dicha composición se formula para suministrar dicha terbutalina al torrente sanguíneo de un mamífero a través de la superficie de mucosa del mamífero.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un método de suministrar a un mamífero una cantidad efectiva de testosterona vía una composición farmacéuticamente bioadhesiva de hidratación progresiva a través de las superficies de mucosa del mamífero que comprende dicha testosterona, un polímero policarboxílico reticulado hinchable insoluble en agua, y un polímero soluble en agua.

Además, la presente invención proporciona un método de suministrarle a un mamífero una cantidad efectiva de

terbutalina de por vía de una composición farmacéutica bioadhesiva de hidratación progresiva a través de la superficie de mucosa del mamífero, que comprende dicha terbutalina, polímero insoluble en agua, polímero insoluble hinchable en agua reticulado policarboxílico y un polímero soluble en agua.

Preferiblemente, las composiciones de la presente invención son formuladas para suministrar dicho ingrediente activo por medio de la cavidad vaginal, bucal, nasal o rectal de los mamíferos.

Los aspectos anteriormente mencionados y otros aspectos de la invención serán hechos más claros con referencia a las figuras y descripciones de las modalidades preferidas.

Una modalidad preferida de la invención se ilustra en la figura 1. Como se muestra un primer cuadro de la figura 1, antes de que la tableta se le administre todos los ingredientes activos está en un estado seco y por lo tanto, no sujeta a la acción detrimental de la humedad, los efectos del pH, enzimas u otros químicos. Tampoco está disponible para absorción (biodisponible). Como se

muestra en los cuadros 2 a 6 de la figura 1, durante el tiempo la porción residual del activo permanece en el estado seco en el cual ambos están protegidos del agua y del ambiente inmediato lo mismo que se le permite servir de reservorio para la liberación sostenida y controlada del activo. Tal sistema de suministro es bien adecuado para el suministro de proteínas, glicoproteínas, u otras drogas que deben ser protegidas de metabolismo o durante la administración prolongada de degradación enzimática, por pH, o inducida por humedad.

En una modalidad preferida, cuando es usada bucalmente la hidratación progresiva de la tableta bioadhesiva protege al paciente, debería la tableta ser despegada, por gelificación y volverse más pesada y por lo tanto menos capaz de flotar en la vía aérea al ritmo de la aspiración. Esto hace que esta modalidad particularmente bien adecuada para la gente debería alcanzar sus niveles pico a la mitad de la noche, por ejemplo las hormonas como la testosterona o los esteroides para tratar el asma. De acuerdo con la invención, la hidratación de la tableta puede preferiblemente tomar horas (por ejemplo de 12 a 24 horas) cuando es formulada para tabletas bucales o aún

días cuando se formula para uso vaginal. Como podrá ser apreciado por aquellos versados en la técnica, las tabletas bioadhesivas del estado de la técnica no protegen el ingrediente activo de la humedad, el pH, o de las enzimas producidas por las bacterias en un orificio séptico oral o vaginal.

Más aún, como podrá ser apreciado por aquellos versados en la técnica, la siguiente enseñanza de la presente solicitud, la tableta puede ser dimensionada, formada y dosificada para cumplir las necesidades del tratamiento particular que va a sobrevenir. Por ejemplo, la tableta bioadhesiva bucal ilustrada en la figura 1 fue construida para ser de solamente 9 mm en diámetro para la comodidad del paciente, pero es capaz de suministrar 7 mg de testosterona por vía, nivel fisiológico completo. En contraste, los parches transdérmicos del estado de la técnica fueron solamente capaces de suministrar 5 mg por día, en pocas palabras un nivel sub-fisiológico.

Un método preferido presente de fabricación de tabletas bioadhesivas se diagrama en la figura 2. El método presente preferido involucra 3 etapas como se describe más abajo:

1. Primera etapa: Fabricación del Granulado

Celulosa de hidroxipropilmetilo 15000 (=HPMC 15000) es mezclada con almidón de maíz y lactosa y en caso de un ingrediente activo no sensible a la humedad el activo es agregado. La mezcla es humedecida con una solución acuosa de celulosa de hidroxipropilmetilo 5 (=HPMC 5) y knead/granulado.

El granulado es secado en un horno bajo aire caliente (50° C) hasta que el contenido de humedad es menor a 2,5%.

El granulado secado es roto con un palillo de acero inoxidable de tamaño de malla de granulador oscilante de 1000 µm.

2. Segunda Etapa: Mezcla de la Tableta

Talco, estearato de magnesio dióxido de silicio, y en el caso de un ingrediente activo sensible a la humedad, el ingrediente activo es agregado. Todos son

tamizados por medio de una máquina de tamizado que tiene un tamaño de abertura de 500 μm y luego transferidos a un mezclador de caída libre.

La adición del granulado de la etapa 1, seguido por policarbofilo, carbomida y lactosa. La totalidad se mezcla hasta que sea homogénea.

3. Tercera Etapa: Formado de la Tableta

La mezcla de la tableta es comprimida en tabletas por medio de una máquina para hacer tabletas rotativa equipada con herramientas de prensado planas de 9 mm en la parte superior y curvadas ($r=9$ mm) sobre la parte inferior junto con un borde biselado. Las tabletas son despolvadas y empacadas.

Como se ilustró en la figura 2, un ingrediente activo que no sea sensible a la humedad es agregado preferiblemente durante la fabricación del granulado. Sin embargo, alternativamente, el ingrediente activo puede ser agregado durante la segunda etapa después del granulado y secado y tamizado. También, como podrá

apreciarse por aquellos versados en la técnica, este segundo método es particularmente preferido cuando el ingrediente activo es sensible a la humedad.

En un proceso de fabricación preferido, el ingrediente activo está protegido preferiblemente de la humedad. Una granulación húmeda es hecha de lactosa, almidón de maíz y HPMC. La testosterona, el policarbofilo, carbómero 974P, talco y estearato de magnesio son agregados en seco durante la compresión final.

Más aún, como podrá apreciarse por aquellos versados en la técnica las siguientes enseñanzas de la presente solicitud, los materiales de construcción pueden variarse para optimizar las características deseadas de la tableta. Por ejemplo, los inventores han descubierto que, bastante inesperadamente, por medio de disminuir progresivamente la cantidad de lactosa y almidón de maíz y progresivamente incrementar la cantidad de carbómero 974P, la cantidad de tiempo que le toma a la tableta hidratarse es se incrementa progresivamente. De acuerdo a lo anterior, como puede ser apreciado por aquellos versados en la técnica, las tabletas adecuadas para

tratamientos específicos (por ejemplo activos específicos, voces específicas, tiempos de suministro específicos) pueden ser fabricados.

Estos y otros aspectos de la invención pueden ser mostrados más claramente por medio de ejemplos.

Ejemplo 1: TABLETA DE TESTOSTERONA

El siguiente es un ejemplo de una formulación (formulación 8, tanda #00029906) diseñada para el reemplazo fisiológico completo de testosterona en hombres:

Ingrediente	Cantidad/ tableta	%p/p
Testosterona	30,000 mg	24,0
HPMC	26,250 mg	21,0
Almidón de maíz	22,500 mg	18,0
Lactosa	45,125 mg	24,1
Sílice	1,250 mg	1,0
Policarbofilo (Noveon)	3,125 mg	2,5
Carbómero 974P	9,375 mg	7,5
Talco	1,500 mg	1,2
Estearato de Magnesio	0,875 mg	0,7

Las formulaciones como la anterior produjeron una liberación sostenida en ensayos de disolución in vitro.

Cuando fueron usadas en sujetos hembra las fórmulas como estas también produjeron una liberación sostenida y controlada de testosterona durante 12 horas o más.

Las formulaciones como la anterior también suministran una proporción de concentración de suero de sangre de testosterona a 5 α -dihidrotestosterona (DHT) entre 12 a 1 en el flujo sanguíneo de dicho mamífero. Se ha contemplado que esta proporción de suero preferiblemente es de alrededor de 10 a 1 o mayor.

Los ingredientes individuales son bien conocidos y fácilmente disponibles de proveedores conocidos en la industria.

HPMC, o hidroxipropilcelulosa, es un agente dispersante hinchable. Otras alternativas por ejemplo son bien conocidas en la industria, incluyen otras formas hinchables en agua de celulosa y polímeros.

El almidón de maíz es una carga y un aglomerante. Alternativas bien conocidas en la industria.

:

La lactosa es una carga. Alternativa bien conocida en la industria.

Sílice, o dióxido de silicio, actúa como un agente de suspensión y espesante. Son alternativas bien conocidas en la industria.

El talco y el estearato de magnesio son polvos lubricantes comúnmente usados en la fabricación de tabletas comprimidas. Alternativas bien conocidas en la industria.

El carbómero 934P o 974P (o CARBOPOL™ 974P) es el polímero soluble en agua. Este polímero suministra la bioadhesión inicial. Las alternativas son bien conocidas en la industria e incluyen, por ejemplo otros polímeros solubles en agua.

Policarbofilo es el polímero insoluble en agua, y suministra la bioadhesión extendida. Alternativas incluirían, por ejemplo, otros polímeros bioadhesivos hinchables en agua e insolubles en agua.

