



**Industria y Comercio**

**SUPERINTENDENCIA**

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

**PCT**  
SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**

21 EXPEDIENTE No.

**07-32689**

54 TÍTULO

FORMAS FARMACEUTICAS DE OPIOIDE QUE TIENEN UNA  $C_{prom}$  Y UN AUC  
EN EL ESTADO ESTACIONARIO PROPORCIONAL A LA DOSIS Y UNA  $C_{max}$

DE LA DOSIS ÚNICA MENOR QUE LA PROPORCIONAL A LA DOSIS

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71 SOLICITANTE

EURO-CELATIQUE S.A.

DOMICILIO

Luxemburgo

74 APODERADO

GERMAN CASTILLO GRAU

22 BOGOTÁ, D. C.,

FN 01042023

Publicación

## PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 07-C32689- -00000-C000  
Fec. 2007-03-30 15:58:20 Dep. 2020 NUECREACIONES  
Tra. 1: PATENTE/VI  
Eva 378 FASENACION/AL  
Act 411 PRESENTACION Folios. 47

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:  
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

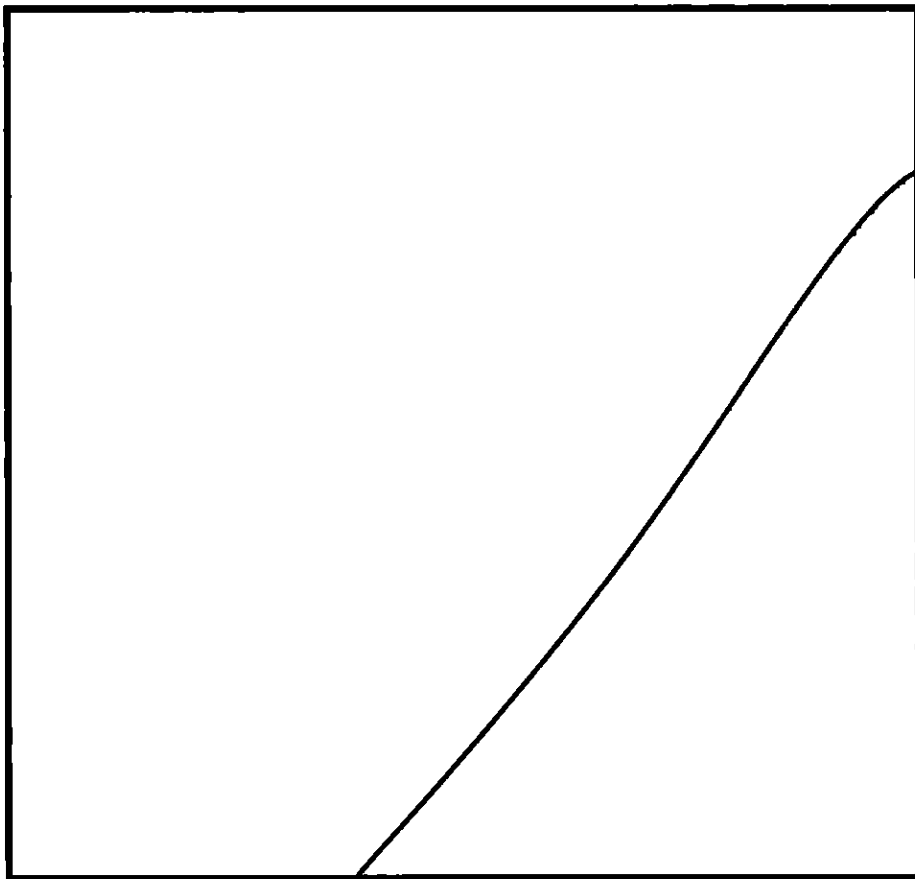
☒ Capítulo I ☐ Capítulo II

|                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                             |                                        |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| 2<br>SOLICITANTE<br>(71)                                           | Nombre: EURO-CELTIQUE S.A.<br>Dirección: 122, Boulevard de la Petrusse<br>Nacionalidad o domicilio: Luxemburgo<br>Lugar de Constitución: Luxemburgo                                                                                    | IDENTIFICACIÓN<br>C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>Número _____ Cual _____                                      |                                        |
| 3<br>REPRESENTANTE<br>O APODERADO                                  | Nombre: GERMAN CASTILLO GRAU<br>Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12<br>Teléfono: 285 7480 Fax: 285 9267<br>E-mail: <a href="mailto:info@castillograu.com">info@castillograu.com</a>                                                | IDENTIFICACIÓN<br>C.C. <input checked="" type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> OTRO <input type="checkbox"/><br>Número 17.017.671 de TP 2978 del<br>Bogotá C.S.J. |                                        |
| 4<br>INVENTOR(ES)<br>(72)                                          | Nombre: Curtis Wright; Robert Colucci; Ahmed El-Tahtawy<br>Dirección: 21 Summit Avenue; 28 Clearview Drive; 30 Karlsen Lake Road<br>Nacionalidad o Domicilio: Rockport, Massachusetts; Newtown, Connecticut; Brewster, New York-E.U.A. |                                                                                                                                                                                                             |                                        |
| 5<br>PCT (86)                                                      | Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2005/030892</u> Fecha: <u>Agosto 30, 2005</u><br>Publicación Internacional No. <u>WO 2006/028830 A3</u> Fecha: <u>Marzo 18, 2006</u>                                                              |                                                                                                                                                                                                             |                                        |
| 6<br>Título (54)                                                   | <u>FORMAS FARMACÉUTICAS DE OPIOIDE QUE TIENEN UNA C<sub>max</sub> Y UN AUC EN EL ESTADO ESTACIONARIO PROPORCIONAL A LA DOSIS Y UNA C<sub>min</sub> DE LA DOSIS ÚNICA MENOR QUE LA PROPORCIONAL A LA DOSIS</u>                          |                                                                                                                                                                                                             |                                        |
| 7<br>Clasificación Internacional (51)                              | A61K 9/22 - A61K 9/52 - A61K 9/30 - A 61K 31/485                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                             |                                        |
