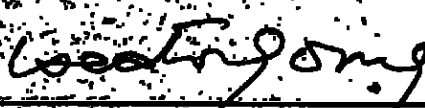


FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1		SOLICITUD DE:	
☐ Corrección de Error Material		☒ Modificación a una Solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: SMART DRUG SYSTEMS INC.	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: 181 South Broad Street, Suite 102, Pawcatuck, CT 06379, Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América Lugar de Constitución: Estados Unidos de América Teléfono: Fax: E-mail:	C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual: _____ Número: _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: HECTOR GOMEZ MEJIA	IDENTIFICACION	
	Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 3-802200 Fax: 3-802700 E-mail:	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número <u>22720</u> TP <u>19436</u>	
4 Número de expediente: <u>03112102</u>			
5 Descripción de la corrección o modificación solicitada: <u>Estamos presentando nuevo capítulo descriptivo y reivindicatorio, donde se han realizado algunas modificaciones, específicamente en las páginas 5, 6 y en las reivindicaciones 2 y 21, las cuales precisan el objetivo y no afectan en ningún sentido el alcance de la invención</u>			
6 Comprobante de pago No. <u>05-42.304</u> Fecha <u>Agosto 03, 2005</u>			
7 Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa. \$91.000 ☒ Poderes, si fuere el caso. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas. ☒ Nuevos capítulo descriptivo y reivindicatorio.			
8 NOMBRE: <u>HECTOR GOMEZ MEJIA</u> FIRMA:  C.C. <u>22720</u> de Bogotá T.P. <u>19436</u> del C.S.J.			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

172
2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Superintendencia de Industria y Comercio
Dirección: 03112122 00000004 Folios: 40
Fecha (F): 2005-03-24 17:41:20
Tipo: 011 PAT-PAVENT 379 FASE NACI 329 CEFLOREN
NIT: 800176009-2 Dependencia: ESPO PATENTOS DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 42.304
FECHA : JUNIO 10 DE 2005

***** C O N S I D E R A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	Nº. PASO	FECHA PASO	VR. PASO
EPICARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-1	31492798	10/06/2005	19.410.000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	91.000.00
	TOTAL :	\$ 91.000.00

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL REPRESENTANTE No. _____

173
7

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN SOSTENIDA

La presente invención hace referencia a una composición farmacéutica de liberación sostenida, y en particular a una composición farmacéutica de liberación sostenida en forma de implante o comprimido. Más específicamente, la presente invención hace referencia a una composición farmacéutica de liberación sostenida que aumenta significativamente la proporción de liberación del agente farmacéutico.

En el arte previo se conoce una pluralidad de sistemas de administración de fármacos.

Por ejemplo, una preparación con una liberación controlada del fármaco empleando como medio de transporte un material polímero hidrófobo, el cual no es degradable después de su administración en un cuerpo vivo. Existen dos métodos para controlar la liberación de un fármaco a partir de una preparación de este tipo: uno utiliza un aditivo como la albúmina (publicación de patente japonesa (Tokkohei) No. 61969/1995) y otro por medio de la formación de una capa externa conformada por un polímero hidrófobo solo (publicación de patente japonesa (Tokkohei) No. 187994/1995).

Sin embargo, cuando la indicación de una enfermedad requiere alcanzar un nivel de plasma sanguíneo umbral alto y / o requiere el suministro de múltiples productos farmacéuticos y / o requiere una liberación sostenida durante un extenso periodo de tiempo en niveles altos, los sistemas de suministro de fármacos conocidos en el arte previo por lo general exhiben una capacidad de transporte limitada del fármaco y una proporción de liberación demasiado lenta para alcanzar unos buenos niveles en sangre durante un periodo de tiempo sostenido.

Aunque en teoría es posible incrementar la cantidad del elemento activo suministrado aumentando el tamaño de los sistemas de suministro de los fármacos en una o varias dimensiones (por ejemplo, la longitud o el diámetro), es posible que no se alcance el resultado esperado, por ejemplo porque se puede producir un "vaciado" el cual puede ser nocivo o incluso letal para el animal que se va a tratar. Alternativamente el gran tamaño del aparato puede impedir su utilización incluso en animales bastante grandes, en particular en el ganado.

Por ejemplo estos implantes para el suministro de fármacos se pueden colocar subcutáneamente en la oreja de un animal. Esto podría ser imposible si el tamaño del implante es demasiado grande.

Además se ha encontrado que la utilización de múltiples implantes no provee el nivel sanguíneo umbral deseado de los productos farmacéuticos para tratar la enfermedad indicada con éxito. De igual manera es limitante en cuanto al volumen total de los implantes utilizados.

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es el de superar o por lo menos aliviar una o varias dificultades y deficiencias relacionadas con el arte previo.

En un primer aspecto de la presente invención, se suministra un aparato de liberación sostenida incluyendo una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida;

cada implante incluyendo

un material de soporte de liberación sostenida; y

una composición farmacéuticamente activa transportada en o dentro del material de soporte de liberación sostenida;

la composición farmacéuticamente activa incluyendo

por lo menos un componente farmacéuticamente activo;

y

un medio de transporte del mismo;

cada implante será de tamaño insuficiente y / o con una carga efectivamente útil para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano del activo farmacéutico para determinada indicación.

Con sorpresa los solicitantes encontraron que el nivel sanguíneo umbral de un activo farmacéutico requerido para tratar una indicación en particular, por ejemplo una enfermedad, se puede alcanzar empleando una serie de mini-implantes o comprimidos que en forma individual prácticamente tienen muy poco o ningún valor en el tratamiento de la indicación.

Preferiblemente el aparato de liberación sostenida puede proveer una orden de liberación cero de un activo farmacéutico.

Preferiblemente la pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida combinados puede proveer un nivel sanguíneo del activo farmacéutico por lo menos igual a un umbral determinado de antemano durante un periodo de tiempo extendido, por ejemplo aproximadamente de 1 a 24, preferiblemente de 1 a 4 semanas para un activo de Ivermectina.

En una incorporación, la pluralidad de los mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida puede ser de dos o más tamaños diferentes, de manera que suministren un nivel sanguíneo del activo farmacéutico aproximadamente de entre 1.25 y 3 veces el nivel sanguíneo umbral deseado por un periodo de tiempo extendido, aunque relativamente corto, por ejemplo aproximadamente de entre 1 a 4 semanas, y también suministra un nivel sanguíneo del activo farmacéutico en o cerca al nivel sanguíneo umbral deseado durante un periodo de tiempo más largo, por ejemplo aproximadamente de entre 4 a 52 semanas.

En otra incorporación preferida, se suministra un estuche de liberación sostenida incluyendo

una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida empacados para ser suministrados en un solo tratamiento;

cada mini-implante o comprimido incluyendo

un material de soporte de liberación sostenida; y

una composición farmacéuticamente activa transportada en o dentro del material de soporte de liberación sostenida;

la composición farmacéuticamente activa incluyendo

por lo menos un componente farmacéuticamente activo;

y

un medio de transporte del mismo;

el tamaño de cada implante será insuficiente y / o con una carga efectivamente útil para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano del activo farmacéutico para determinada indicación.

Preferiblemente los mini-implantes o comprimidos se suministran por lo menos en dos tamaños diferentes como se describió arriba.

Más preferiblemente, los mini-implantes o comprimidos se suministran en un primer tamaño que provee un nivel sanguíneo del activo farmacéutico aproximadamente de 1.25 a 3 veces el nivel sanguíneo umbral deseado para un primer periodo de tiempo relativamente corto; y en un segundo tamaño que provee un nivel sanguíneo umbral del activo farmacéutico en o cerca al nivel sanguíneo umbral deseado por un segundo periodo de tiempo más largo.

En otra incorporación preferida , cada mini-implante incluye una capa interna conteniendo un activo farmacéutico; y una capa externa impermeable al agua.

Opcionalmente, además el estuche de liberación sostenida incluye un aparato de implantación para la liberación sostenida. Por ejemplo en las aplicaciones en veterinaria, se puede emplear un instrumento inyector para administrar unos comprimidos de tamaño estándar en forma subcutánea como el aparato de implantación para la liberación sostenida.

Los múltiples mini-comprimidos se pueden suministrar en un solo cartucho para utilizarlo en un instrumento inyector estándar que a su vez se dispersa como mini-comprimidos individuales en el cuerpo del animal que se va a tratar.

En otra forma preferida de la presente invención, la pluralidad de implantes de liberación sostenida se puede proveer en una cubierta biodegradable. La cubierta biodegradable se puede formar a partir de un material soluble en agua.

El material soluble en agua empleado en la cubierta biodegradable se puede seleccionar entre una o varias de las sustancias solubles en agua descritas más abajo.

De conformidad con la presente invención, cada mini-comprimido de liberación sostenida puede ser biodegradable.

De conformidad con la presente invención, cada mini-comprimido de liberación sostenida es preferiblemente de una forma de tipo bastoncillo recubierto.