La tabla 1 ilustra nueve formulaciones diferentes de tabletas bioadhesivas de acuerdo con la invención. El ingrediente activo, testosterona, fue mantenido constante en 30,0 mg (24% en peso) de modo que el efecto de variar las proporciones de los ingredientes inactivos pudo ser estudiado.

Las velocidades de disolución de testosterona de las formulaciones seleccionadas fueron estudiadas. La tabla 2 ilustra la velocidad de disolución de testosterona de seis tabletas seleccionadas de la fórmula 1, tanda #0069904. La tabla 3 ilustra la velocidad de disolución de testosterona de seis tabletas seleccionadas de la fórmula 3, tanda # 0049904. La tabla 4 ilustra la velocidad de disolución de testosterona de seis tabletas seleccionadas de la fórmula 5, tanda #0029904. La tabla 5 ilustra la velocidad de disolución de testosterona de fórmula 6, tanda #0019904.

Los datos de velocidad de disolución fueron bien aplicados para ilustrar el porcentaje de testosterona liberada por hora. El gráfico 1 ilustra la velocidad de liberación de testosterona para la fórmula 1 (ver tabla 2). El gráfico 2 ilustra la velocidad de liberación de

testosterona para la fórmula 3 (ver tabla 3). El gráfico 3 ilustra la velocidad de liberación de testosterona para la fórmula 5 (ver tabla 4). El gráfico 4 ilustra la velocidad de liberación de testosterona para la fórmula 6 (ver tabla 5).

TABLA 1
Testosterona KT

Tanda #	Forma 1		Forma 2		Forma 3		Forma 4		Forma 5		Forma 6		Forma 7		Forma 8		Forma 9	
	0069904		0059904		0049904		0039904		0029904		0019904		00019906		00029906		00039906	
	mg	± po p o	mg	± po peso	mg	± por pa o	mg	± po pa o	mg	± po pa o	mg	± po peso	mg	± por peso	mg	± por pa o	mg	± po pa o
Te to t rona	30 000	24 00	30 000	24 00	30 000	24 00	30 000	24 00	30 000	24 00	30 000	24 00	30 000	24 00	30 000	24 00	30 000	24 00
HPMC 90SH 15000	31 250	25 00	30 000	24 00	28 750	23 00	27 500	22 00	26 250	21 00	26 250	21 00	26 250	21 00	26 250	21 00	26 250	21 00
Almidón d maíz	2 500	2 00	7 500	6 00	12 500	10 00	17 500	14 00	22 500	18 00	22 500	18 00	22 500	18 00	22 500	18 00	22 500	18 00
L cto monohidr t da	11 375	9 10	13 875	11 10	16 375	13 10	18 875	15 10	21 375	17 10	24 500	19 60	27 625	22 10	30 125	24 10	33 250	26 60
Silice	1 250	1 00	1 250	1 00	1 250	1 00	1 250	1 00	1 250	1 00	1 250	1 00	1 250	1 00	1 250	1 00	1 250	1 00
Acid poliacr b fil (Korean AK)	3 125	2,50	3 125	2 50	3 125	2,50	3,125	2,50	3 125	2,50	3 125	2,50	3,125	2 50	3 125	2 50	3,125	2 50
Carbómero 974P	43 750	35 00	37 500	30 00	31 250	25 00	25 000	20 00	18 750	15 00	15 625	12 50	12 500	10 00	9 375	7 50	6 250	5 00
T lco	0 875	0 70	0 875	0 70	0 875	0 70	0 875	0 70	0 875	0 70	0 875	0 70	0 875	0 70	1 500	1 20	1 500	1 20
E t r t d mag n io	0 875	0 70	0 875	0 70	0 875	0 70	0 875	0 70	0 875	0 70	0 875	0 70	0 875	0 70	0 875	0 70	0 875	0 70
P o Tot l	125 000	100 00	125 000	100 00	125 000	100 00	125 000	100 00	125 000	100 00	125 000	100 00	125 000	100 00	125 000	100 00	125 000	100 00

*Hidroxipropilmetilcelulosa

35

Tabla 2

PROPORCIÓN DE DISOLUCIÓN DE TESTOSTERONA - PORCENTAJE DE DISOLUCIÓN

Tanda 0069904 (Fórmula 1)

APARATO DE DISOLUCIÓN PALETA ROTATORIA 60 RPM/ESPIRAL DE ALAMBRE DE PLATINO

Muestra	Retirado (hora) 0	Retirado (hora) 1	Retirado (hora) 2	Retirado (hora) 4	Retirado (hora) 6	Retirado (hora) 8	Retirado (hora) 24
1	0 0	0,7	1,9	7 6	10 6	16 0	83 6
2	0 0	0 6	1 7	6,7	11 7	18 0	88,5
3	0,0	0 7	2 0	6 9	11,7	17 9	84 9
4	0,0	0 6	1 7	7 0	11,2	17,1	88 3
5	0,0	0,7	1 9	6 8	10 9	17,0	87 4
6	0 0	0 7	2 1	6,6	12,4	18 3	86,6
Valor promedio	0,0	0 7	1 9	6 9	11,4	17 4	86,6

36

Tabla 3
PROPORCIÓN DE DISOLUCIÓN DE TESTOSTERONA - PORCENTAJE DE DISOLUCIÓN

Tanda 0049904 (Fórmula 3)
APARATO DE DISOLUCIÓN PALETA ROTATORIA 60 RPM/ESPIRAL DE ALAMBRE DE PLATINO

Muestra	Retirado (hora) 0	Retirado (hora) 1	Retirado (hora) 2	Retirado (hora) 4	Retirado (hora) 6	Retirado (hora) 8	Retirado (hora) 24
1	0,0	0,9	3,1	5 6	10,6	16,5	83 6
2	0 0	1 1	3,1	5 6	10 5	16 9	82 2
3	0 0	1 2	3 4	6,3	11 8	18 0	83 4
4	0 0	0 9	2 9	5,4	10 8	16 7	82 7
5	0 0	1 1	4 9	5,7	10,6	16 7	83,0
6	0,0	1,0	2,9	5 6	11 0	16,8	85 6
Valor promedio	0 0	1 0	3 4	5,7	10 9	16 9	83 4

42

Tabla 4
PROPORCIÓN DE DISOLUCIÓN DE TESTOSTERONA - PORCENTAJE DE DISOLUCIÓN

Tanda 0029904 (Fórmula 5)
APARATO DE DISOLUCIÓN PALETA ROTATORIA 60 RPM/ESPIRAL DE ALAMBRE DE PLATINO

Muestra	Retirado (hora) 0	Retirado (hora) 1	Retirado (hora) 2	Retirado (hora) 4	Retirado (hora) 6	Retirado (hora) 8	Retirado (hora) 24
1	0,0	0 9	2,2	5 9	10 8	16,3	80,3
2	0 0	0,9	2 5	6,7	11,8	17 8	87 5
3	0 0	0,9	2 4	6,9	12,3	17 7	75 2
4	0 0	0,9	2 3	6,8	12 4	18 6	82 4
5	0,0	0 9	2 5	6 9	12 9	19 5	83 2
6	0 0	0 9	2 2	6 6	12,2	18 8	86 6
Valor promedio	0 0	0,9	2 4	6,6	12,1	18 1	82 5

SE

Tabla 5
PROPORCIÓN DE DISOLUCIÓN DE TESTOSTERONA - PORCENTAJE DE DISOLUCIÓN

Tanda 0019904 (Fórmula 6)
APARATO DE DISOLUCIÓN PALETA ROTATORIA 60 RPM/ESPIRAL DE ALAMBRE DE PLATINO

Muestra	Retirado (hora) 0	Retirado (hora) 1	Retirado (hora) 2	Retirado (hora) 4	Retirado (hora) 6	Retirado (hora) 8	Retirado (hora) 24
1	0,0	1 2	2 1	5 9	11 1	16 1	71,1
2	0 0	0,8	2 0	5,0	9,7	14,1	70 1
3	0 0	0 9	2 3	6,4	11,3	15,8	74 6
4	0 0	0,9	2,0	5,5	10,4	15,0	68 6
5	0 0	0,8	1,8	4 9	9 9	14 6	76,6
6	0 0	0 9	1 8	4 9	9,1	13,1	70 3
Valor promedio	0 0	0,9	2,0	5,4	10,3	14,8	72 0