| 8<br>Prioridad                                                     | (33) País de origen<br>E.U.A.                                                                                                                                                                                                          | (32) Fecha<br>Septiembre 1, 2004                                                                                                                                                                            | (31) Número de Solicitud<br>60/606,354 |
| Si <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> |                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                             |                                        |
| 9<br>Comprobante de pago N°:                                       | 26046                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                             | Fecha:                                 |

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

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, copia auténtica
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Documento de Cesión del inventor al solicitante o a su acusante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito de material biológico.
- ☒ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

## 11 FIGURA CARACTERISTICA



## 12 Solicito la concesión de patente,

NOMBRE: GERMAN CASTILLO GRAU

FIRMA:

C.O. 17017.871  
de BogotáT.P. No. 2976  
del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

33

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 26,046  
FECHA : MARZO 30 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad. 07-032689- -00000-0000  
Fec. 2007-03-30 15:58:40 Dep. 2020 NUECREACIONES  
Tia. 11 PATENTE/MI  
Eve. 378 FASENACIONALI  
Ac. 411 PRESENTACION  
Folios 47

##### CONSIGNACION #####

| DEPOSITANTE               | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO   |
|---------------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|------------|
| CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 54688512 | 29/03/2007 | 964,000.00 |
| CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 54689932 | 30/03/2007 | 85,260.00  |
| CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 57005768 | 29/03/2007 | 304,000.00 |

##### C O N C E P T O #####

| CANT. CONTABILITICO       | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 482,000.00     |
|                           | TOTAL :                             | \$ 482,000.00  |

SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

FOR PATENTS AND TRADE MARKS IN

COLOMBIA

PODER GENERAL

GENERAL POWER OF ATTORNEY

(1) EURO-CELTIQUE S.A.

(1) EURO-CELTIQUE S.A.

1 Applicant's name

domiciliado en (2) 122. Boulevard de la Petrusse  
Luxemburgo / Luxemburgo

domiciled in (2) 122, Boulevard de la Petrusse  
Luxembourg / Luxembourg

2 Applicant's Address

nombra al Dr. (3) German Castillo Grau y/o Adriana  
Castillo Gibsons y/o Luis Felipe Castillo Gibsons.

hereby appoint Dr. (3) German Castillo Grau and/or  
Adriana Castillo Gibsons and/or Luis Felipe Castillo  
Gibsons

3 Leave blank

con oficinas en la Carrera 13 No. 37 -43 Piso 12 en Bogotá, Colombia como sus representantes con poder especial amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades Colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en primera o segunda instancia, la obtención de Patentes de Invención, Registro de Marcas, de Modelos y de Dibujos Industriales, de Nombres Comerciales y Enseñas, lo mismo que trasposos, extensiones, renovaciones, cambios de nombre, registro de licencias de explotación y registro de licencias de uso referentes a tales actuaciones, a cuyo efecto les faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar la aplicación de medidas cautelares, aceptar en nuestro nombre y representación la Cesión de derechos de invención y de patente de invención que se nos haga por cualquier persona, abonar todos los impuestos, cuotas y pagos determinados por la ley, recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos, desistír y tomar en fin todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de presentarse oposiciones para que intervengan como demandantes o como demandados, con todas las demás facultades legales necesarias. Este poder comprende además las facultades de recibir, desistír, transigir, comprometer, sustituir, revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extra-judiciales.