Por ejemplo, cada mini-comprimido de liberación sostenida puede ser aproximadamente de 0.1 a 0.5 veces, preferiblemente aproximadamente de 0.20 a 0.40 veces, la longitud de un implante con la forma de un solo

bastoncillo y estar en capacidad de proveer el nivel sanguíneo umbral deseado, dependiendo del activo farmacéutico seleccionado.

Por ejemplo en las aplicaciones veterinarias, el producto vendido bajo el nombre comercial de "Revalor", cuyos activos farmacéuticos son el acetato de trembolona y el estradiol, es un implante típico para el ganado. Las dimensiones de este implante son de 4 mm x 4 mm. Las dimensiones del implante equivalente, de conformidad con la presente invención, pueden ser de 4 mm x 2 mm.

En los humanos, un implante típico es el producto vendido bajo el nombre comercial de "Norplant" cuyo activo es el levonorgestrel. El implante tiene unas dimensiones de 02.4 mm de diámetro y 34 mm de largo. Las dimensiones del implante equivalente, de conformidad con la presente invención son de 2.4 mm x 10 mm.

Como se discutió más arriba, el mini-comprimido o los implantes pueden ser de dos o más tamaños diferentes. Por lo general, mientras más largo sea el mini-implante, se conserva el mantenimiento de la liberación sostenida por más tiempo, pero se obtiene el nivel sanguíneo máximo más bajo del activo.

El sistema de múltiples mini-comprimidos permite el tratamiento de enfermedades durante prolongados periodos de tiempo con componentes farmacéuticamente activos, los cuales no se han aplicado hasta ahora para estas enfermedades puesto que no había sido posible alcanzar el nivel de plasma sanguíneo umbral requerido de los niveles de plasma sanguíneo para que fueran eficaces y preservaran esos niveles sanguíneos durante un prolongado periodo de tiempo.

179
7
G

Preferiblemente el aparato de implantación para la liberación sostenida aproximadamente puede proveer una orden de liberación cero de un activo farmacéutico.

Por ejemplo en las aplicaciones veterinarias, el componente farmacéuticamente activo Ivermectina es una combinación de no menos del 90% de Ivermectina H2B1a y no más de 5% de Ivermectina H2B1b cuyos respectivos pesos moleculares son de 875.10 y 861.07. Ivermectina es un potente agente antiparasitario disacárido de lactona macrocíclica empleado para prevenir y tratar la infestación de parásitos de los animales. El compuesto actúa tanto contra los parásitos internos como contra los externos e igualmente es efectivo contra los artrópodos, insectos, nematodos, filarioidea, platelmintos y protozoarios.

El material de soporte de liberación sostenida puede tomar la forma de una matriz o de un bastoncillo de soporte, preferiblemente una estructura de bastoncillo recubierto. El material de soporte de liberación sostenida puede tomar la forma de un bastoncillo cilíndrico cuyos extremos se encuentran abiertos.

El material de soporte de liberación sostenida puede formarse a partir de un material biodegradable o biocompatible, preferiblemente un material hidrófobo biocompatible. El material biocompatible se puede seleccionar entre el grupo conformado por poliésteres, ácidos poliaminos, siliconas, copolímeros de acetato de etilen-vinilo y alcoholes polivinilos. Preferiblemente el material de soporte de liberación sostenida es un material de silicona. Se prefiere un bastoncillo de silicona. El material de silicona puede ser una silicona porosa o un material de Biosilicon, por ejemplo como se describe en la Solicitud de Patente Internacional PCT/GB99/01185, donde todo lo que se divulga en ella se incorpora a la presente por referencia. Se puede emplear una silicona mesoporosa, microporosa o policristalina o combinaciones de estos.

Los polímeros biodegradables que se pueden emplear en la presente invención se pueden ejemplificar por, pero no se limitan a, poliésteres tales como copolímeros (PLGA) poli(ácido láctico - ácido glicólico), ácidos poliamino hidrófobos como poliaranina, polileucina, polianhidro, poli(glicerol-sebacato) (PGS), Biopol, y similares. Los ácidos poliamino hidrófobos significan polímeros preparados a partir de ácidos amino hidrófobos.

Los polímeros no biodegradables que se pueden emplear en la presente invención, se pueden ejemplificar por, pero no se limitan a, siliconas, politetrafluoroetilenos, polietilenos, polipropilenos, poliuretanos, poliacrilatos, polimetacrilatos tales como polimetilmetacrilatos, etc., copolímeros de etilen-vinilo acetato y otros.

Más preferiblemente se puede emplear un elastómero de silicona como se describe en la Solicitud Australiana de Patente Provisional Copendiente PR7614, a los solicitantes (donde todo lo que se divulga en ella se incorpora a la presente por referencia). Por ejemplo el elastómero de silicona puede estar formado por un polímero metilo-vinilo siloxano incluyendo un vapor de sílice como un agente de llenado de refuerzo.

La composición farmacéuticamente activa, como se describe arriba, incluye por lo menos un componente farmacéuticamente activo. El componente farmacéuticamente activo se puede ejemplificar por, pero no se limita a, uno o varios seleccionados entre el grupo conformado por:

Preparaciones de acetonemia

Anestésicos

Agentes antiácidos

Anticuerpos

Antimicóticos

Agentes anabólicos

Analgésicos

Agentes antiartríticos

Anticonvulsivos

Antihistamínicos

101
9
/

Antiinfecciosos	Antiinflamatorios
Antimicrobianos	Agentes antiparasitarios
Antiprotozoarios	Agentes antiulcerosos
Farmacéuticos antivirales	Fármacos que modifican el comportamiento
Biológicos	
Broncodiladores y expectorantes	Sangre y sustitutos sanguíneos
Farmacéuticos cardiovasculares	Farmacéuticos para terapia de cáncer y relacionados
Coccidiostáticos y coccidiocidales	
Agentes de contraste	Farmacéuticos del sistema nervioso central
Diuréticos	
Hormonas de crecimiento	Anticonceptivos
Hematínicos	Terapias para la diabetes
Terapias de sustitución hormonal	Farmacéuticos para fertilidad
Inmunoestimulantes	Estimulantes de crecimiento
Relajantes musculares	Hemostáticos
Nutracéuticos y nutricionales	Hormonas y análogos
Farmacéuticos oftálmicos	Minerales
Terapéuticos para dolor	Productos naturales
Farmacéuticos respiratorios	Terapéuticos para obesidad
Productos de transplante	Fármacos para la osteoporosis
Vacunas y adyuvantes	Peptidas y polipeptidas
	Sedantes y tranquilizantes
	Acidificantes urinarios
	Vitaminas

El componente farmacéuticamente activo puede incluir un fármaco insoluble en agua, un fármaco soluble en agua, o una combinación de los mismos.

De conformidad con la presente invención, los activos farmacéuticos solubles en agua útiles en el aparato de implantación para la liberación

sostenida incluyen fármacos tales como peptidas, polipeptidas, proteínas, glicoproteínas, polisacáridos y ácidos nucleicos.

La presente invención es particularmente apropiada para los farmacéuticos muy activos, incluso en cantidades extremadamente pequeñas y donde se busca una administración sostenida a largo plazo. Cuando se emplea en cantidades sustancialmente aumentadas, estos farmacéuticos se pueden aplicar a indicaciones de enfermedades que hasta ahora no se podían tratar durante un periodo de tiempo prolongado. Los farmacéuticos se pueden ejemplificar por, pero no se limitan a uno o varios de los seleccionados entre el grupo conformado por citocinas (por ejemplo interferonas e interleuquinas), factores hematopoyéticos (por ejemplo factores de estimulación de colonias y eritropoietina), hormonas (por ejemplo la hormona de crecimiento, el factor de liberación de la hormona de crecimiento, calcitonina, hormona leuteinizante, la hormona de liberación de la hormona leuteinizante e insulina), factores de crecimiento (por ejemplo somatomedina, el factor de crecimiento de los nervios, los factores neurotróficos, el factor de crecimiento de fibroblastos y factor de proliferación de hepatocitos); factores de adhesión de células; inmunosupresores; enzimas (por ejemplo asparaginasa, superóxido dismutasa, factor de activación de tejido plasminógeno, uroquinasa, y prouroquinasa), factores de coagulación de la sangre (por ejemplo el factor VIII de coagulación sanguínea), proteínas comprometidas en el metabolismo óseo (por ejemplo BMP (proteína ósea morfogenética)), y anticuerpos.

Las interferonas pueden incluir interferonas alfa, beta, gamma, o cualquier otra interferona o combinación de las mismas. De igual manera, la interleuquina puede ser IL-1, IL-2, IL-3, o cualquier otra, y el factor estimulante de la colonia puede ser multi-CSF (CSF multipotencial), GM-CSF (CSF granulocito-macrófago), G-CSF (CSF granulocito), M-CSF (CSF macrófago) cualquier otro.