6/6

Tabla 5
PROPORCIÓN DE DISOLUCIÓN DE TESTOSTERONA - PORCENTAJE DE DISOLUCIÓN

Tanda 0019904 (Fórmula 6)
APARATO DE DISOLUCIÓN PALETA ROTATORIA 60 RPM/ESPIRAL DE ALAMBRE DE PLATINO

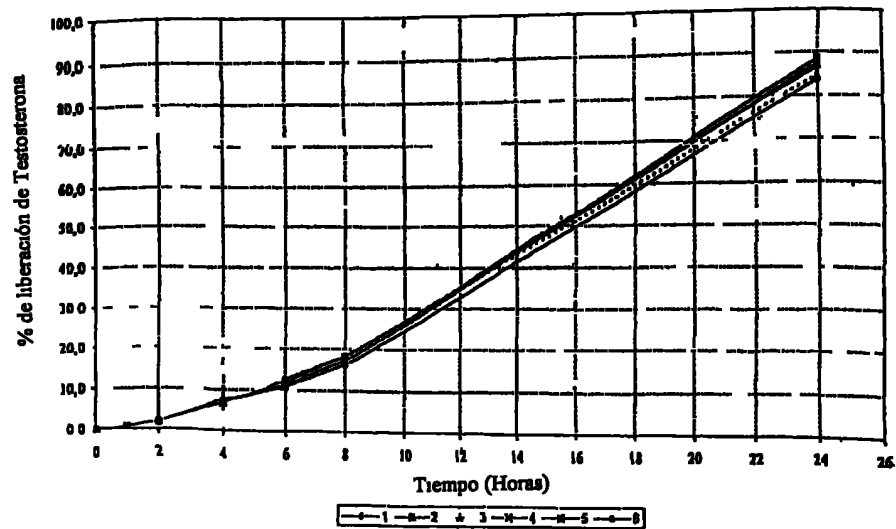
Muestra	Retirado (hora) 0	Retirado (hora) 1	Retirado (hora) 2	Retirado (hora) 4	Retirado (hora) 6	Retirado (hora) 8	Retirado (hora) 24
1	0 0	1 2	2 1	5,9	11 1	16,1	71 1
2	0 0	0 8	2,0	5 0	9,7	14 1	70 1
3	0,0	0 9	2,3	6 4	11,3	15 8	74 6
4	0 0	0 9	2,0	5 5	10,4	15 0	68 6
5	0 0	0 8	1,8	4 9	9,9	14 6	76 6
6	0 0	0,9	1 8	4 9	9 1	13,1	70,3
Valor promedio	0,0	0 9	2 0	5,4	10 3	14,8	72,0

★
C

ESQUEMA 1

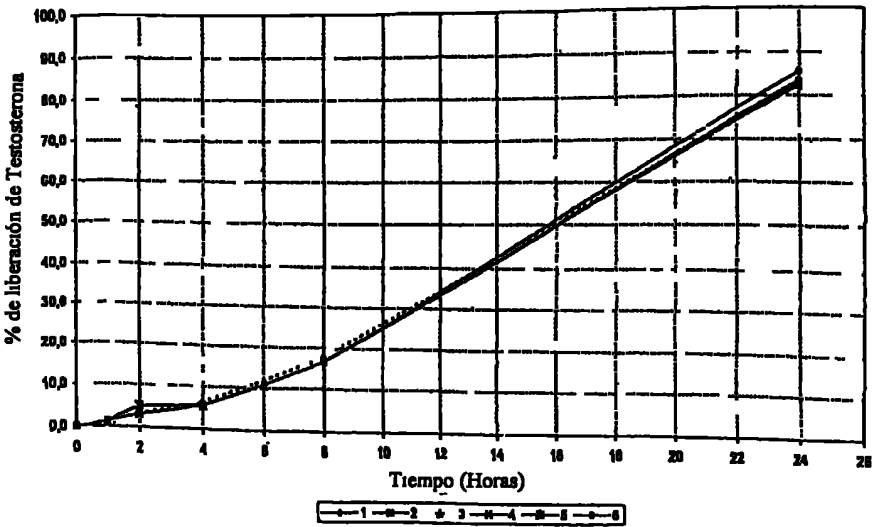
Fórmula 1

Porcentaje de testosterona liberada (disolución/paleta rotatoria 60 rpm + espiral de alambre de platino) valor único (n = 6) Tanda 0069904



ESQUEMA 2

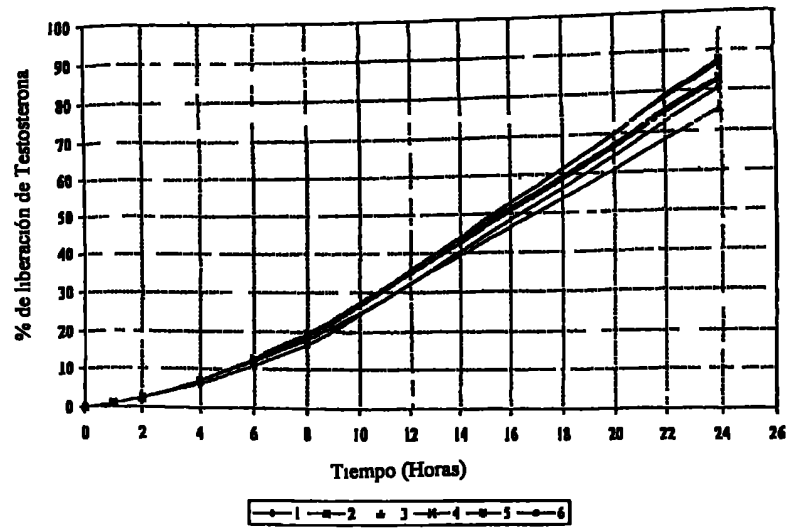
Porcentaje de testosterona liberada (disolución/paleta rotatoria 60 rpm + espiral de alambre de platino) valor único (n = 6) Tanda 0049904



73

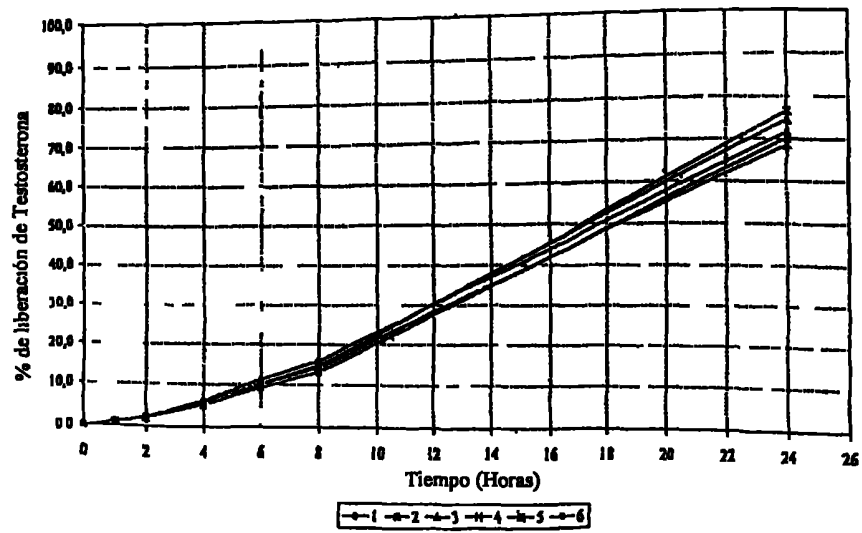
ESQUEMA 3

Porcentaje de testosterona liberada (disolución/paleta rotatoria 60 rpm + espiral de alambre de platino) valor único (n = 6) Tanda 0029904



ESQUEMA 4

Porcentaje de testosterona liberada (disolución/paleta rotatoria 60 rpm + espiral de alambre de platino) valor único (n = 6), Tanda 0019904



44

45

Como se muestra en los esquemas y tablas, mediante el decrecimiento de la cantidad de lactosa y almidón de maíz y el incremento de la cantidad de polímero soluble en agua, el tiempo que le toma a la tableta para hidratarse se incrementa progresivamente. La formulación 1 (0069904) y otras similares a esta con altos niveles de carbómero 974P y bajos niveles de lactosa y almidón de maíz son probablemente mejor adecuados para administración vaginal en donde a menudo se requiere la liberación durante un periodo de días. En el primer ejemplo dado anteriormente la formulación 8 (0029906), en donde los niveles lactosa y almidón de maíz son altos y el carbómero 974P es bajo, la fórmula es probablemente mejor adecuada para administración bucal en donde una distribución de 12 horas es usualmente suficiente.

Ejemplo 2: TABLETA DE TESTOSTERONA (30 mg)

Lo siguiente es un ejemplo de una formulación diseñada para terapia de reemplazo de testosterona:

Ingrediente	Cantidad/ tableta	%p/p
Testosterona	30,000 mg	21,4
HPMC	26,250 mg	18,8
Almidón de maíz	22,500 mg	16,1
Lactosa	45,125 mg	32,2
Sílice	1,250 mg	0,9
Polícarbofilo (Noveon)	3,125 mg	2,2
Carbómero 974P	9,375 mg	6,7
Talco	1,500 mg	1,1
Estearato de Magnesio	0,875 mg	0,6

Ejemplo 3: TABLETA DE TESTOSTERONA (6 mg)

El siguiente es un ejemplo de una formulación diseñada para terapia de reemplazo de testosterona

Ingrediente	Cantidad/ tableta	%p/p
Testosterona	6.000 mg	6.0
HPMC	5.250 mg	5.3
Almidón de maíz	4.500 mg	4.5
Lactosa	78.970 mg	79.0
Sílice	0.700 mg	0.7
Polícarbofilo (Noveon)	2.230 mg	2.2
Carbómero 974P	1.000 mg	1.0
Talco	0.850 mg	0.9
Estearato de Magnesio	0.500 mg	0.5

Ejemplo 4. TABLETA DE TESTOSTERONA (3 mg)