With offices at Carrera 13 No. 37 -43 Piso 12 en Bogotá, Colombia as our representatives with special, ample and sufficient power to obtain from the offices and Colombian authorities, administrative, judicial and police, in first or in second instance, Patents of Invention, registration of trade Marks, of Models and Industrial Drawings, of Commercial Names and enshs, as well as assignments, extensions, renewals, changes of name, registration of licences of exploitation and of licences of use refering to said actions who are empowered to take before said authorities all of the necessary steps for the purposes indicated, to file applications, to formulate descriptions, corrections, protests, declarations, appeals and claims, apply for precautionary measures, to accept on our behalf and representation the assignment of rights of invention and titles of invention that may be done to us by any person, to pay all taxes, quotas and payments prescribed by law, to receive all the documents and proceeds giving the respective acquittance or receipt to fulfill any other requilites to desist and take in fact any other measures that may be deemed conducive to the safeguard of our interests, and in case oppositions are presented to interevne as complainant and defendant, with all necessary legal faculties. This power of attorney includes the faculties to receive, desist, compromise, transact, substitute it in all or in part, to revoke substitutions, to receive notifications and to appoint extra-judicial or judicial attorneys.

4 Date

5 Applicant's signature

The applicant's signature must be attested by a Notary Public through the NOTARIAL CERTIFICATE: In the "(Individual)", when the signer is a natural person; and in the "(Corporations)", when is a legal one. The Notary's signature must then be legalized by a Colombian Consular Officer.

La firma del solicitante debe ser atestada por un Notario Público por medio de la DECLARACION NOTARIAL: en la "(Individual)", cuando el firmante es una persona natural; y en la de "(Sociedades)", cuando es una persona jurídica. La firma del notario deberá ser legalizada por el Consulado Colombiano.

Dado y firmado en (4)

Given and signed in (4) 24. Zurich  
24 November 2004

Cómp. Notario Ventesen del Circulo de Bogotá hace constar que esta copia coincide con el original que se ha presentado Bogotá D.C. - Colombia.

(5)

27 MAR 2007

g. Fischer  
Joerg FISCHER  
Director

Corporate Seal of the Notary Public  
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ  
NOTARIO VENTISEN

La declaración Notarial a la vuelta.  
Notarial acknowledgement on other side.

DECLARACION NOTARIAL

(Individual)

A los . . . . . días del mes . . . . . de 19 . . . . . comparecí . . . . . personalmente ante mí, Notario Público.

a quien(es) doy fé de conocer y me consta que es (son) la(s) persona(s) descritas y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

El Notario Público,

EL BLANCO  
NOTARIA VEINTISEIS

(Sociedades)

El infrascrito Notario Certifica: que la firma que antecede y dice . . . . .

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de . . . . .

de . . . . .

que tiene facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía está domiciliada en . . . . .

y actualmete existe y está organizada de acuerdo a las leyes de . . . . .

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fé.

Dado y firmado en . . . . .

EL BLANCO  
El Notario Público  
NOTARIA VEINTISEIS

(Con legalización Consular)

NOTARIAL CERTIFICATE

(Individual)

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

to me known, and known to me be the person(s) described in and who executed the foregoing document, and he (they) duly acknowledged to me that he (they) executed same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

EL BLANCO  
NOTARIA VEINTISEIS

(Corporations)

The undersigned Notary Public certifies; that the preceding signature reading . . . . .

is authentic; that the signor at present fills the post of . . . . .

of . . . . .

and that he is empowered to grant this power; and that said company is domiciled in . . . . .

and actually exists and is organized in accordance with the laws of . . . . .

all the foregoing facts are known to the Notary due to his having examined the respetive documents to which he, the Notary attests

Granted and signed in . . . . .

EL BLANCO  
Notary Public  
NOTARIA VEINTISEIS

Como Notario Veintiseis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C. Colombia.

27 MAR 2007

(With Consular legalization)  
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ  
NOTARIO VEINTISEIS

EL BLANCO  
NOTARIA VEINTISEIS

Official Certification

Seen for authentication of the reverse side signature, acknowledged in our presence by

Mr. Georg Fischer, born 30.08.1951, citizen of Grosswangen LU, residing at Frohburgstrasse 21, 8832 Wollerau, according to his information, who has identified himself by identity card.

This certification does not certify the contents of the document and confirm the validity of the legal transaction.

Zurich, this 24. november 2004

B No. 3983  
Fee: Fr. 20.--



NOTARIAT WIEDIKON-ZÜRICH

Andreas Widmer, Notariatsassistent

Como Notario Vaindado del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C. - Colombia.

27 MAR 2007

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ  
NOTARIO VEINTISEIS

**APOSTILLE / APOSTILHA**

(Convenio de la Haya de 5 de octubre 1961)  
(Convenção de Haia de 5 de Outubro de 1961)

1. País: Confederaclón Sulza, cantón de Zurich  
Confederação Sulça, Cantão de Zurique  
El presente documento público / Este documento público

2. Ha sido firmado por .....  
foi assinado por ..... *Andreas Widmer*

3. Actuando en calidad de .....  
na sua qualidade de ..... *Notariatsassistent*

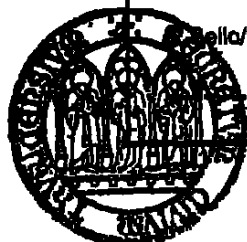
4. Se halla sellado/timbrado con/está provisto do selo/ carimbo do (da) .....  
*Notariat Wiedikon-Zürich*

**Certificado**

5. En/em 8090 Zurich/Zurique 6. El/no día **25 Nov. 2004**

7. Por la Cancillería de Estado del cantón de Zurich  
pela Chancelaria do Estado do Cantão de Zurique

8. Con el número/ecb o No. *18980/2004*



9. Sello/timbre/selo/carimbo ..... *H. 80.-*  
10. Firma/Assinatura ..... *L. Schärer*

Como Notario Vaindado del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C. - Colombia.