183
23

En particular se prefieren las vacunas. De acuerdo con la presente invención, las vacunas útiles con el aparato de implantación para la liberación sostenida se pueden ejemplificar por, pero no se limitan a una o varias de las que se seleccionan entre el grupo conformado por:

Adenovirus	Antrax
BCG	Clamidia
Cólera	Circovirus
Fiebre porcina clásica	Coronavirus
Difteria-Tétano (DT para niños)	Difteria-Tétano (tD para adultos)
Moquillo	DTaP
DTP	E coli
Eimeria (coccidiosis)	Virus de inmunodeficiencia felina
Virus de leucemia felina	Fiebre aftosa
Hemófila	Hepatitis A
Hepatitis B	Hepatitis B/Hib
Herpes virus	Hib
Influenza	Encefalitis japonesa
Enfermedad de Lyme	Sarampión
Sarampión - Rubéola	Meningococal
MMR	Paperas
Micoplasma	Para influenza virus
Parvovirus	Pasteurela
Tosferina	Pestivirus
Peste	Neumococo
Polio (IPV)	Polio (OPV)
Pseudorabia	Rabia
Virus respiratorio sincitial	Rotavirus
Rubéola	Salmonela
Tétano	Fiebre tifoidea
Varicela	Fiebre amarilla

De conformidad con la presente invención, los farmacéuticos que se pueden aplicar en composiciones farmacéuticamente activas se pueden ejemplificar además por fármacos de bajo peso molecular como agentes anticancerígenos solubles en agua, antibióticos, fármacos antiinflamatorios, agentes alquilantes e inmunosupresores. Los ejemplos de estos fármacos incluyen adriamicina, bleomicinas, mitomicinas, fluorouracil, sulfato de peplomycin, clorhidrato de daunorubicina, hidroxiaurea, neocarcinostatina, sizofiran, fosfato sódico de estramustina, carboplatina, beta-lactamo, tetraciclinas, aminoglicosidas y fosfomicina.

La composición farmacéuticamente activa de la presente invención puede contener dos o más fármacos dependiendo de la enfermedad y del método de aplicación.

Por ejemplo, en las aplicaciones veterinarias para el control de infecciones parasitarias se puede emplear una combinación de ivermectina y prazicuantel o una combinación de zeranol y trembolona.

De acuerdo con la presente invención, los componentes farmacéuticamente activos insolubles en agua que se pueden emplear con el aparato de implantación para la liberación sostenida incluyen los farmacéuticos lipofílicos.

Un fármaco lipofílico puede ser cualquier sustancia lipofílica siempre que sea en forma de preparación, en un estado sólido a la temperatura del cuerpo del animal o del humano al cual se le va administrar la preparación. "Lipofílico" como se emplea en la presente, significa que la solubilidad de una sustancia en agua es baja, lo cual específicamente incluye los siguientes estados, como se describe en la Farmacopea de Japón, Edición 13 (1996): prácticamente insoluble (se requiere la cantidad de más de o igual a 10000 ml de solvente para disolver 1 g un 1 ml de un soluto), muy difícil de disolver (se requiere la cantidad de más de o igual a 1000 ml y

menos de 10000 ml de solvente para disolver 1 g o 1 ml de un soluto), o difícil de disolver (se requiere la cantidad de más de o igual a 100 ml y menos de 1000 ml de solvente para disolver 1 g o 1 ml de un soluto).

Los ejemplos específicos de los farmacéuticos lipofílicos incluyen pero no se limitan a uno o varios seleccionados entre el grupo conformado por agentes antiparasitarios (por ejemplo avermectina, Ivermectina, espiromicina), antimicrobianos (por ejemplo ceftiofur, amoxicilina, eritromicina, oxitetraciclina y lincomicina), agentes antiinflamatorios (por ejemplo dexametasona y fenilbutasona), hormonas (por ejemplo levotiroxina), adrenocorticoesteroides (por ejemplo palmitato de dexametasona, triamcinolona acetona y acetato de halopredona), agentes antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo indometacina y aspirina), agentes terapéuticos para oclusión arterial (por ejemplo prostaglandina E1), fármacos contra el cáncer (por ejemplo actinomicina y daunomicina), agentes terapéuticos para la diabetes (por ejemplo acetohexamida) y agentes terapéuticos para la osteopatía (por ejemplo estradiol).

Dependiendo de la enfermedad o del método de aplicación, pueden contener múltiples fármacos lipofílicos. El fármaco lipofílico, además de su efecto terapéutico directo, puede ser una sustancia con una actividad biológica, y la citada sustancia promueve o induce una actividad biológica que incluye un adyuvante para una vacuna, por ejemplo la saponina. En ese caso, la incorporación de una vacuna en un implante resulta en una preparación de una vacuna con un adyuvante de liberación sostenida.

De acuerdo con la presente invención, como se manifestó arriba la composición farmacéuticamente activa incluye además un transportador para el componente farmacéuticamente activo.

El transportador farmacéutico se puede seleccionar para permitir la liberación del componente farmacéuticamente activo durante un periodo de tiempo extendido desde la composición.

El transportador puede incluir una sustancia soluble en agua.

Una sustancia soluble en agua es una sustancia que juega el papel de controlar la filtración de agua al interior del fármaco de dispersión. No existe ninguna restricción en términos de la sustancia soluble en agua siempre que se encuentre en forma sólida (como en una forma de preparación) a la temperatura del cuerpo del animal o del ser humano al cual se le va administrar y una sustancia soluble en agua fisiológicamente aceptable.

Se puede utilizar una sustancia soluble en agua o una combinación de dos o más sustancias solubles en agua. Específicamente, la sustancia soluble en agua se puede seleccionar entre una o varias del grupo conformado por polímeros sintéticos (por ejemplo polietilen glicol, polietilen polipropilen glicol), azúcares (por ejemplo sacarosa, manitol, glucosa, sulfato sódico de condroitina), polisacáridos (por ejemplo dextrano), amino ácidos (por ejemplo glicina y alanina), sales minerales (por ejemplo cloruro de sodio), sales orgánicas (por ejemplo citrato sódico) y proteínas (por ejemplo gelatina y colágeno) y combinaciones de los mismos.

Adicionalmente, cuando la sustancia soluble en agua es una sustancia anfipática, que se disuelve en un solvente orgánico y en el agua, tiene el efecto de controlar la liberación de, por ejemplo, un fármaco lipofílico al alterar su solubilidad. Una sustancia anfipática incluye, pero no se limita a uno o varios del grupo conformado por polietilen glicol o un derivado del mismo, polioxietilen polioxipropilen glicol o un derivado del mismo, éster de ácido graso y alquilo sulfatos de azúcares, y más específicamente polietilen glicol, polioxi estearato 40, polioxietilen[196]polioxipropilen

187

[67]glicol, polioxietilen[105] polioxipropilen[5]glicol, polioxietilen[160] polioxipropilen[30]glicol, ésteres sacarosas de ácidos grasos, sulfato sódico de laurilo, oleato sódico, cloruro de sodio, ácido sódico desoxicólico (o ácido sódico deoxicólico (DCA)) cuyos pesos moleculares en promedio son superiores a 1500.

Se prefieren polioxietilen polioxipropilenglicol, sacarosa, cloruro de sodio o DCA o una combinación de dos o más de los mismos.

Adicionalmente, la sustancia soluble en agua puede incluir una sustancia soluble en agua y con alguna actividad en vivo como los fármacos de bajo peso molecular como las peptidas, proteínas, glicoproteínas, polisacáridos, o una sustancia antigénica empleada como vacunas, es decir fármacos solubles en agua.

El transportador farmacéutico se puede constituir a partir aproximadamente 1% a 30% por peso, preferiblemente aproximadamente de 10% a 20% por peso, con base en el peso total de la composición farmacéuticamente activa.

Cada implante o mini-comprimido de liberación sostenida puede incluir un transportador adicional o excipientes, lubricantes, sustancias de llenado, plasticizadores, agentes aglomerantes, colorantes y agentes estabilizadores.

Las sustancias de llenado apropiadas se pueden seleccionar entre el grupo conformado por talco, dióxido de titanio, almidón, caolín, celulosa (microcristalina o en polvo) y combinaciones de los mismos.

Los agentes aglomerantes apropiados incluyen polivinil pirrolidina, hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metil celulosa y combinaciones de los mismos.

De conformidad con la presente invención, el implante de liberación sostenida puede tener una forma de bastoncillo, por ejemplo se selecciona entre cilindros circulares, prismas y cilindros en forma de elipse. Cuando se implanta el dispositivo por medio de un instrumento de tipo inyector, se prefiere un dispositivo circular cilíndrico puesto que típicamente el cuerpo del inyector y de la aguja de inyección tiene forma cilíndrica.