El siguiente es un ejemplo de una formulación diseñada para terapia de reemplazo de testosterona

Ingrediente	Cantidad/ tableta	%p/p
Testosterona	3,000 mg	3,0
HPMC	2,625 mg	2,6
Almidón de maíz	2,250 mg	2,3
Lactosa	86,845 mg	86,8
Sílice	0,700 mg	0,7
Policarbofilo (Noveon)	2,230 mg	2,2
Carbómero 974P	1,000 mg	1,0
Talco	0,850 mg	0,9
Estearato de Magnesio	0,500 mg	0,5

Ejemplo 5: TABLETA TERBUTALINA (4 mg)

El siguiente es un ejemplo de una formulación de tertbutalina diseñada para proporcionar ciertos beneficios terapéuticos de administración de terbutalina:

Ingrediente	Cantidad/ tableta	%p/p
Sulfato de terbutalina	4,000 mg	4,4
HPMC	18,760 mg	20,8
Almidón de maíz	16,070 mg	17,9
Lactosa	39,640 mg	44,0
Sílice	0,900 mg	1,0
Policarbofilo (Noveon)	2,235 mg	2,5
Carbómero 974P	6,700 mg	7,4
Talco	1,070 mg	1,2
Estearato de Magnesio	0,625 mg	0,7

Ejemplo 6: TABLETA TERBUTALINA (2 mg)

El siguiente es un ejemplo de una formulación de tertbutalina diseñada para proporcionar ciertos beneficios terapéuticos de administración de terbutalina:

Ingrediente	Cantidad/ tableta	%p/p
Sulfato de terbutalina	2,000 mg	2,2
HPMC	18,760 mg	20,8
Almidón de maíz	16,070 mg	17,9
Lactosa	41,640 mg	46,3
Sílice	0,900 mg	1,0
Policarbofilo (Noveon)	2,235 mg	2,5
Carbómero 974P	6,700 mg	7,4
Talco	1,070 mg	1,2
Estearato de Magnesio	0,625 mg	0,7

Como será apreciado por aquellos expertos en la técnica, los ejemplos y modalidades preferidas no tienen el propósito de ser limitativos y la invención aplica a tabletas que comprenden cualquier ingrediente activo y cualquier combinación de materiales de tableta. Más aún, como se puede apreciar por aquellos versados en la técnica, la invención tiene el propósito de cubrir los métodos de fabricación y usos terapéuticos de las tabletas anteriormente mencionadas.

La invención siendo así descrita, será evidente por aquellos versados en la técnica de que de la misma manera puede ser variada de muchas maneras según sea el espíritu y alcance de la invención. Tales variaciones están incluidas dentro de las reivindicaciones adjuntas.

Todas las publicaciones y patentes o solicitudes mencionadas en esta especificación han sido incorporadas aquí como referencia en la misma extensión que si fueran indicadas específicamente e individualmente para ser incorporadas como referencia.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica bioadhesiva de hidratación progresiva comprende:

Una cantidad efectiva de testosterona,

Un polímero insoluble en agua, e hinchable en agua, reticulado policarboxílico, y

Un polímero soluble en agua,

En donde dicha composición está formulada para suministrar dicha testosterona al flujo sanguíneo por medio de una superficie mucosal de un mamífero.

2. La composición de la reivindicación 1, en dicha testosterona está presente en una cantidad de alrededor de 30 mg por unidad de dosificación de la composición.
3. La composición de la reivindicación 1, en donde dicha testosterona está presente en una cantidad de alrededor de 6 mg por unidad de dosificación de la composición.

4. La composición de la reivindicación 1, en donde dicha testosterona está presente en una cantidad de alrededor de 3 mg por unidad de dosificación de la composición.

5. La composición de la reivindicación 1, en donde dicha composición es formulada, una tableta para suministro de dicha testosterona por la cavidad bucal,

Y dicho polímero insoluble en agua, hinchable en agua, reticulado policarboxílico es policarbofilo.

6. La composición de la reivindicación 2 en donde dicha composición está formulada como una tableta para el suministro de dicha testosterona por medio de la cavidad bucal,

Y dicho polímero insoluble en agua e hinchable en agua reticulado policarboxílico es policarbofilo.

7. la composición de la reivindicación 3, en donde dicha composición está formulada como una tableta para el suministro de dicha testosterona

por medio de la cavidad bucal, y dicho polímero insoluble en agua, hinchable en agua, reticulado policarboxílico es policarbofilo.

8. La composición de la reivindicación 4, en donde dicha composición está formulada como una tableta para el suministro de dicha testosterona por la cavidad bucal, y dicho polímero insoluble en agua, hinchable en agua, policarboxílico es policarbofilo.

9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 5, 6, 7, y 8, en donde dicho polímero soluble en agua es carbómero 974P,

Y dicha composición comprende adicionalmente lactosa, y oxipropilmetilcelulosa, almidón de maíz, talco, sílice, y estearato de magnesio.

10. Una composición bioadhesiva farmacéutica de hidratación progresiva comprende:

Una cantidad efectiva de terbutalina,

Un polímero insoluble en agua, hinchable en agua reticulado policarboxílico, y

Un polímero soluble en agua,

En donde dicha composición está formulada para suministrar dicha terbutalina al flujo sanguíneo de un mamífero por medio de una superficie mucosal de un mamífero.

11. La composición de la reivindicación 10, en donde dicha terbutalina está presente en una cantidad de alrededor de 4 mg por unidad de dosificación de la composición.
12. La composición de la reivindicación 10, en donde dicha terbutalina está presente en una cantidad de alrededor de 2 mg por unidad de dosificación de la composición.
13. La composición de la reivindicación 10, en donde dicha composición está formulada, como una tableta para el suministro de dicha terbutalina por vía bucal o por la cavidad vaginal, y

Dicho polímero insoluble en agua, hinchable en agua reticulado policarboxílico es policarbofilo.

14. La composición de la reivindicación 11 en donde dicha composición está formulada con una tableta para el suministro de dicha terbutalina por una vía de las cavidades bucal o vaginal, y dicho polímero insoluble en agua e hinchable en agua reticulado policarboxílico es policarbofilo.

15. La composición de la reivindicación 12 en donde dicha composición está formulada como una tableta para el suministro de dicha terbutalina por medio de las cavidades bucal o vaginal,

Y dicho polímero insoluble en agua, hinchable en agua reticulado policarboxílico es policarbofilo.

16. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 13, 14, y 15 en donde

Dicho polímero soluble en agua es carbómero 974p,

Y dicha composición comprende adicionalmente lactosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón de maíz, talco, sílice, y estearato de magnesio.

17. Un método para suministrar a un mamífero una cantidad efectiva de testosterona por medio de una composición farmacéutica de hidratación progresiva bioadhesiva a través de una superficie mucosal de un mamífero, comprende

Dicha testosterona,

Un polímero insoluble en agua, hinchable en agua, reticulado policarboxílico, y

Un polímero soluble en agua.

18. El método de la reivindicación 17, en donde dicha testosterona está presente en una cantidad de alrededor de 30 mg por unidad de dosificación de dicha composición.

19. El método de la reivindicación 17, en donde dicha testosterona está presente en una cantidad

de alrededor de 6 mg por unidad de dosificación de dicha composición.

20. El método de la reivindicación 17, en donde dicha testosterona está presente en una cantidad de alrededor de 3 mg por unidad de dosificación de dicha composición.

21. El método de la reivindicación 17, en donde

dicha composición está formulada como una tableta para suministro de dicha testosterona vía la cavidad bucal,

dicho polímero insoluble en agua, hinchable en agua reticulado policarboxílico es policarbofilo,

dicho polímero soluble en agua es Carbómero 974P,

y dicha composición comprende adicionalmente lactosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón de maíz, talco, sílice, un estearato de magnesio.

22. El método de la reivindicación 18, en donde

Dicha composición está formulada como una tableta para el suministro de dicha testosterona vía la cavidad bucal,

Dicho polímero insoluble en agua, hinchable en agua reticulado policarboxílico es policarbofilo, dicho polímero soluble en agua es Carbómero 974P,

Y dicha composición comprende adicionalmente lactosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón de maíz, talco, sílice, y estearato de magnesio.

23. El método de la reivindicación 19, en donde

Dicha composición es formulada como una tableta para suministro de dicha testosterona vía la cavidad bucal,

Dicho polímero insoluble en agua, hinchable en agua, reticulado policarboxílico es policarbofil,

Dicho polímero soluble en agua es Carbómero 974P,

Y dicha composición comprende adicionalmente lactosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón de maíz, talco, sílice, y estearato de magnesio.

24. El método de la reivindicación 20, en donde

Dicha composición es formulada como una tableta para suministro de dicha testosterona vía la cavidad bucal,

Dicho polímero insoluble en agua, hinchable en agua, reticulado policarboxílico es policarbofilo,

Dicho polímero soluble en agua es carbómero 974P,

Y dicha composición comprende adicionalmente lactosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón de maíz, talco, sílice, y estearato de magnesio.

25. Un método para suministrar a un mamífero una cantidad efectiva de terbutalina por medio de una composición farmacéutica de hidratación producida bioadhesiva a través de una superficie mucosal de un mamífero, comprende,

Dicha terbutalina,

Un polímero insoluble en agua, e hinchable en agua reticulado policarboxílico, y

Un polímero soluble en agua.