27 MAR 2007

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ  
NOTARIO VEINTISEIS



6

**EXTRAIT**

EURO - CELTIQUE S.A.

**Numéro d'immatriculation :** B 17846

**Date d'immatriculation/d'inscription :** 19/11/1980

**Dénomination(s) ou raison(s) sociale(s) :**  
EURO - CELTIQUE S.A.

**Forme juridique :** Société anonyme

**Siège social :**  
122, Boulevard de la Pétrusse  
L - 2330 Luxembourg

**Indication de l'objet social :** La société a pour objet l'acquisition, la vente, le dépôt et la gestion de brevets et de marques y compris la concession de licences. Société de Participations Financières. (\*)

**Capital social / fonds social :**

**Montant :** 30.986,69 EUR

**Etat de libération:** Entièrement libéré

**Date de constitution :** 07/11/1980

**Durée :**  
Illimitée

**Administrateur(s)/gérant(s) :**

**Régime de signature statutaire :** La société sera engagée par la seule signature d'un des administrateurs de la société.

**Organe :** Conseil d'administration

**Nom :** FISCHER Prénom(s) : Jörg

**Fonction :** Administrateur

**Adresse privée ou professionnelle de la personne physique :**

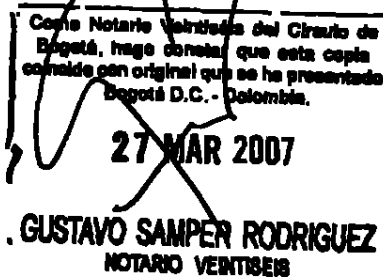
Im Tiergarten 7 - Postfach 770, CH - 8055 Zürich

**Durée du mandat :** Déterminée

**Date de nomination :** 17/03/2005

**Jusqu'à l'assemblée générale qui se tiendra en l'année :** 2010

**Pouvoir de signature :** Signature isolée d'un des administrateurs de la société.



Nom : MITCHELL Prénom(s) : Christopher B.

Fonction : Administrateur

Adresse privée ou professionnelle de la personne physique :

15, North Audley Street, GB - W1K 6WZ Londres

Durée du mandat : Déterminée

Date de nomination : 17/03/2005

Jusqu'à l'assemblée générale qui se tiendra en l'année : 2010

Pouvoir de signature : Signature isolée d'un des administrateurs de la société.

Nom : DOCHERTY Prénom(s) : Douglas

Fonction : Administrateur

Adresse privée ou professionnelle de la personne physique :

14, Par-le-Ville Place, BER - HMJX Hamilton, Bermuda

Durée du mandat : Déterminée

Date de nomination : 17/03/2005

Jusqu'à l'assemblée générale qui se tiendra en l'année : 2010

Pouvoir de signature : Signature isolée d'un des administrateurs de la société.

### Personne(s) chargée(s) du contrôle des comptes:

Nom : JONES Prénom(s) : Marc

Fonction : Commissaire

Adresse privée ou professionnelle de la personne physique :

122, Bd de la Pétrusse, L - 2330 Luxembourg

Durée du mandat : Déterminée

Date de nomination : 17/03/2005

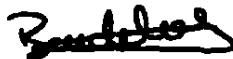
Jusqu'à l'assemblée générale qui se tiendra en l'année : 2006

(\*) Extrait de l'inscription : Pour le détail prière de se reporter au dossier.

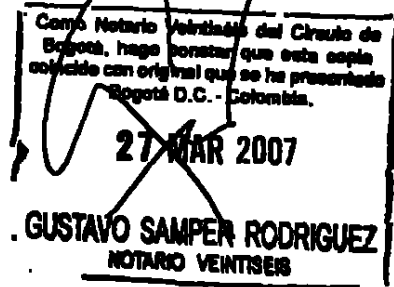
Pour extrait conforme

Luxembourg, le 19/04/2006

Pour le gestionnaire du registre de commerce et des sociétés



Nadia BOUDELIOU



# APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays: Grand-Duché de Luxembourg

Le présent acte public

2. a été signé par

M. Boudelion

3. agissant en qualité de

Employé D.C.S

4. est revêtu du sceau / timbre de

Attesté

le **21 AVR. 2008**

5. à Luxembourg

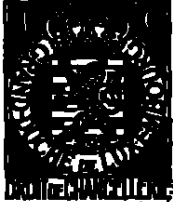
7. par Ministère des Affaires Étrangères