De conformidad con la presente invención, el implante de liberación sostenida se puede manufacturar según la Solicitud Australiana de Patente Provisional Co-pendiente PR7614 denominada "Preparación de una composición farmacéutica de liberación sostenida", a los Solicitantes, donde todo lo que se divulga en ella se incorpora a la presente por referencia.

La capa interna de la formulación farmacéutica de la presente invención, vista en la sección derecha, puede contener dos o más capas conteniendo diferentes farmacéuticos solubles en agua. Estas capas pueden tomar la forma de unos círculos concéntricos con un sólo centro de gravedad o pueden aparecer en un número plural de capas internas cuyos respectivos centros de gravedad se encuentran en diferentes puntos de la sección transversa.

El tamaño de la formulación farmacéutica de la presente invención puede, por ejemplo en el caso de una administración subcutánea, ser relativamente pequeño, por ejemplo 1/4 a 1/10 en tamaño normal. Por ejemplo, empleando un instrumento de tipo inyector, cuya configuración puede ser circular cilíndrica, y el diámetro de la sección transversa del caso es preferiblemente de 0.2 a 15 mm, la longitud axial siendo preferiblemente aproximadamente de 0.2 a 7.5 mm, preferiblemente aproximadamente de 0,5 a 5 mm, más preferiblemente aproximadamente de 1 a 4 mm.

De acuerdo con la presente invención, los implantes de liberación sostenida pueden preferiblemente tener una estructura de dos capas, con el

fin de alcanzar una orden de liberación cero de largo plazo. La estructura doble puede incluir

- una capa interna conteniendo un activo farmacéutico; y
- una capa externa impermeable para el agua.

La capa externa impermeable para el agua puede estar formada por un material de silicona. Más preferiblemente las capas externas impermeables para el agua pueden estar formadas por una composición de recubrimiento líquido incluyendo un componente solaxano líquido.

Con sorpresa los solicitantes encontraron que los mini-implantes de liberación sostenida con una estructura de dos capas muestran un perfil de liberación inesperado. Contrariamente a las expectativas, los niveles máximos del suero varían según la longitud del implante y no solamente con el periodo de tiempo durante el cual se mantiene la liberación sostenida (Consultar la Tabla 9). Aunque no nos queremos ver restringidos por la teoría, se postula que, particularmente para las moléculas pequeñas, la liberación ocurre no solamente desde los extremos abiertos del bastoncillo recubierto del implante sino también a través de la capa externa impermeable para el agua.

El referido mecanismo de liberación permite una libertad significativa en el diseño tanto de la proporción como del tiempo de liberación simplemente variando el tamaño del implante. Así, por ejemplo, se pueden incluir implantes de diversos tamaños para administrar una variedad de regímenes de tratamientos deseados.

Cuando se emplea una estructura de doble capa, el farmacéutico de la primera capa y la capa externa impermeable para el agua se pueden fabricar en forma separada o simultánea. Por ejemplo se puede fabricar un aparato circular cilíndrico de liberación sostenida con un sólo centro de gravedad en la sección transversa del dispositivo con los siguientes métodos:

- (1) fabricar inicialmente una capa interna en forma de bastoncillo seguida por el recubrimiento del bastoncillo con un líquido conteniendo el material disuelto de la capa externa y luego se seca;
- (2) insertar una capa interna fabricada por separado en un tubo fabricado en el material de la capa externa; o
- (3) la extrusión y el moldeo simultáneos de la capa interna y la capa externa utilizando una boquilla.

Sin embargo el método de fabricación no se limita a estos ejemplos. Cuando no se puede obtener una capa externa impermeable para el agua en una sola operación, será necesario, por ejemplo, repetir el proceso de fabricación de la capa externa hasta que se pueda evitar la penetración del agua. En cualquier caso, la composición resultante se corta posteriormente en el tamaño indicado. Los cortes sucesivos producen un aparato de liberación sostenida de conformidad con la presente invención, donde ambos extremos se encuentran abiertos.

Es deseable que el implante tipo bastoncillo incluya una capa externa de recubierta. El espesor de la capa externa se debe seleccionar como una función de las propiedades del material y de la proporción de liberación deseada. El espesor de la capa externa no es crítico siempre que se cumplan las funciones especificadas para la capa externa. Preferiblemente el espesor de la capa externa es aproximadamente de 0.05 mm a 3 mm, más preferiblemente de 0.05 mm y 0,25 mm, y aún más preferiblemente de 0.05 mm a 0.1 mm.

Se puede preparar una formulación farmacéutica solamente con una de las terminales abiertas en un extremo sumergiendo una terminal de la formulación farmacéutica en una solución que disuelva el material de la capa externa y secándola o recubriendo una terminal de la formulación farmacéutica con una corona fabricada en el material de la capa externa.

Adicionalmente la fabricación puede comprender la inserción de la capa interna en una funda de la capa externa donde una de las terminales se encuentra cerrada, y que se produce en forma separada, y también formando la capa interna en la referida funda.

En otro aspecto de la presente invención, se dispone un método para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una indicación en un animal (incluyendo un humano) que requiera el referido tratamiento, cuyo método comprende la administración al animal de un aparato de implantación para la liberación sostenida comprendiendo una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida;

cada mini-implante incluyendo

un material de soporte de liberación sostenida; y

una composición farmacéuticamente activa transportada en o dentro del material de soporte de liberación sostenida;

la composición farmacéuticamente activa incluyendo

por lo menos un componente farmacéuticamente activo; y

un transportador para el mismo;

el tamaño de cada implante será insuficiente y / o con una carga efectivamente útil para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano del activo farmacéutico para el tratamiento de una indicación determinada.

Como se manifestó arriba, se ha encontrado que se puede aumentar la carga efectivamente útil con el aparato de implantación para la liberación sostenida de conformidad con la presente invención, cuando se compara con el arte previo. Por ejemplo, las enfermedades que hasta ahora no se podían combatir ya pueden ser tratadas durante un periodo de tiempo extendido, utilizando el aparato de la presente invención.

Por ejemplo en los animales que sufren de infecciones parasitarias como garrapatas, los animales también se pueden tratar utilizando el aparato

de implantación para la liberación sostenida, incluyendo un fármaco antiparasitario como Ivermectina. Hasta ahora no era posible alcanzar una concentración sanguínea umbral requerida para permitir el tratamiento de esta enfermedad parasitaria utilizando un enfoque de liberación sostenida, puesto que no era posible alcanzar una concentración sanguínea umbral requerida utilizando este mecanismo.

Preferiblemente, los mini-implantes o comprimidos se proveen en por lo menos dos tamaños diferentes.

Más preferiblemente los mini-implantes o los comprimidos se proveen en un primer tamaño que suministra un nivel sanguíneo del activo farmacéutico aproximadamente de 1.25 a 3 veces el nivel sanguíneo umbral deseado para un primer periodo de tiempo relativamente corto; y

en un segundo tamaño que provee un nivel sanguíneo del activo farmacéutico en o cerca al nivel sanguíneo umbral deseado para un segundo periodo de tiempo más largo.

En otra incorporación preferida cada mini-implante incluye un activo farmacéutico interno conteniendo una capa interna; y una capa externa impermeable para el agua.

El método de administración puede incluir una inyección subcutánea o intramuscular, una inyección intradérmica, una inyección intraperitoneal, intraocular o en el oído, una inserción o permanencia intranasal, intravaginal o intra-permanente, una inserción o permanencia intrarectal, por ejemplo como un supositorio o por medio de una administración oral.

Los animales que se van a tratar se pueden seleccionar entre el grupo conformado por carneros, ganado vacuno, cabras, caballos, camellos, cerdos, perros, gatos, hurones, conejos, marsupiales, búfalos, bueyes,

193

primates, humanos, aves incluyendo pollos, gansos y pavos, roedores incluyendo ratas y ratones, peces, reptiles y similares.

El método de conformidad con la presente invención es particularmente aplicable en animales más grandes, por ejemplo en ganado vacuno, carneros, cerdos, perros y humanos donde se requieren altas dosis para alcanzar el prerrequisito del nivel sanguíneo umbral del activo farmacéutico para tratar con éxito las indicaciones de la enfermedad seleccionada.

Ahora la presente invención se describirá en más detalle con referencia a los ejemplos adjuntos. Sin embargo se deberá entender que la siguiente descripción únicamente tiene fines ilustrativos y no se debe tomar, de modo alguno, como una restricción de la generalidad de la invención descrita más arriba.