26. El método de la reivindicación 25, en donde dicha terbutalina está presente en una cantidad de alrededor de 4 mg por unidad de dosificación de dicha composición.

27. El método de la reivindicación 25, en donde dicha terbutalina está presente en una cantidad de alrededor de 2 mg por unidad de dosificación de dicha composición.

28. El método de la reivindicación 25,

Dicha formulación es formulada como una tableta para suministro de dicha terbutalina vía las cavidades bucal o vaginal,

Dicho polímero insoluble en agua, hinchable en agua, reticulado policarboxílico es policarbofilo,

Dicho polímero soluble en agua es Carbómero 974P,

Y dicha composición comprende adicionalmente lactosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón de maíz, talco, sílice, y estearato de magnesio.

29. El método de la reivindicación 26, en donde

Dicha composición es formulada con una tableta para el suministro de dicha terbutalina vía las cavidades bucal o vaginal,

Dicho polímero insoluble en agua, hinchable en agua, reticulado policarboxílico es policarbofilo,

Dicho polímero soluble en agua es Carbómero 974P,

Y dicha composición comprende adicionalmente lactosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón de maíz, talco, sílice, y estearato de magnesio.

30. El método de la reivindicación 27, en donde

Dicha composición es formulada como una tableta para suministro de dicha terbutalina vía las cavidades bucal o vaginal,

Dicho polímero insoluble en agua, hinchable en agua, reticulado policarboxílico es policarbofilo,

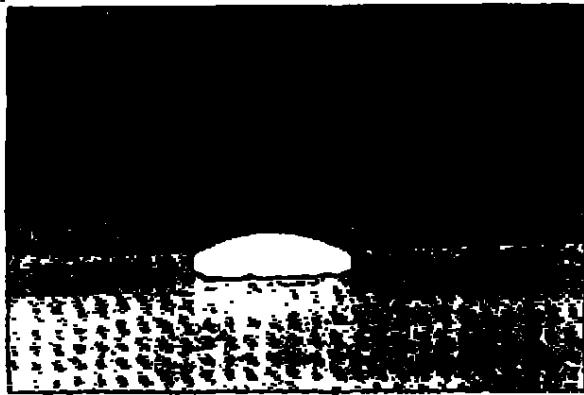
Dicho polímero soluble en agua es Carbómero 974P, y

Dicha composición comprende adicionalmente lactosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón de maíz, talco sílice y estearato de magnesio.

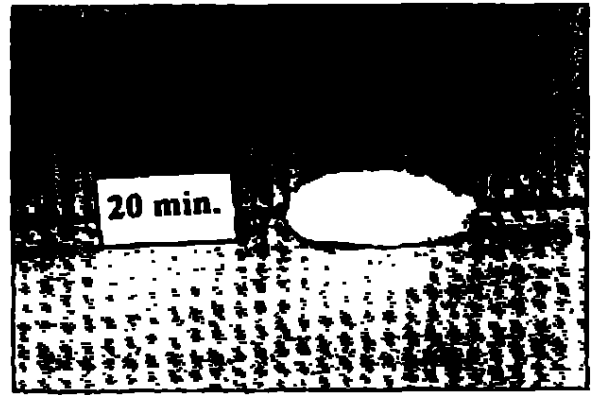
RESUMEN

Una composición bioadhesiva en donde el ingrediente activo puede ser protegido del agua o del ambiente que lo rodea, protegiéndolo así del metabolismo u otra degradación causada por humedad, enzimas o efectos de pH, y haciéndola biodisponible solamente a una velocidad controlada. El ingrediente activo puede ser protegido de la humedad durante el proceso de fabricación y más importantemente puede ser protegido de la humedad del ambiente séptico inmediato hasta después de que se le ha aplicado la composición al paciente, y solamente entonces a una velocidad lenta y controlada. Esto es por este proceso de hidratación producida que el ingrediente activo permanece protegido durante muchas horas después de la administración. También es posible por el esfuerzo de hidratación progresiva que la liberación controlada y sostenida se logra debido a que solo aquella parte de ingrediente activo que es la fracción hidratada a través de (acuoso) de la composición está disponible para absorción (biodisponibilidad).