8. sous No

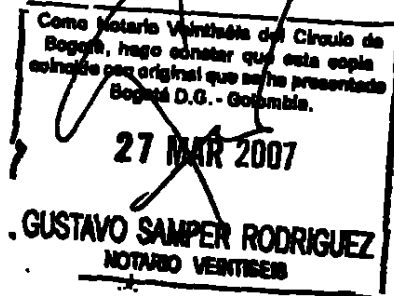
13003A

9. Sceau / timbre

10. Signature



**Paul KIRTZ**  
Inspecteur Principal  
Bureau des Passeports,  
Visas et Légalisations



5

**TRADUCCIÓN OFICIAL No. 065/06 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 17 DE MAYO DE 2006 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No.2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA.**

**Registro de Comercio y Sociedades R C S**

**Luxemburgo**

**EXTRACTO**

**EURO – CELTIQUE S.A**

**Número de matrícula** : B 17846

**Fecha de matrícula/inscripción** : 19/11/1980

**Denominación(es) o razón(es) social(es)** : EURO – CELTIQUE S.A.

**Forma jurídica** : Sociedad anónima

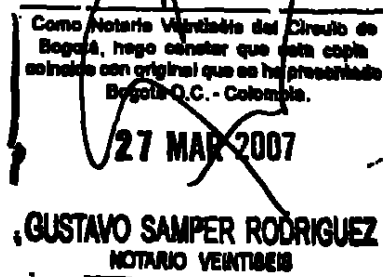
**Sede social** : 122, Boulevard de la Pétrusse  
L – 2330 Luxemburgo

**Indicación del objeto social** : la sociedad tiene por objeto la adquisición, venta, radicación y gestión de patentes y marcas incluyendo la concesión de licencias. Sociedad de Participaciones Financieras. (\*)

**Capital social/fondo social** : Monto: 30.986,69 Euros

**Situación de liberación:** Totalmente liberado

**Fecha de constitución** : 07/11/1980



Traducción Oficial No. 065/06.  
JEAN - JACQUES H. TURPIN  
Traductor e Intérprete Oficial  
FRANCÉS - ESPAÑOL  
Res. Ministerio No. 2680/91

**Duración** : ilimitada

**Administrador(es) / gerente(s)** : Régimen de firma estatutario:

la sociedad será comprometida por la sola firma de uno de los administradores de la sociedad.

**Órgano** : Junta Directiva

**Apellido:** FISCHER **Nombre(s):** Jörg

**Cargo:** Administrador

**Dirección personal o profesional de la persona natural:**

Im Tiergarten 7 – Postfach 770, CH – 8055 Zurich

**Duración del mandato:** Determinada

**Fecha de nombramiento:** 17/03/2005

Hasta la asamblea general la cual  
tendrá lugar en el año 2010

**Poder de firma:** Firma aislada de uno de los Administradores de la compañía.

**Apellido:** MITCHELL **Nombre(s):** Christopher B.

**Cargo:** Administrador

**Dirección personal o profesional de la persona natural:**

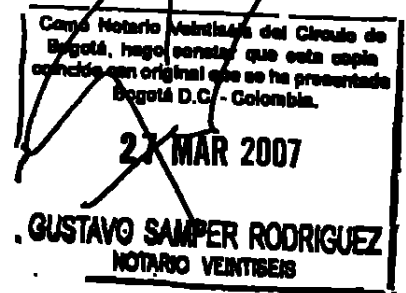
15, North Audley Street, GB – W1K 6WZ Londres

**Duración del mandato:** Determinada

**Fecha de nombramiento:** 17/03/2005

Hasta la asamblea general la cual  
tendrá lugar en el año 2010

**Poder de firma:** Firma aislada de uno de los Administradores de la compañía.



Apellido: DOCHERTY      Nombre(s): Douglas

Cargo: Administrador

Dirección personal o profesional de la persona natural:

14, Par-le-Ville Place, BER – HMJX Hamilton, Bermuda

Duración del mandato: Determinada

Fecha de nombramiento: 17/03/2005

Hasta la asamblea general la cual  
tendrá lugar en el año 2010

Poder de firma: Firma aislada de uno de los Administradores de la compañía.

**Persona(s) encargada(s) del control de las cuentas**

Apellido: JONES

Nombres: Marc

Cargo: Revisor fiscal

Dirección personal o profesional de la persona jurídica: 122, Boulevard de la  
Pétrusse L – 2330 Luxemburgo

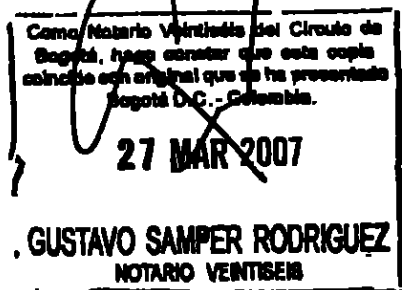
Duración del mandato: Terminada

Fecha de nombramiento: 17/03/2005

Hasta la asamblea general la cual  
tendrá lugar en 2006

(\*) Extracto de la inscripción. Para los detalles, favor consultar el expediente.

Copia certificada, dada en Luxemburgo, el 19/04/2006. Por el administrador del  
registro de Comercio y Sociedades, firma ilegible de Nadia BOUDELIOU.