EJEMPLO 1

Se produjo una combinación de Ivermectina y de material de transporte en las proporciones que se especifican en la Tabla 1 a continuación. El sólido obtenido se molió y se pasó por un tamiz (212 μm). En esta forma se obtuvo una porción de polvo y se mezcló Silastic™ ETR Grado Médico Elastómero Q7-4750, el Componente A, y Silastic™ Grado Médico ETR Elastómero Q7-4750, el Componente B, para obtener un componente de fármaco de dispersión. Se mezcló Silastic™ Grado Médico ETR Elastómero Q7-4750 Componente A y Silastic™ Grado Médico ETR Elastómero Q7-4750 Componente B para obtener un componente de la capa de recubierta. Una vez se obtuvo el componente del fármaco de dispersión y el componente de la capa de recubierta en esta forma, se moldearon mediante la extrusión de una extrusora doble que permite el moldeo por extrusión de manera que el fármaco de dispersión quedara recubierto en forma concéntrica con la capa de recubierta, y se dejó reposar a temperatura

ambiente para el curado. Luego se recortó para obtener la preparación cilíndrica 1 (la preparación tiene una longitud de 500 mm, el diámetro de la preparación es de 3 o 4 mm).

TABLA 1

Muestra No	Tipo	Diámetro (mm)	Polvo (%)	Composición / Polvo(%)				Ivermectina (IVM) Contenido (mg/mm)	Largo Total (mm)
				IVM	PEPPG	DCA	SUC		
1	CR	3	50	85	15	-	-	2.45	500
2	CR	3	50	70	30	-	-	1.99	500
3	CR	4	50	85	15	-	-	4.26	500
4	CR	3	40	80	-	13	7	1.89	500
5	CR	3	50	80	-	13	7	2.43	500
6	CR	3	50	75	-	25	-	2.13	500
7	CR	3	50	75	-	-	25	2.23	500
8	M	3	50	75	-	25	-	3.15	500
9	CR	3	30	50	-	33	17	1.06	500

Abreviaturas

CR	=	bastoncillo recubierto
M	=	matriz
IVM	=	Ivermectina
PEPPQ	=	polioxietilen polioxipropilen glicol
DCA	=	ácido sódico deoxicólico
SUC	=	sacarosa

Luego se corta la preparación cilíndrica 1 en diferentes tamaños, como aparece en las Tablas 2 a 5A para obtener los mini-comprimidos de liberación sostenida, de conformidad con la presente invención.

Examen 1

La preparación 1 se administró subcutáneamente a varios animales incluyendo perros, carneros y ganado vacuno y se recolectó sangre entera del animal por la vena yugular y en el caso de las ratas, bajo anestesia con éter en el día de la determinación, y se determinó por medio de una cromatografía líquida de alto desempeño.

TABLA 2A-GANADO VACUNO

Implante	Tipo	Polvo (%)	Composición				4 cm dosis	Tratamiento A-8 cm				Tratamiento B-4 cm			
			IVM	PEPPG	DCA	SUC		4 cm 2X4 cm	1 cm 2X4X1 cm	0.4 cm 2X10X0.2 cm	0.2 cm 2X20X0.2 cm	4 cm 1X4 cm	1 cm 4X1 cm	0.4 cm 1X10X0.4 cm	0.2 cm 1X20X.02 cm
JN-96Ab	CR	50	85	15	-	-	98	1	2	3	4	5	6	7	8
JN-96Bb	CR	50	70	30	-	-	80	9	10	11	12	13	14	15	16
JN-97Db*	CR	50	85	15	-	-	170	17	18	19	20	21	22	23	24
JN-96Ea	CR	40	80	-	13	7	76	25	26	27	28	29	30	31	32
JN-96Eb	CR	50	80	-	13	7	97	33	34	35	36	37	38	39	40
JN-96Hb	CR	50	75	-	25	-	85	41	42	43	44	45	46	47	48
JN-96Ib	CR	50	75	-	-	25	89	49	50	51	52	53	54	55	56
JN-96Kb	M	50	75	-	25	-	126	57	58	59	60	61	62	63	64
JN-080-M	CR	30	50	-	33	17	42	65	66	67	68	69	70	71	72
Placebo							0	73	74	75	76	77	78	79	80

25

196
28

TABLA 2B-GANADO VACUNO

Número de Tratamiento	Implante	Ivermectina (ng/ml)								
		Semanas								
		1	2	4	6	8	10	12	14	16
1	JN-096-Ab	7.3	5.4	3.3	3.6			0.61		
2		5.4	2.1		2.9			0.68		
3		6.9	6.9	5.5	6.2			1.1		
4		4.8	7.0	5.7	6.0			1.2		
5		1.5	1.9	2.1	1.8			0.46		
6		2.6	2.9	4.0	3.5			0.51		
7		3.8	4.2	2.8	3.5			0.5		
8		4.4	5.2	5.8	3.8			0.73		
9	JN-096-Bb	2.9	2.9	ND	ND			ND		
10		3.1	5.3	4.3	1.6			1.1		
11		8.4	11.0	8.3	3.8			1.5		
12		13	13.0	19.0	7.6			1.3		
13		4.6	4.1	2.6	1.3			0.54		
14		5.9	5.1	3.3	1.5			0.71		
15		8.6	8.6	6.4	2.6			0.66		
16		3.1	6.1	4.6	2.1			0.79		
17	JN-096-Db	8.0	8.2	4.5	3.7			1.2		
18		12.0	10.0	6.3	5.6			1.2		
19		13.0	19.0	24	17			2.6		
20		13.9	18.0	10	8.8			3.0		
21		4.5	3.8	2.5	3.1			0.47		
22		4.3	4.3	2.6	2.5			0.57		
23		5.4	9.0	5.0	4.6			0.8		
24		15.0	15.0	10.0	8.0			0.65		
25	JN-096-Ea	5.0	4.8	1.7	2.0			1.2		
26		7.6	5.2	3.8	2.6			1.0		
27		5.5	7.1	4.0	4.1			0.82		
28		11.0	13.0	7.4	5.9			1.4		
29		3.2	2.6	2.1	2.1			1.9		

197
27

Tabla 2B continuación

Número de Tratamiento	Implante	Ivermectina (ng/ml)									
		Semanas									
		1	2	4	6	8	10	12	14	16	
30		2.5	2.1	1.7	1.4			0.5			
31		4.4	4.9	2.8	3.1			0.51			
32		4.5	5.2	3.1	3.0			0.44			
33	JN-096-Eb	5.4	4.6	3.3	3.1			0.92			
34		9.1	10	5.3	5.2			1.3			
35		4.4	4.3	8.3	6.5			0.38			
36		4.4	8.4	6.5	7.4			2.1			
37			2.4	2.0	2.3			0.41			
38		2.3	2.5	1.3	1.7			0.3			
39		4.5	5.6	2.4	2.3			0.39			
40		3.2	5.6	4.9	3.8			0.58			
41	JN-096Hb	3.3	4.3	5.5	5.0			0.87			
42		7.8	7.8	6.2	5.3			1.7			
43		4.3	4.7	3.9	2.6			0.7			
44		5.0	11.0	12.0	6.8			1.4			
45		1.8	2.4	1.5	1.5			0.46			
46		3.7	4.3	2.8	2.1			0.73			
47		3.5	6.4	4.9	4.2			0.74			
48		4.4	4.3	3.9	3.1			0.74			
49	JN-096-Ib	3.3	2.9	1.8	0.88			0.49			
50			2.3	2.1	1.6			0.72			
51		3.3	5.2	4.6	4.0			0.66			
52		4.3	3.7	0.31	ND			ND			
53		1.5	1.5	1.2	0.90			0.25			
54		2.3	2.6	1.7	1.1			0.36			
55		2.3	2.2	2.0	1.5			3.6			
56		3.8	3.5	3.6	2.4			0.63			
57	JN-096-Kb	2.3	1.3	ND	ND			ND			
58		ND	2.1	3.2	1.4			ND			

198
24

Tabla 2B continuación

Número de Tratamiento	Implante	Ivermectina (ng/ml)								
		Semanas								
		1	2	4	6	8	10	12	14	16
59		3.8	4.4	1.5	0.49			ND		
60		9.0	5.5	0.52	ND			ND		
61		17.0	13.0	6.2	3.4			1.0		
62		2.2	3.0	3.0	2.3			0.63		
63		3.2	6.9	4.7	2.1			0.66		
64		2.1	3.1	4.4	2.4			1.2		
65	JN-080-M	3.3	2.9	2.8	2.1			0.76		
66		4.6	4.8	6.1	3.6			0.75		
67		8.8	9.0	6.4	5.4			1.3		
68		5.5	5.1	8.4	5.0			0.84		
69		2.5	2.0	1.7	1.5			0.38		
70		2.7	2.3	3.5	1.6			0.75		
71		2.0	2.9	1.8	2.5			0.29		
72		2.9	1.7	2.6	2.4			0.58		
73	Control	ND	ND	ND	ND			ND		
74		ND	ND	ND	ND			ND		
75		ND	ND	ND	ND			-		
76		5.3	ND	ND	ND			ND		
77		ND	ND	ND				ND		
78		ND	ND	ND				ND		
79		ND	ND	ND				ND		
80		ND	ND	ND				ND		