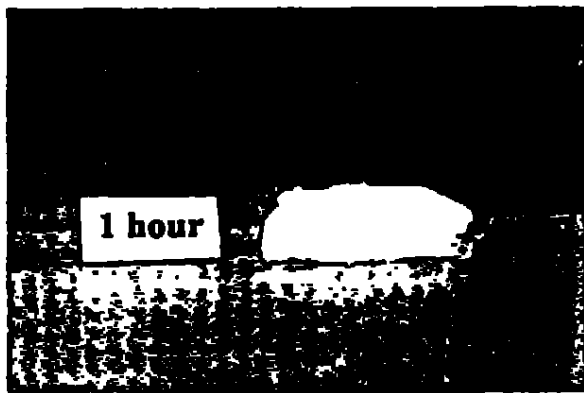
1/2



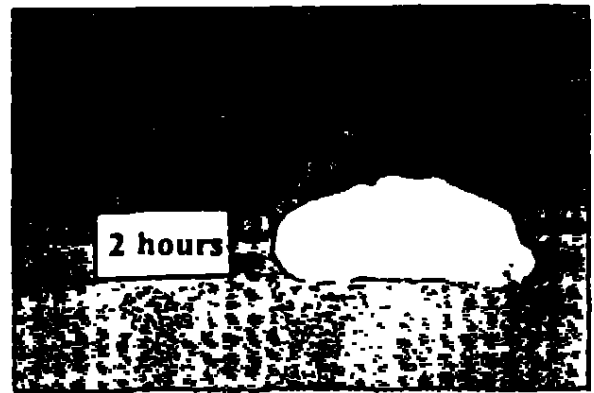
FRAME 1



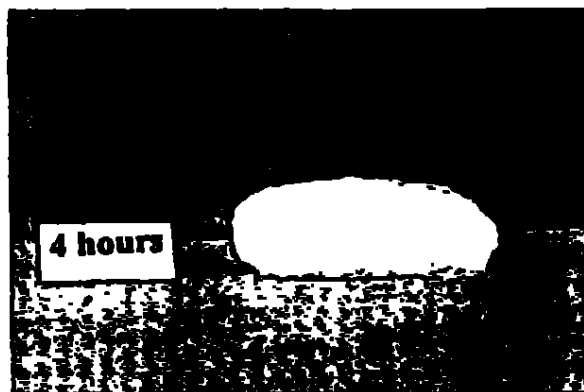
FRAME 2



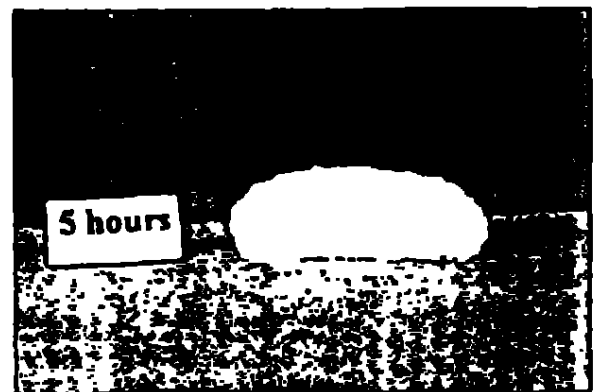
FRAME 3



FRAME 4



FRAME 5



FRAME 6

FIG. 1

2/2

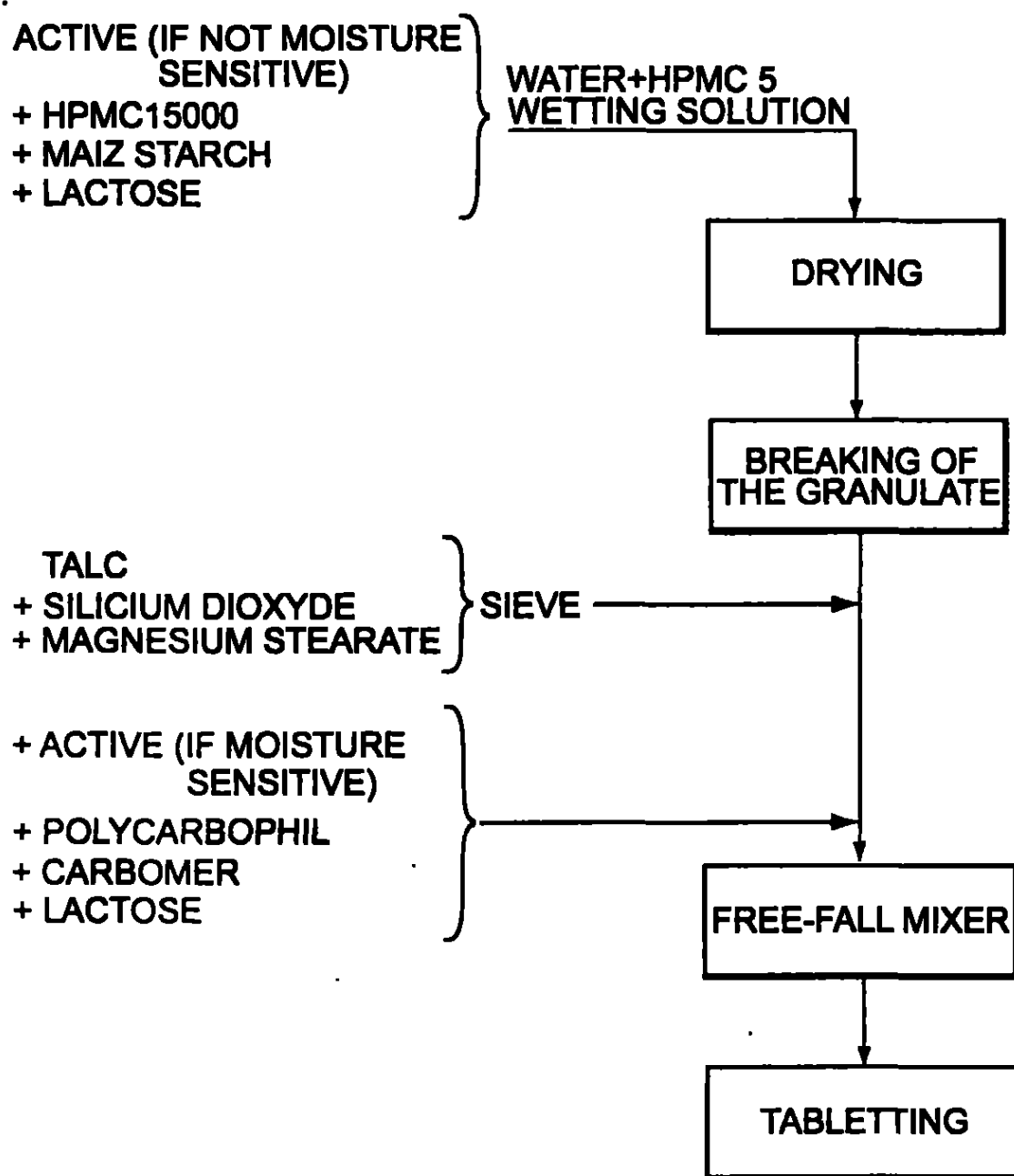


FIG. 2

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª N° 72-35

BOGOTÁ, S. COLOMBIA

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

10787
343

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (a)
COLUMBIA LABORATORIES (BERMUDA) LIMITED

of/domiciliado (a) en Rosebank Center, 14
Bermudian Road, Pembroke HMB, BERMUDA,

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistirse, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRER, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Officer, or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn, ceases, the representation can be taken again in their sequence by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially those administrative, administrative contencioso, and judicial, as well as before Arbitration Courts, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this / Dado y firmado hoy August 27,

1999

in/en Aventura, Florida, USA

Signature

Firma

CAVELIER ABOGADOS
WPPDRE-179 (MINUTA N° 121.125)



CONSULADO DE COLOMBIA
WASHINGTON, D.C.



No. 2702

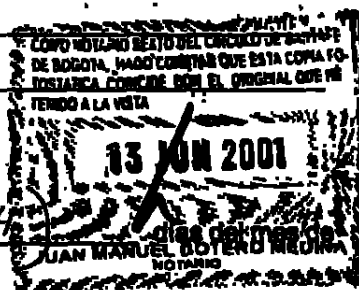
1015 000000

000000

EL CONSULADO DE COLOMBIA
CERTIFICA:

Que es auténtica la firma de Frank O. Barnett
quien el día Septiembre 20 de 1999
desempeñaba las funciones de Op. de Asesor. Depto. del Estado
la cual aparece al pie de los documentos anexos relacionados con
Poder.

Dado en Washington, D.C. a los veintinueve (29)
Septiembre mil novecientos noventa y nueve (1999).



Pagado Impuesto de Timbre 7=
Pagado Derecho Consular 15=
Total 22=

(El Consulado no asume ninguna
responsabilidad por el contenido de los
documentos anexos)

[Signature]

CONSUELO SANCHEZ DURAN
Consul

...ificar que tuvo a la vista las pruebas de su

United States of America



DEPARTMENT OF STATE



To all to whom these presents shall come, Greetings:

I Certify That the document hereunto annexed is under the Seal of the State(s) of Florida, and that such Seal(s) is/are entitled to full faith and credit.*

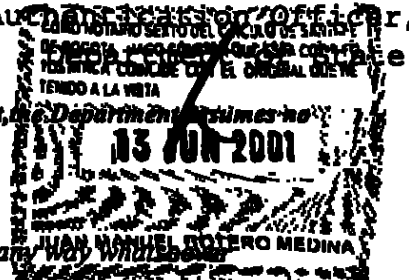


In testimony whereof, I, Alan P. Larson, Acting Secretary of State, have hereunto caused the seal of the Department of State to be affixed and my name subscribed by the Assistant Authentication Officer, of the said Department, at the city of Washington, in the District of Columbia, this twentieth day of September, 1999.

Alan P. Larson
 Acting Secretary of State
 By *[Signature]*
 Assistant Authentication Officer,

Issued pursuant to CHXIV, State of
 Sept. 15, 1789, 1 Stat. 68-69; 22
 USC 2657; 22 USC 2651a; 5 USC
 301; 28 USE 1733 et. seq.; 8 USC
 1443(f); RULE 44 Federal Rules of
 Civil Procedure.

*For the contents of the annexed document, the Department assumes no responsibility



This certificate is not valid if it is removed or altered in any way.

no se aceptan las pruebas de su

STATE OF FLORIDA DEPARTMENT OF STATE

I, Katherine Harris, Secretary of State,
do hereby certify that

Dulce M. Stephens

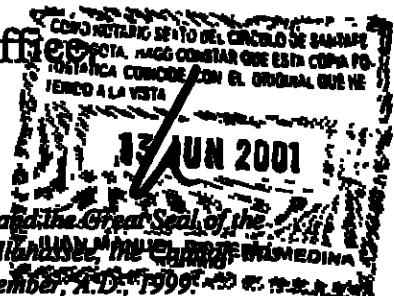
was commissioned as a Notary Public
in and for the State of Florida,
for a term beginning

March 1, 1999

and expiring

February 28, 2003

as shown by the records of this office



Given under my hand and the Great Seal of the
State of Florida, at Tallahassee, this Eighth day of September, A.D. 1999.



Katherine Harris

Secretary of State

DSDE 99 (1-99)

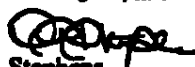
This document contains an artificial watermark on REVERSE. Hold at 45°. DO NOT ACCEPT UNLESS VIEWED.

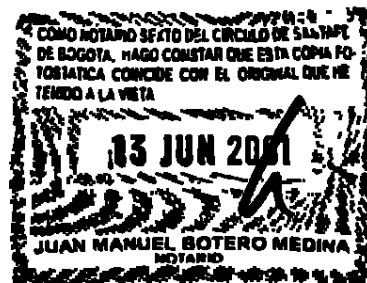
STATE OF FLORIDA
COUNTY OF MIAMI DADE

The foregoing instrument was acknowledged before me this 17 day of August, 1999,
by David L. Weinberg as Vice President for Columbia Laboratories (Bermuda) Limited.
Personally known to me.



Dulce M. Stephens
Commission # CC 813198
Expires Feb. 28, 2003
Bonded Thru
Atlantic Bonding Co., Inc.


Dulce M. Stephens





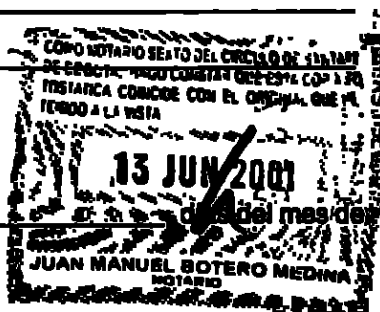
CONSULADO DE COLOMBIA
WASHINGTON, D.C.

No. 3351

EL CONSULADO DE COLOMBIA
CERTIFICA:

Que es auténtica la firma de Toan C. Hampton.-
quien el día Noiembre 10 de 1999
desempeñaba las funciones de Of. de Asst. Depto. Estado.-
la cual aparece al pie de los documentos anexos relacionados con
Certificado Notarial

Dado en Washington, D.C. a los doce (12)
Noiembre mil novecientos noventa y nueve (1999).



Pagado Impuesto de Timbre 4=
Pagado Derecho Consular 15=
Total 22=

(El Consulado no asume ninguna
responsabilidad por el contenido de los
documentos anexos)

Consuelo Sanchez Duran
CONSUELO SANCHEZ DURAN
Consul

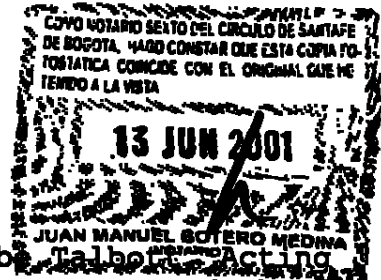
United States of America



DEPARTMENT OF STATE

To all to whom these presents shall come, Greetings:

I Certify That the document hereunto annexed is under the Seal of the State(s) of Florida, and that such Seal(s) is/are entitled to full faith and credit.*



In testimony whereof, I, Strobe Talbott, Acting Secretary of State, have hereunto caused the seal of the Department of State to be affixed and my name subscribed by the Assistant Authentication Officer, of the said Department, at the city of Washington, in the District of Columbia, this tenth day of November, 1999.