3

Inscripción Oficial No. 065/06  
JEAN - JACQUES H. TURPIN  
Traductor e Intérprete Oficial  
FRANCÉS - ESPAÑOL  
Reg. Minjército No. 2480/91

## APOSTILLA

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

1. - País: Gran Ducado de Luxemburgo
- El presente documento público
2. - ha sido firmado por la Señora Boudeliou
3. - obrando en calidad de: funcionaria R.C.S.
4. - con sello de (en blanco)

### CERTIFICADO

5. - En Luxemburgo
6. - El 21 de abril 2006
7. - Por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. - Bajo el número 13503A
9. - Solo/estampilla: Gran Ducado de Luxemburgo - Ministerio de Relaciones Exteriores
10. - Firma ilegible de Paul KIRTZ, Inspector Principal, Oficina de los Pasaportes, Visas y Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 065/06

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Bogotá, D.C., el 17 de mayo de 2006.

Inscripción Oficial No.  
JEAN-JACQUES H. TURPIN  
Traductor y Legalizado Oficial  
FRANCÉS - ESPAÑOL  
Res. Ministerial No. 2480/P1

Como Notario Voluntario del Circuito de  
Bogotá, hago constar que esta copia  
coincide con el original que se ha presentado  
Bogotá D.C. - Colombia.  
27 MAR 2007  
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ  
NOTARIO VOLUNTARIO

ELABORADO EN CO  
NOTARIA VEINTISEIS

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO.

2006 MAY 22 P 12:00

JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

947849

JEAN PUNO  
CIVA FERIA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPENA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

ELABORADO EN CO  
NOTARIA VEINTISEIS

Como Notario Veintiseis del Circuito de  
Bogotá, hago constar que esta copia  
coincide con original que se ha presentado  
Bogotá D.C. - Colombia.

27 MAR 2007

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ  
NOTARIO VEINTISEIS

NOTARIA VEINTISEIS

*The Commonwealth of Massachusetts*

**William Francis Galvin**  
Secretary of the Commonwealth

2

**APOSTILLE**

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

*This public document*

2. has been signed by: David B. Bernstein

3. acting in the capacity of: Notary Public

4. bears the seal/stamp of: the State of Massachusetts

*whose commission expires on:* April 4, 2008

**Certified**

5. at: Boston, Massachusetts

6. the: 2 February, 2007

7. by: the Secretary of the Commonwealth

8. No.: 1204410

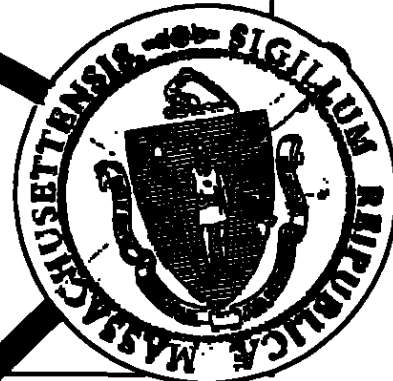
9. Seal/stamp:

*Great Seal of the Commonwealth*

10. Signature:



**William Francis Galvin**  
Secretary of the Commonwealth



**INVENTION ASSIGNMENT**

The undersigned

**Curtis WRIGHT – Robert COLUCCI – Ahmed EL-TAHTAWY**

domiciled in 21 Summit Avenue, Rockport, MA 01966 – 28 Clearview Drive, Newtown, CT 06482 – 30 Karlsen Lake Road, Brewster, NY 10509 (U.S.A.)

hereby appoint(s) Dr. GERMAN CASTILLO GRAU, and/or Dr. ADRIANA CASTILLO GIBSON and/or Dr. LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON, domiciled in Bogotá, Colombia, with offices at Carrera 13 No. 37-43, 12<sup>th</sup> Floor in Bogotá, as attorney with ample and sufficient power, including that of receiving notifications and appointing judicial and extra-judicial attorneys, to apply for and obtain from the Colombian offices and authorities the Patent of Invention for

**OIPOID DOSAGE FORMS HAVING DOSE PROPORTIONAL STEADY STATE  $C_{AVE}$  AND AUC AND LESS THAN DOSE PROPORTIONAL SINGLE DOSE  $C_{MAX}$**

to be issued in the name of

**EURO-CELTIQUE S.A.**

domiciled in 122, Boulevard de la Petrusse, L-2330 Luxembourg (LU)

to whom assignment has been made of all rights and titles on said Invention/creation for the territory of Colombia, without any restriction whatsoever.