TABLA 3A-CARNERO

Implante	Tipo	Polvo (%)	Composición				4 cm dosis	Tratamiento - 4 cm		
			Diámetro	IVM	DCA	SUC		4X1 cm	4X2X0.5 cm	4X4X0.25 cm
JN-095A	CR	30	2 mm	100	-	-	37.6	1	2	3
JN-095B	CR	30	2 mm	75	-	25	28.4	4	5	6
JN-0.95G	CR	30	2 mm	50	50	-	18.8	7	8	9
JN-095F	CR	30	2 mm	25	25	-	28.4	10	11	12
JN-080-M	CR	30	3 mm	50	33	17	42.0	13	14	15



200
JP**TABLA 3B – CARNERO**

	Ivermectina (ng/ml)					
	Semana 0	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5
JN-095A 1 cm	0	ND	0.61	0.55	0.38	0.21
JN-095A 0.5 cm	0	1	1	0.78	0.57	0.38
JN-095A 0.25 cm	0	ND	0.78	0.65	0.56	0.4
JN-065B 1 cm	0	ND	0.76	0.54	0.36	0.25
JN-095B 0.5 cm	0	1.5	1.3	1.1	0.79	0.40
JN-095B 0.25 cm	0	2.1	1.5	1.1	0.69	0.51
JN-095G 1 cm	0	ND	0.75	0.53	0.48	0.34
JN-095G 0.5 cm	0	1.8	1.6	1.5	1.1	0.75
JN-095G 0.25 cm	0	2.9	2.6	1.7	1.1	0.62
JN-095F 1 cm	0	1.5	1.4	1.2	0.94	0.64
JN-095F 0.5 cm	0	ND	0.71	0.67	0.39	0.32
JN-095F 0.25 cm	0	1.6	1.1	1	0.66	0.54
JN-080M 1 cm	0	ND	ND	ND	ND	ND
JN-080M 0.5 cm	0	2.3	2.5	1.9	0.93	0.28
JN-080M 0.25 cm	0	4.5	3.7	2.6	1.4	0.81

TABLA 4A – PERRO

Implante	Tipo	Polvo (%)	Composición			1.2 cm dosis	Tratamiento A-2.4 cm				Tratamiento B-1.2 cm			
			IVM	DCA	SUC		1.2 cm + 1.2 cm	1.2cm + 2X0.6 cm	1.2 cm + 3X0.4 cm	1.2 cm + 6X0.2 cm	1.2 cm	2X0.6 cm	3X0.4 cm	6X0.2 cm
JN-090B	CR	30	90	-	10	5.16	1	2	3	4	5	6	7	8
JN-090E	CR	30	90	6.5	3.5	5.28	9	10	11	12	13	14	15	16
JN-090D	CR	30	80	-	20	4.56	17	18	19	20	21	22	23	24
JN-090F	CR	30	80	13	7	4.68	25	26	27	28	29	30	31	32

29

TABLA 4B - PERRO

Implante	Largo total	Combinaciones de longitudes	Tratam. No.	Ivermectina (ng/ml)							
				Seman 1	Seman 2	Seman 3	Seman 4	Seman 6	Seman 8	Seman 10	Seman 12
JN-090-B	2.4	1.2X2	1	2.9	3.9	2.6	2.0		1.2		
JN-090-B	2.4	1.2X1, 0.6X2	2	4.5	4.8	3.3	2.6		1.5		
JN-090-B	2.4	1.2X1, 0.4X3	3	4.9	4.8	3.1	1.8		0.38		
JN-090-B	2.4	1.2X1, 0.2X6	4	8.0	7.1	4.1	3.1		-1.4		
JN-090-B	1.2	1.2X1	5	2.2	2.1	1.1	1.0		0.34		
JN-090-B	1.2	0.6X2	6	2.0	1.8	1.1	0.84		0.26		
JN-090-B	1.2	0.4X3	7	4.0	3.0	1.5	0.88		0.4		
JN-090-B	1.2	0.2X6	8	2.1	1.6	1.1	0.45		0.3		
JN-090-E	2.4	1.2X2	9	6.1	7.3	6.0	4.7		3.3		
JN-090-E	2.4	1.2X1, 0.6X2	10	3.9	4.4	5.4	4.6		5.3		
JN-090-E	2.4	1.2X1, 0.4X3	11	5.7	6.2	5.1	4.2		2.8		
JN-090-E	2.4	1.2X1, 0.2X6	12	8.7	7.4	5.0	4.6		2.4		
JN-090-E	1.2	1.2X1	13	1.7	2.2	1.8	1.3		1.7		
JN-090-E	1.2	0.6X2	14	2.6	2.9	1.7	2.0		2.2		
JN-090-E	1.2	0.4X3	15	1.9	1.8	1.2	1.2		0.91		
JN-090-E	1.2	0.2X6	16	3.9	2.7	2.4	2.3		1.6		
JN-090-D	2.4	1.2X2	17	4.3	5.9	3.6	1.7		1.0		

202

203

TABLA 4B - Continuación

Implante	Largo total	Combinaciones de Longitudes	Tratam. No.	Ivermectina (ng/ml)							
				Seman 1	Seman 2	Seman 3	Seman 4	Seman 6	Seman 8	Seman 10	Seman 12
JN-090-D	2.4	1.2X1, 0.6X2	18	5.6	5.4	5.4	3.7			1.7	
JN-090-D	2.4	1.2X1, 0.4X3	19	6.2	5.8	4.5	3.0			1.0	
JN-090-D	2.4	1.2X1, 0.2X6	20	11	7.1	4.3	3.0			0.88	
JN-090-D	1.2	1.2X1	21	NT	2.1	1.7	1.5			0.46	
JN-090-D	1.2	0.6X2	22	2.8	2.3	1.6	1.0			0.37	
JN-090-D	1.2	0.4X3	23	2.9	2.2	1.4	1.3			0.85	
JN-090-D	1.2	0.2X6	24	4.0	4.0	2.5	1.8			0.44	
JN-090-F	2.4	1.2X2	25	3.2	4.4	3.8	4.0			2.9	
JN-090-F	2.4	1.2X1, 0.6X2	26	NS	6.3	5.6	5.6			4.9	
JN-090-F	2.4	1.2X1, 0.4X3	27	6.1	8.2	7.0	4.9			3.0	
JN-090-F	2.4	1.2X1, 0.2X6	28	9.9	11.0	NS	5.6			Falleció	
JN-090-F	1.2	1.2X1	29	NS	3.5	2.6	2.3			0.94	
JN-090-F	1.2	0.6X2	30	1.5	2.1	2.0	1.2			1.1	
JN-090-F	1.2	0.4X3	31	3.1	3.8	3.4	3.0			1.4	
JN-090-F	1.2	0.2X6	32	5.8	6.2	4.4	3.9			2.8	

27

204

TABLA 5A - PERRO

Datos en la semana 1 – Perro (concentración en suero ng/ml)							Tratamiento A – 2.4 cm				Tratamiento B – 1.2 cm			
Implante	Tipo	Polvo (%)	Composición			1.2 cm dosis	1.2 cm + 1.2 cm	1.2 cm + 2X0.6 cm	1.2 cm + 3X0.4 cm	1.2 cm + 6X0.2 cm	1.2 cm	2X0.6 cm	3x0.4 cm	6x0.2 cm
			IVM	DCA	SUC									
1	CR	30	90	-	10	5.16	2.9	4.5	4.9	8.0	2.2	2.0	4.0	2.1
2	CR	30	90	6.5	3.5	5.28	6.1	3.9	5.7	8.7	1.7	2.6	1.9	3.9
3	CR	30	80	-	20	4.56	4.3	5.6	6.2	11	NT	2.8	2.9	4.0
4	CR	30	80	13	7	4.68	3.2	NS	27	28	29	30	31	32

Abreviaturas
CR = bastoncillo recubierto
M = matriz
IVM = Ivermectina
PEPPG = polioxietilen polioxipropilen glicol
DCA = ácido sódico deoxicólico
SUC = sacarosa
NT = no se ensayó
NS = no hubo muestra

205 2/5

EJEMPLO 2
Experimento en Rata

Protocolo Experimental

Se distribuyeron ratas (Sprague Dawley) en 7 grupos y se les insertaron implantes de diferentes longitudes que correspondieron a una dosis final de Ivermectina entre 2 y 20 mg/kg (de 1 a 10 mg por rata). Se sacrificó una sola rata de cada grupo en diferentes momentos y se recolectó una muestra de suero.

El contenido de Ivermectina en el comienzo de los implantes con diferentes longitudes se encuentra en la Tabla 6 y los detalles de formulación aparecen en la Tabla 7.

TABLA 6

Ivermectina (mg) en el comienzo de los implantes cortados en diferentes tamaños de largo

Longitud del implante	JN-090-E
0.2cm	0.88
0.4cm	1.76
0.6 cm	2.64
0.8cm	3.52
1.0cm	4.40
1.5cm	6.60
2.0cm	8.80

TABLA 7

Formulación del Implante Ensayado

Número de Implante	Tipo de Implante	Composición / Polvo %			Diámetro	Contenido de Ivermectina (IVM) (mg/mm)
		IVM	DOC	SUC		
JN-090-E	CR	90	6.5	3.5	1.5mm	0.44

34-296
2/0

Los resultados obtenidos aparecen en las Tablas 8 y 9.