Strobe Talbott
 Acting Secretary of State
 By *Juan C. Hampton*
 Assistant Authentication Officer,
 Department of State

Issued pursuant to CHXIV, State of
 Sept. 13, 1789, 1 Stat. 68-69; 22
 USC 2637; 22 USC 2651a; 5 USC
 301; 28 USE 1733 et. seq.; 8 USC
 1443(f); RULE 44 Federal Rules of
 Civil Procedure.

**For the contents of the annexed document, the Department assumes no responsibility*

This certificate is not valid if it is removed or altered in any way whatsoever

STATE OF FLORIDA DEPARTMENT OF STATE

Notary Commissions and Certification Section

I, Katherine Harris, Secretary of State, do hereby certify that:

Dulce M. Stephens

was commissioned as a Notary Public in and for the State of Florida:

Commission number: CC813198

Term beginning: March 1, 1999

Term expiring: February 28, 2003

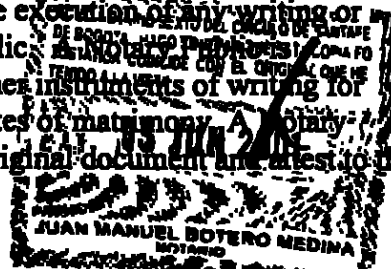
as shown by the records of this office.

Legal Qualifications and Authority of a Florida Notary Public

A Florida Notary Public is not licensed to practice law in the State of Florida, and may not give legal advice or accept fees for legal advice.

Legal Qualifications of a Florida Notary Public: A Florida Notary Public shall be at least 18 years of age and a legal resident of Florida. A Florida Notary Public must be able to read, write, and understand the English language.

Legal Authority of a Florida Notary Public: A Notary Public may administer an oath and make a certificate thereof when it is necessary for the execution of any writing or document to be published under the seal of a Notary Public. A Notary Public is authorized to take the acknowledgments of deeds and other instruments of writing for record. A Notary Public is authorized to solemnize the rites of matrimony. A Notary Public may supervise the making of a photocopy of an original document and attest to the trueness of the copy.



Given under my hand and the Great Seal of the State of Florida, at Tallahassee, the Capital, this the Twenty-Eighth day of October, A.D., 1999.



Katherine Harris

Secretary of State

DSDE 99 (1-99)

This document contains an artificial watermark on REVERSE. Hold at 45°. DO NOT ACCEPT UNLESS VIEWED.

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

los ____ días del mes de ____ de 19 ____
ante mí, Notario Público de ____
compareció(eron) personalmente ____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

____ Notario Público ____ Notary Public ____

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this ____ day of ____ 19 ____
before me, a Notary Public of ____
personally appeared ____

to me, known, and known to me to be the person(s) who
executed that foregoing document, and who has(have) legal
capacity to execute it.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy, 27 de Agosto de 19 99
compareció(eron) ante mí
DAVID L. WEINBERG

a quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este documen
to en representación de la Sociedad/compañía
denominada Columbia Laboratories (Bermuda)
Limited

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:

ARTICULOS DE CONSTITUCION, ESTATUTOS, CERTIFI-
CADO DE CONSTITUCION FECHADO 20 SEPTIEMBRE
1993, BERMUDA

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que COLUMBIA LABORATORIES (BERMUDA) LIMITED
es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente
de acuerdo con las leyes de BERMUDA

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es
Rosebank Center, 14 Bermudiana Road,
Pembroke, HM08, Bermuda

2.3. Que el objeto u objeto para los cuales se otorga el presente
poder están comprendidos dentro del objeto social de la
mencionada Sociedad/Compañía.

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.) David L. Weinberg,
Jefe Financiero

está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

Ciudad Avandura

Estado Florida

Hoy, 26 Octubre de 19 99

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On the 27th day of August 19 99
appeared before me
David L. Weinberg

who(m) I know personally and who(m) signed this document as
representative(s) of the Corporation/Company
named Columbia Laboratories (Bermuda)
Limited

I Certify:

1. That I have seen the following documents:

Articles of Incorporation, Bylaws,
Certificate of Incorporation
dated September 20, 1993

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That COLUMBIA LABORATORIES (BERMUDA) LIMITED
is a Corporation/Company legally constituted and in existence
in accordance with the laws of BERMUDA

2.2. That the domicile of said Corporation/Company is
Rosebank Center, 14 Bermudiana Road,
Pembroke, HM08, Bermuda

2.3. That the purpose of purposes for which the present
Power of Attorney is granted are comprised within the corporate
purposes set forth in the charter of the Corporation/Company.

2.4. That Mr.(Messrs.) David L. Weinberg,
Chief Financial Officer

is(are) authorized to grant the present Power of Attorney.

City Avandura, Florida

State Florida

This 26

October, 1999



Dulce M. Stephens
Commission # 00813196
Expires Feb. 28, 2003
Bonded Thru
Atlantic Bonding Co., Inc.

74

TRADUCCIÓN OFICIAL 142-99 REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA,
TRADUCTOR OFICIAL, AUTORIZADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL MINISTERIO DE
JUSTICIA DE FECHA 27 DE FEBRERO DE 1976 Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE
EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA.

DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL MEDIANTE EL CUAL COLUMBIA
LABORATORIES (BERMUDA) LIMITED, EMPRESA DOMICILIADA EN ROSEBANK
CENTER, 14 BERMUDIANA ROAD, PEMBROKE HM8, BERMUDA, OTORGA PODER A
EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831, LUZ CLEMENCIA DE
PAEZ, TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. OTORGADO Y FIRMADO HOY 27
DE AGOSTO DE 1999 EN AVENTURA, FLORIDA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.
FIRMA ILEGIBLE.

CERTIFICADO NOTARIAL DE FECHA 27 DE AGOSTO DE 1999 PARA CERTIFICAR LA
COMPARECENCIA DE DAVID L. WEINBERG, SU CAPACIDAD PARA OTORGAR ESTE
PODER, ASÍ COMO LA EXISTENCIA LEGAL DE LA FIRMA COLUMBIA LABORATORIES
(BERMUDA) LIMITED. AVENTURA, FLORIDA, 26 DE OCTUBRE DE 1999.

SELLO: DULCE M STEPHENS, CARGO #CC 813198. VENCE EL 28 DE FEBRERO DEL
2003. AFIANZADO A TRAVÉS DE ATLANTIC BONDING CO. LTD.

ESTADO DE FLORIDA, DEPARTAMENTO DE ESTADO

SECCIÓN DE CERTIFICACIÓN Y NOMBRAMIENTO DE NOTARIO

Yo, Katherine Harris, secretaria de estado, por la presente certifico que DULCE M STEPHENS
fue nombrado como notario público para el estado de Florida.

Número del nombramiento: CC813198

Período que comienza el 1 de marzo de 1999 y finaliza el 28 de febrero del 2003, de acuerdo con
lo que aparece en los registros de esta oficina.

Requisitos legales y autoridad de un notario público de Florida

Un notario público de Florida no tiene licencia para ejercer el derecho en el estado de Florida, y
no puede dar asesoría jurídica ni aceptar honorarios por asesoría jurídica.

Requisitos legales de un notario público de Florida: Un notario público de Florida deberá tener por

lo menos 18 años de edad y ser residente legal en Florida. Debe además ser capaz de leer, escribir y entender el idioma inglés.

Autoridad legal de un notario público de Florida. Un notario público puede tomar juramentos y certificar los mismos cuando fuere necesario para firmar algún escrito o documento que se vaya a publicar bajo el sello del notario. Un notario público está autorizado para tomar el reconocimiento de escrituras y otros documentos escritos que se vayan a registrar. Un notario público está autorizado para celebrar matrimonios. Un notario público puede supervisar la obtención de una fotocopia comparándola con el documento original y certificar la veracidad de dicha copia.

Expedido con mi firma y el gran sello del estado de Florida, en Tallahassee, la capital, hoy 28 de octubre del año 1999 de la Era Cristiana.

Firma fascimilar: Katherine Harris, secretario de estado.

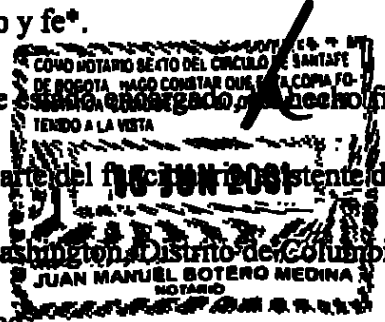
Gran Sello del Estado de Florida, Confiamos en Dios.

0022242-4

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
DEPARTAMENTO DE ESTADO
A QUIENES LLEGUE LA PRESENTE, SALUDOS

Certifico que el documento adjunto se encuentra bajo el sello del estado de Florida y que dicho sello(s) merece pleno crédito y fe*.