Given and signed in Cambridge, Mass, USA  
Place and Date

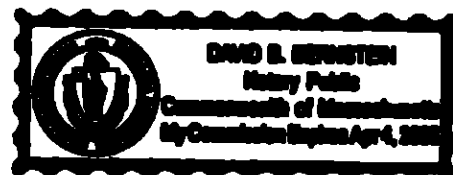
Inventor(s), Curtis Wright  
Curtis Wright

**STATE OF** Massachusetts ) ss  
**COUNTY OF** Middlesex )

The foregoing was subscribed and sworn to before me this 26<sup>th</sup> day of January, 2006-2007 (S)

[Signature]  
Notary Public

E 9167/MM – ACG/ldg.  
PCTAUS2006/030662  
PT1169CO



*The Commonwealth of Massachusetts*

**William Francis Galvin**  
Secretary of the Commonwealth

14

*[Handwritten mark]*

**APOSTILLE**

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. **Country:** United States of America

*This public document*

2. **has been signed by:** David B. Bernstein

3. **acting in the capacity of:** Notary Public

4. **bears the seal/stamp of:** the State of Massachusetts  
*whose commission expires on:* April 4, 2008

**Certified**

5. **at:** Boston, Massachusetts

6. **the:** 2 February, 2007

7. **by:** the Secretary of the Commonwealth

8. **No.:** 1204409

9. **Seal/stamp:**

*Great Seal of the Commonwealth*

10. **Signature:**

*William Francis Galvin*

**William Francis Galvin**  
Secretary of the Commonwealth



**INVENTION ASSIGNMENT**

The undersigned

**Curtis WRIGHT – Robert COLUCCI – Ahmed EL-TAHTAWY**

domiciled in 21 Summit Avenue, Rockport, MA 01966 – 28 Clearview Drive, Newtown, CT 06482 – 30 Karlsen Lake Road, Brewster, NY 10509 (U.S.A.)

hereby appoint(s) Dr. GERMAN CASTILLO GRAU, and/or Dr. ADRIANA CASTILLO GIBSON and/or Dr. LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON, domiciled in Bogotá, Colombia, with offices at Carrera 13 No. 37-43, 12<sup>th</sup> Floor in Bogotá, as attorney with ample and sufficient power, including that of receiving notifications and appointing judicial and extra-judicial attorneys, to apply for and obtain from the Colombian offices and authorities the Patent of Invention for

**IPOID DOSAGE FORMS HAVING DOSE PROPORTIONAL STEADY STATE  $C_{AVE}$  AND AUC AND LESS THAN DOSE PROPORTIONAL SINGLE DOSE  $C_{MAX}$**

to be issued in the name of

**EURO-CELTIQUE S.A.**

domiciled in 122, Boulevard de la Petrusse, L-2330 Luxembourg (LU)

to whom assignment has been made of all rights and titles on said invention/creation for the territory of Colombia, without any restriction whatsoever.

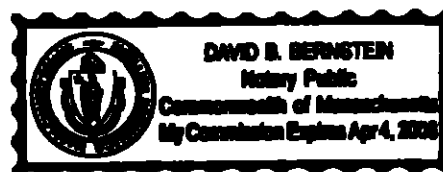
Given and signed in CAMBRIDGE, MA JANUARY 26, 2007  
Place and Date

Inventor(s), Robert Colucci  
Robert Colucci

STATE OF Massachusetts )  
COUNTY OF Middlesex ) ss

The foregoing was subscribed and sworn to before me this 26<sup>th</sup> day  
of January, 2007.  
7 92

David B. Bernstein  
Notary Public



# Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

16

14

1. Country: **United States of America**

This public document

2. has been signed by **Timothy C. Idoni**

3. acting in the capacity of **County Clerk**

4. bears the seal/stamp of the county of **Westchester**

## Certified

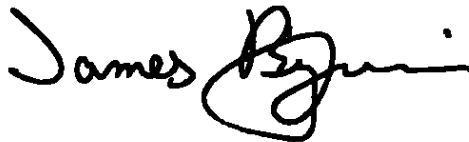
5. At New York, New York 6. the 26th day of February 2007

7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8. No. NYC-10250620B

9. Seal/Stamp

10. Signature



---

**James Bizzarri**  
**Special Deputy Secretary of State**

STATE OF NEW YORK  
COUNTY OF WESTCHESTER

No.

ss.:

I, Timothy C. Idoni, Clerk of the County of Westchester and Clerk of the Supreme Court and County Court in and for said County, ~~the same being courts of record having a seal,~~  
DO HEREBY CERTIFY, That.....*MARY K. PECK*.....  
whose name is subscribed to the deposition, certificate of acknowledgement or proof of the annexed instrument, was at the time taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York, duly commissioned and sworn and qualified to act as such in Westchester County and throughout said State; that pursuant to law a commission, or a certificate of official character, and an autograph signature of said NOTARY PUBLIC, have been filed in my office; that said NOTARY PUBLIC was duly authorized by the laws of the State of New York to administer oaths and affirmations, to certify the acknowledgements or proof of deeds and other written instruments for lands, tenements and hereditaments to be read in evidence or recorded in said State, to protest notes and to take and certify depositions; and that I am well acquainted with the handwriting of such Notary Public, or have compared the signature of said Notary Public on the annexed instrument with such Notary Public's autograph signature deposited in my office, and believe that the signature on the annexed instrument is genuine.