TABLA 8

Pesos del grupo y dosis de Ivermectina (mg/kg)

JN-090-E	Peso (g)	Dosis (mg/kg)
0.2cm	426+11	2.1 +0.1
0.4cm	411+44	4.3 + 0.5
0.6cm	411+13	6.4+0.2
0.8cm	417+20	8,5 + 0.4
1,0cm	398 + 20	11.1+0.6
1.5cm	379+21	17.4 + 0.9
2.0cm	399+34	22.2+1.8

TABLA 9

Niveles de Ivermectina en suero (µg/ml)

JN-090-E	Nivel máximo en suero IVM (µg/ml)	Número de Implantes de 2cm	Nivel proyectado en suero de implantes de 2 cm (µg/ml)	Periodo (semanas) nivel máximo mantenido en suero
0.2 cm	3.2	10	32	1
0.4 cm	6.7	5	33.5	1
0.6 cm	5.8	3.3	19	2
0.8 cm	7.1	2.5	17.8	3
1.0 cm	8.4	2	16.8	4
1.5 cm	8.6	1.3	11.2	22
2 cm	11.0	1.0	11.0	24

Conclusiones

1. El uso de implantes, tema de la presente invención (la división de un sólo implante más grande en múltiples implantes más pequeños) resulta en un nivel de Ivermectina más alto en el suero durante un marco de tiempo más corto (consultar la Tabla 9).
2. El uso de un implante más grande (por ejemplo de 1.5 o 2 cm) resulta en un nivel de suero más alto que se mantiene durante un marco de tiempo más largo, sin embargo, el pico del nivel en suero es únicamente "1/3" del que se alcanza si el mismo implante grande se divide en múltiples implantes pequeños (por ejemplo de 0.2 cm o 0.4 cm).

27
27

3. Los resultados de la Tabla 9 claramente indican:

(a) que la utilización de los implantes tema de la presente invención resulta en una liberación más rápida de IVM de los implantes más pequeños

(b) que todos los implantes liberan Ivermectina desde los extremos de los bastoncillos recubiertos y desde los costados de los bastoncillos recubiertos (de ahí los niveles en suero más altos alcanzados cuando se aumenta la longitud de los implantes). Esto significa que IVM se puede propagar a través de las paredes del bastoncillo recubierto a pesar de la presencia de una capa acuosa impermeable de silicona.

Se entenderá que la invención divulgada y definida en estas especificaciones se extiende a todas las combinaciones alternas posibles de dos o más características individuales citadas o evidentes del texto o de los dibujos. Todas estas diferentes combinaciones constituyen diversos aspectos alternos de la invención.

Igualmente se entenderá que el término "comprende" (o sus variables gramaticales) como se utilizan en estas especificaciones es equivalente al término "incluye" y su empleo se puede intercambiar y no se debe tomar como la exclusión de la presencia de otros elementos o características.

208
208

REIVINDICACIONES

1. Un aparato de liberación sostenida incluyendo una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida;
cada mini-implante incluyendo
 - un material de soporte de liberación sostenida; y
 - una composición farmacéuticamente activa transportada en o dentro del material de soporte de liberación sostenida;la composición farmacéuticamente activa incluyendo
 - por lo menos un componente farmacéuticamente activo; y
 - un transportador para el mismo;el tamaño de cada implante será insuficiente y / o con una carga efectivamente útil para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano del activo farmacéutico para el tratamiento de determinada indicación;
 - el (los) tamaño(s) de los mini-implantes o comprimidos suministrando una orden de liberación cero del activo farmacéutico;
 - el aparato de liberación sostenida suministrando, en uso, una orden de liberación cero del activo farmacéutico en o sobre el nivel del umbral deseado del activo farmacéutico para el tratamiento de una indicación seleccionada.
2. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde cada mini-implante es del tipo de bastoncillo recubierto.
3. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 2, donde cada mini-implante incluye
 - una capa interna conteniendo un activo farmacéutico; y
 - una capa externa impermeable para el agua.
4. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 3, donde cada mini-implante toma la forma de un

bastoncillo moldeado por extrusión recubierto por una capa impermeable para el agua, la capa impermeable para el agua estando formada por una composición de recubierta líquida incluyendo un componente líquido xiloxano.

5. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde cada mini-implante es aproximadamente de 0.1 a 0.5 veces el largo de un sólo implante en forma de bastoncillo capaz de proveer el nivel sanguíneo umbral deseado, dependiendo del activo farmacéutico seleccionado.
6. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 5, donde cada mini-implante es aproximadamente de 0.20 a 0.5 veces el largo y / o el diámetro de un sólo implante en forma de bastoncillo capaz de proveer el nivel sanguíneo umbral deseado, dependiendo del activo farmacéutico seleccionado.
7. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 6, donde el mini-implante de liberación sostenida tiene por lo general una configuración cilíndrica circular, cuyo diámetro transversal de sección es aproximadamente de 0.2 a 15 mm y una longitud axial aproximadamente de 0.2 a 7.5 mm.
8. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 7, donde la longitud axial del mini-implante es aproximadamente de 0.5 a 5 mm.
9. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde los mini-implantes o comprimidos se proveen en un primer tamaño que provee un nivel sanguíneo del activo farmacéutico aproximadamente de 1.25 a 3 veces el nivel sanguíneo umbral deseado para un primer periodo de tiempo relativamente corto; y

en un segundo tamaño que provee un nivel sanguíneo del activo farmacéutico en o cerca al nivel sanguíneo umbral deseado para un segundo periodo de tiempo más largo.

10. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 9, donde el primer periodo de tiempo es aproximadamente de 1 a 4 semanas y el segundo periodo de tiempo es aproximadamente de 4 a 52 semanas.
11. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde la composición farmacéuticamente activa incluye por lo menos un componente farmacéuticamente activo seleccionado entre el grupo conformado por preparaciones de acetonemia, agentes anabólicos, anestésicos, analgésicos, agentes antiácidos, agentes antiartríticos, anticuerpos, anticonvulsivos, antimicóticos, antihistamínicos, antiinfecciosos, antiinflamatorios, antimicrobianos, agentes antiparasitarios, antiprotozoarios, agentes antiulcerosos, farmacéuticos antivirales, fármacos que modifican el comportamiento, biológicos, sangre y sustitutos sanguíneos, broncodilatadores y expectorantes, farmacéuticos para terapia de cáncer y relacionados, farmacéuticos cardiovasculares, farmacéuticos del sistema nervioso central; coccidiostáticos y coccidiocidas, anticonceptivos, agentes de contraste, terapias para la diabetes, diuréticos, farmacéuticos para fertilidad, hormonas de crecimiento, estimulantes de crecimiento, hematínicos, hemostáticos, terapias de sustitución hormonal, hormonas y análogos, inmunoestimulantes, minerales, relajantes musculares, productos naturales, nutracéuticos y nutricionales, terapias para la obesidad, farmacéuticos oftálmicos, fármacos para la osteoporosis, terapéuticos para el dolor, peptidas y polipeptidas, farmacéuticos respiratorios, sedantes y tranquilizantes, productos de trasplante, acidificantes urinarios, vacunas y adyuvantes y vitaminas.
12. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 11 donde el componente farmacéuticamente activo

21
24

incluye un agente antiparasitario que es una lactona macrocíclica o un regulador de crecimiento de insectos, o combinaciones de los mismos.

13. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 12 donde el componente lactona macrocíclica incluye Ivermectina.
14. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde el transportador farmacéutico se selecciona para permitir la liberación del componente farmacéuticamente activo de la composición durante un periodo de tiempo extendido.
15. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 14, donde el transportador farmacéutico incluye una sustancia soluble en agua que está en estado sólido en la composición farmacéuticamente activa a la temperatura del cuerpo de un animal o ser humano al cual se le va a administrar.
16. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 15, donde el transportador farmacéutico se selecciona entre uno o varios del grupo conformado por polímeros sintéticos, azúcares, aminoácidos, sales minerales, sales orgánicas y proteínas.
17. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 16, donde el transportador farmacéutico es un azúcar o una sal mineral o una combinación de los mismos.
18. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 17, donde cuando la composición farmacéuticamente activa incluye un farmacéutico lipofílico, el transportador farmacéutico incluye una o varias sustancias anfipáticas seleccionadas entre el grupo conformado por uno o varios de polietilen glicol, polioxi estearato 40, polioxietilen polioxipropilen glicol, ésteres sacarosas de ácidos grasos, sulfato sódico de laurilo, oleato sódico, cloruro de sodio y ácido sódico desoxicólico.

19. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 18, donde el transportador incluye polioxi-etilen polioxipropilén glicol, sacarosa, cloruro de sodio o ácido sódico dexocíclico o una combinación de dos o más de los mismos.
20. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 14, donde el transportador farmacéutico se constituye aproximadamente de 10 a 30% por peso, con base en el peso total de la composición farmacéuticamente activa.
21. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde el material de soporte de liberación sostenida toma la forma de una matriz de soporte o bastoncillo formado partir de un material biocompatible seleccionado entre el grupo conformado por poliésteres, poliaminoácidos, siliconas, copolímeros de acetato de etilén-vinilo, poli(glicerol-sebacato) y alcoholes polivinilos.
22. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 21, donde el material de soporte de liberación sostenida incluye un material de silicona.
23. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 22, donde el material de silicona se forma a partir de un polímero metil-vinil siloxano incluyendo un gas de sílice como llenado de refuerzo.
24. Un estuche de liberación sostenida incluyendo una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida empacados para su administración en un solo tratamiento,
cada mini-implante incluyendo
una composición farmacéuticamente activa incluyendo por lo menos un componente farmacéuticamente activo; y
un transportador del mismo; y

un material de soporte de liberación sostenida, la composición farmacéuticamente activa transportada en o dentro del material de soporte de liberación sostenida; el tamaño de cada implante será insuficiente y / o con una carga efectivamente útil para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano del activo farmacéutico para el tratamiento de determinada indicación;

el (los) tamaño(s) de los mini-implantes o comprimidos suministrando una orden de liberación cero del activo farmacéutico.

25. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 24, donde los mini-implantes o comprimidos se proveen

en un primer tamaño que provee un nivel sanguíneo del activo farmacéutico de aproximadamente 1.25 a 3 veces el nivel sanguíneo umbral deseado para un primer periodo de tiempo relativamente corto; y

en un segundo tamaño que provee un nivel sanguíneo umbral del activo farmacéutico en o cerca al nivel sanguíneo umbral deseado por un segundo periodo de tiempo más largo.

26. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 31, donde cada mini-implante incluye

una capa interna conteniendo un activo farmacéutico; y
una capa externa impermeable para el agua.

27. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 24, donde los múltiples mini-implantes de liberación sostenida se empacan en una cubierta biodegradable.

28. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 24, incluyendo además un aparato de implantación incluyendo un instrumento inyector para la administración subcutánea o intramuscular de los implantes.

29. Un método para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una condición de enfermedad de un animal (incluyendo un humano) requiriendo este tratamiento, cuyo método incluye la implantación al animal de un aparato de implantación de liberación sostenida incluyendo una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida;

 cada mini-implante incluyendo

 una composición farmacéuticamente activa incluyendo

 por lo menos un componente farmacéuticamente activo; y

 un transportador del mismo; y

 un material de soporte de liberación sostenida, la composición farmacéuticamente activa siendo transportada en o dentro del material de soporte de liberación sostenida;

 el tamaño de cada implante será insuficiente para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano del activo farmacéutico para determinada indicación;

 el (los) tamaño(s) de los mini-implantes o comprimidos suministrando una orden de liberación cero del activo farmacéutico.

30. Un método de conformidad con la Reivindicación 29, donde los mini-implantes o comprimidos se proveen en un primer tamaño que provee un nivel sanguíneo del activo farmacéutico de aproximadamente 1.25 a 3 veces el nivel sanguíneo umbral deseado para un primer periodo de tiempo relativamente corto; y

 en un segundo tamaño que provee un nivel sanguíneo umbral del activo farmacéutico en o cerca al nivel sanguíneo umbral deseado por un segundo periodo de tiempo más largo.

Brigard & Castro

BOGOTÁ - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

Nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GÓMEZ MEJÍA, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recibir de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor, y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GÓMEZ MEJÍA, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 18-58 Piso 8, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy

de

de

200

POWER OF ATTORNEY

→ (We) SMART DRUG SYSTEMS INC

domiciled in 181 SOUTH BROAD STREET, SUITE 102,
Pawcatuck, CT 06379, U.S.A

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or HECTOR GOMEZ MEJIA, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainment of vegetable varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures; and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm, desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or HECTOR GOMEZ MEJIA, domiciled in Carrera 7 No. 18-58, Piso 8, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in

this



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: The United States of America

THIS PUBLIC DOCUMENT

2. has been signed by **KATRINA J. HENRY**

3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC**

4. in the State of Connecticut for the term of **May 1, 2000 to May 31, 2005**

CERTIFIED

5. at Hartford, Connecticut

6. on **February 17, 2004**

7. by **SUSAN BYSIEWICZ** Secretary of the State of Connecticut

8. Number : **2004-1475**

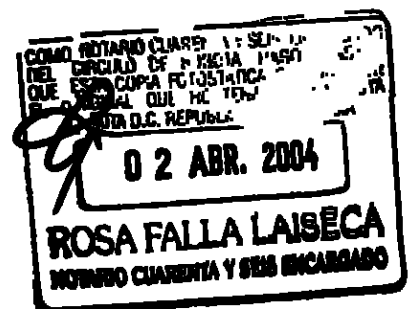
9. Seal :



10. Signature

Susan Bysiewicz

Secretary of the State



CERTIFICAD N TARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el
anterior documento, debidamente juramentado declaró
y dijo que él es

de

Sociedad, legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado; que el declarante
está autorizado por dicha compañía para conferir este
poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder,
en nombre y representación de la expresada compañía,
es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro del
de la sociedad:

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las
pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su
representante.

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy de de
compareció(eron) ante mí

a quien (as) conozco y me consta que es(son) la(a)
persona(s) firmante(s) del documento que precede y
quien(as) declare(n) que otorgan el mismo para los
fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 20 day of January 2004 of
personally appeared before me

Serge Martinod
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument who being by me duly
sworn did depose and say that he (she) is the

President and CEO

of
SMART DRUG SYSTEMS INC
181 SOUTH BROAD STREET
SUITE 102, PAMCATUCK, CT 06379
U.S.A

Which is legally constituted for a term not yet expired,
that deponent is authorized by said Company to confer
this Power of Attorney: that the seal affixed herewith
by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen
the documents that prove the existence of the
company.

State of Connecticut
under date of January 20, 2004

and that he (she) who grants the present power of
attorney is its Representative.

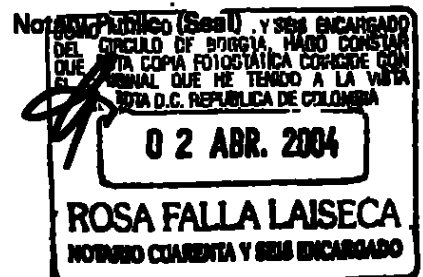
Katrina J. Henry
KATRINA J. HENRY (Seal)
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION EXPIRES MAY 31, 2005

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

On this 20 day of January of 2004
personally appeared before me

Serge Martinod

who (are) known to me and who I attest executed
the foregoing document and he (they) declared he
(they) grant(s) the document for the uses and purposes
therein expressed.





GAVIRI A

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo
Serial

5562241

Datos de la oficina de registro														
Clase de oficina: Registraduría		Notaría ☒		Consulado		Corregimiento		Insp. de Policía		Código 9995				
País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía														
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C. NOTARÍA 32.														
Datos del inscrito														
Apellidos y nombres completos														
CASTRO DUQUE RAMIRO														
Documento de identificación (Clase y número)								Sexo (en Letras)						
C.C. No. 170322 DE BOGOTÁ								MASCULINO						
Datos de la defunción														
Lugar de la Defunción País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía														
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.														
Fecha de la defunción						Hora		Número de certificado de defunción						
Año	2	0	0	4		Mes	1	0		Día	3	0	04:10 PM	A- 2094375.
Pronunciación de muerte														
Lugar y hora en que se pronunció la sentencia														
Fecha de la sentencia														
Documento presentado														
Autorización judicial ☐		Certificado Médico ☒		Nombre y cargo del funcionario										
				ANDRÉS DIAZ CAMPOS R. M. No. 79982662										
Datos del denunciante														
Apellidos y nombres completos														
EDGAR DAVID REGINO II.														
Documento de identificación (Clase y número)								Firma						
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA														
Primer testigo														
Apellidos y nombres completos														
Documento de identificación (Clase y número)														
Firma														
Segundo testigo														
Apellidos y nombres completos														
Documento de identificación (Clase y número)														
Firma														
Fecha de inscripción						Notario y firma del notario que autoriza								
Año	2	0	0	4		Mes	1			Día	0	2	BLANCA RESTREPO NOTARIO	
PADRES: ALFONSO CASTRO														
MERCEDES DUQUE														
ESPACIO PARA NOTAS														

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

NOTARIA 32

DEL CÍRCULO DE SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO EN LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CÍRCULO DE BOGOTÁ

CERTIFICO QUE

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número **576224**
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy **05 NOV 2004**

NOTARIA 32 DEL
CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
SECRETARIO DELEGADO