En testimonio de lo cual, yo, Strobe Talbott, secretario de estado encargado, he hecho fijar el sello del Departamento de Estado y mi nombre por parte del funcionario asistente de autenticaciones de dicho departamento, en la ciudad de Washington, Distrito de Columbia, hoy 10 de noviembre de 1999.



Firmado: Strobe Talbott, secretario de estado encargado

Por Joan C. Hampton

Funcionario asistente de autenticaciones, Departamento de Estado.

*Por el contenido del documento adjunto, el departamento no asume responsabilidad.

Este certificado no es válido si ha sido cambiado o alterado en alguna forma.

Expedido de acuerdo con el Capítulo XIVA, Estado de..., Sept 15, 1789, Leyes 68-69; 22 USC

2657; 22 USC 2651a; 5 USC 301; 28 USE 1733 y siguientes; 8 USC 1443(f); Regla 44 de las
Reglas Federales de Procedimiento Civil.

ESTADO DE FLORIDA

DEPARTAMENTO DE ESTADO

Yo, Katherine Harris, secretaria de estado

por la presente certifico que

DULCE M STEPHENS

**fue nombrado como notario público para el estado de Florida, por un período que se inicia el
primero de marzo de 1999 y finaliza el 28 de febrero del 2003, de acuerdo con los registros
existentes en esta oficina.**

**Expedido bajo mi firma y el gran sello del estado de Florida, en Tallahassee, la capital, hoy 8 de
septiembre del año 1999 de la Era Cristiana.**

Firma fascimilar: Katherine Harris, secretario de estado

Gran Sello del Estado de Florida. Confiamos en Dios.

Estado de Florida, Condado de Miami Dade

**El documento anterior fue reconocido ante mi hoy 27 de agosto de 1999 por David L. Weinberg
en mi calidad de Vicepresidente de Columbia Laboratories (Bermuda) Limited, conocido
personalmente por mi.**

**Sello: Dulce M Stephens. Cargo #CC813198. Vence el 28 de febrero del 2003. Afianzado a través
de Atlantic Bonding Co, Inc. Firmado: Dulce M. Stephens**

9918432-2

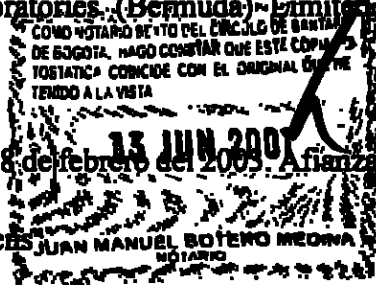
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

DEPARTAMENTO DE ESTADO

A QUIENES LLEGUE LA PRESENTE, SALUDOS

**Certifico que el documento adjunto se encuentra bajo el sello del estado de Florida y que dicho
sello(s) merece pleno crédito y fe*.**

En testimonio de lo cual, yo, Alan P. Larson, secretario de estado suplente, he hecho fijar el sello



77
del Departamento de Estado y mi nombre por parte del funcionario asistente de autenticaciones de dicho departamento, en la ciudad de Washington, Distrito de Columbia, hoy 20 de septiembre de 1999.

Firmado: Alan P. Larson, secretario de estado

Por (firma ilegible)

Funcionario asistente de autenticaciones, Departamento de Estado.

*Por el contenido del documento adjunto, el departamento no asume responsabilidad.

Este certificado no es válido si ha sido cambiado o alterado en alguna forma.

Expedido de acuerdo con el Capítulo XIVA, Estado de..., Sept 15, 1789, Leyes 68-69; 22 USC 2657; 22 USC 2651a; 5 USC 301; 28 USE 1733 y siguientes; 8 USC 1443(f); Regla 44 de las Reglas Federales de Procedimiento Civil.

El Consulado de Colombia en Washington D.C certifica las firmas de Joan C. Hampton y Frank F Burnett mediante diligencias 2702 y 3351 del 20 y 10 de septiembre de 1999 respectivamente.

Firma: Consuelo Sánchez Durán, cónsul

Las firmas y funciones de Consuelo Sánchez se encuentran autenticados mediante diligencias 3335020 y 3335021 del 26 de noviembre de 1999 por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia. Firma: Jefe de legalizaciones, Santafé de Bogotá, D.C.

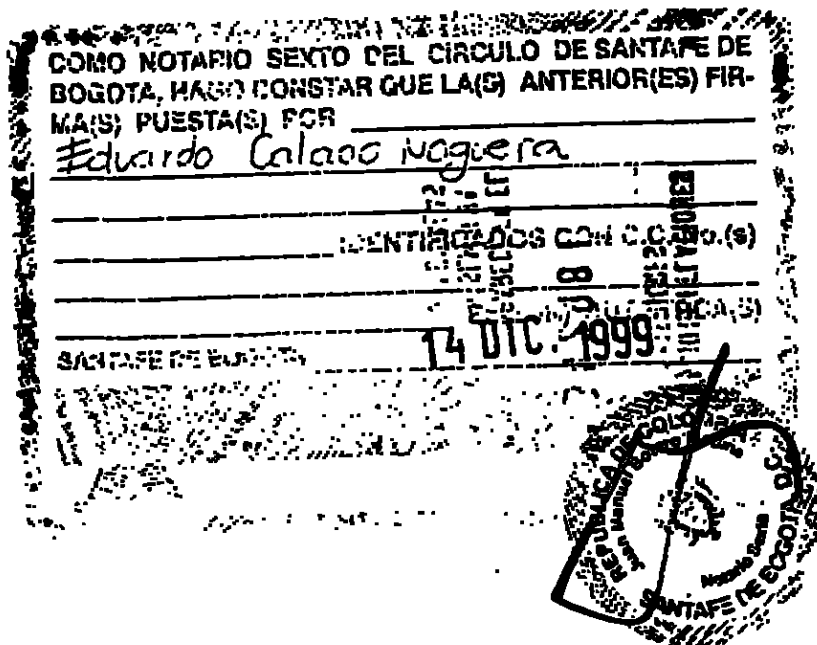
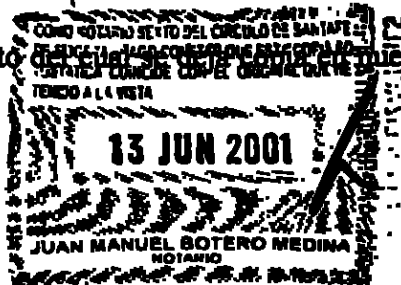
Es traducción fiel y completa de un documento del cual se conserva en nuestros archivos por razones de comprobación.

Colo: 10787-801-002-7

WPCL002G. ID1020

Bogotá, 14 de diciembre de 1999.

Eduardo Calado N
Eduardo Calado Noguera
"TRADUCTOR OFICIAL"
INGLES - ESPAÑOL - INGLES
Res. 541 Febrero de 1977



78 80

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01048291 CENSORADO Folios: 02
Fecha (REC): 2001-06-15 17:16:37
Tramite : C32 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 3020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 36,376
FECHA : JUNIO 11 DE 2001

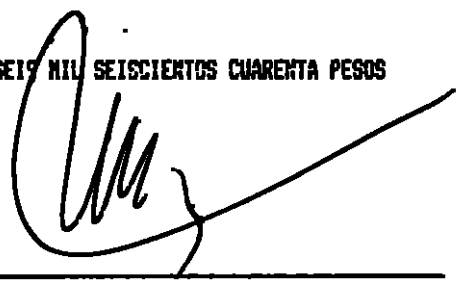
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-90110-6	4050795	11/06/2001	26,373,840.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,640.00
		TOTAL :	\$ 356,640.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 10767-001-CC-E

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



79
85

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 01040291 00000000

Folios: 02

Fecha (HDD): 2001-05-15 17:16:37

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 33,408
FECHA : MAYO 29 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4028369	29/05/2001	32,851,320.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN MU	100,000.00
		TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 10787-801-006-B

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

80 82

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 01040291 00000000
Fecha (RAD): 2001-05-15 17:16:37
Trámite : 002 PATENTES D I REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 82

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 33,407
FECHA : MAYO 29 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4028369	29/05/2001	32,851,320.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30003-01-01	SOLICITUDES	
		82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	100,000.00
		TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

06 10787-001-006-B

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
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 de trazado	☐	☐
• Comprobante de pago de las tasas establecidas.	☐	☐
COMPLETA ☐	INCOMPLETA	☐

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 01048291 00000000

Folios: 02

Fec Fecha (HH): 2004-06-15 17:16:37

Tramite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carretera 13 No. 27-00 Piso 2 mezzanina
Commutador: 352 08 45
Fax: 352 52 20 e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
EMILIO FERRERO

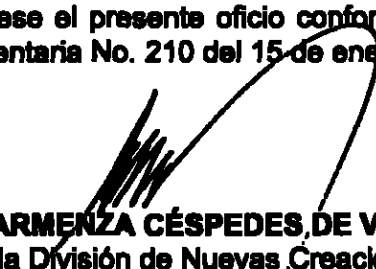
REFERENCIA:	Radicación No.	01- 48291
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	2206
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- Debe aportar los dibujos, sin utilizar expresiones en inglés.
- Anexar la figura característica en tamaño 12 x 12, por duplicado.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

26 JUL. 2001

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.

202030

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.