No notary seal required by the laws of the State of New York

In Witness Whereof, I have hereunto set my hand and affixed my official seal this

*Timothy C. Idoni* 22 Day of FEBRUARY 20 07  
County Clerk and Clerk of the Supreme Court and County Court, Westchester, N.Y.

Colombia  
18  
✗

**INVENTION ASSIGNMENT**

The undersigned

**Curtis WRIGHT – Robert COLUCCI – Ahmed EL-TAHTAWY**

domiciled in 21 Summit Avenue, Rockport, MA 01966 – 28 Clearview Drive, Newtown,  
CT 06482 – 30 Karlsen Lake Road, Brewster, NY 10509 (U.S.A.)

hereby appoint(s) Dr. GERMAN CASTILLO GRAU, and/or Dr. ADRIANA CASTILLO  
GIBSONE and/or Dr. LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE, domiciled in Bogotá,  
Colombia, with offices at Carrera 13 No. 37-43, 12<sup>th</sup> Floor in Bogotá, as attorney with  
ample and sufficient power, including that of receiving notifications and appointing  
judicial and extra-judicial attorneys, to apply for and obtain from the Colombian offices  
and authorities the Patent of Invention for

**OIPOID DOSAGE FORMS HAVING DOSE PROPORTIONAL STEADY STATE  $C_{AVE}$   
AND AUC AND LESS THAN DOSE PROPORTIONAL SINGLE DOSE  $C_{MAX}$**

to be issued in the name of

**EURO-CELTIQUE S.A.**

domiciled in 122, Boulevard de la Petrusse, L-2330 Luxembourg (LU)

to whom assignment has been made of all rights and titles on said invention/creation  
for the territory of Colombia, without any restriction whatsoever.

Given and signed in Brewster, NY, 2/9/06  
Place and Date  
Inventor(s), Ahmed El-Tahtawy  
Ahmed El-Tahtawy

STATE OF New York )  
COUNTY OF Putnam ) ss

The foregoing was subscribed and sworn to before me this 9th day  
of February, 2006.

Mary K. Peck  
Notary Public

E 9187/WM – ACO/cdg  
PCTAUS2006030002  
PT1188CO

MARY K. PECK  
#01PE5085677  
Notary Public, State of New York  
Qualified in Westchester County  
My Comm. Exp. 09/29/2009

19  
16

**FORMAS FARMACÉUTICAS DE OPIOIDE QUE TIENEN UNA  $C_{prom}$  Y UN AUC EN EL ESTADO ESTACIONARIO PROPORCIONAL A LA DOSIS Y UNA  $C_{max}$  DE LA DOSIS ÚNICA MENOR QUE LA PROPORCIONAL A LA DOSIS**

---

**CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a una pluralidad de formas farmacéuticas que comprenden una primera y una segunda forma farmacéutica que comprenden un opioide; donde la segunda forma farmacéutica tiene una cantidad o fuerza de dosificación que es mayor que la de la primera forma farmacéutica; y donde la  $C_{prom}$  del estado estacionario y el AUC del estado estacionario de la primera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica son proporcionales a la dosis; y la  $C_{max}$  de la dosis única de la segunda forma farmacéutica es menor que el nivel mínimo para la proporcionalidad de la dosis con respecto a la primera forma farmacéutica. En una modalidad, la AUC de la dosis única de la primera forma farmacéutica y de la segunda forma farmacéutica son también proporcionales a la dosis. La presente invención se refiere además a métodos para administrar dichas formas farmacéuticas a un paciente, así como también los kits que comprenden dichas formas farmacéuticas e instrucciones para la administración de las formas farmacéuticas a un paciente.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Los opioides proporcionan a los pacientes importantes efectos beneficiosos, sin embargo, a menudo los pacientes experimentan efectos adversos con los mismos opioides. Por ejemplo, los opioides son útiles como agentes analgésicos moderados a fuertes pero a menudo pueden causar otros efectos secundarios, como somnolencia, insuficiencia respiratoria, euforia, náusea, mareos, vómitos, prurito y cambios del ánimo. Dichos efectos adversos pueden dar como resultado el no cumplimiento del tratamiento por parte del paciente incluyendo la suspensión de la terapia o saltarse dosis.

Existen intentos anteriores en el arte para aumentar la resistencia a la manipulación y la aceptación de opioides por parte del paciente. Por ejemplo, se han desarrollado formas farmacéuticas de liberación controlada que liberan un ingrediente activo durante muchas horas.

20  
H

Aún persiste la necesidad en el arte de formas farmacéuticas mejoradas para administrar opioides que puedan reducir los efectos adversos y así, poder aumentar potencialmente la aceptación del paciente y la resistencia al abuso.

Todos los documentos citados en la presente se incorporan por referencia, en su totalidad, para todos los propósitos.

### **DEFINICIONES**

Cualquier referencia en la presente a cualquier opioide, cualquier antagonista opioide o cualquier agente terapéutico deberá, a menos que se especifique lo contrario, incluir cualquier forma farmacéuticamente aceptable de dicho agente farmacéutico, como la forma libre, cualquier forma de sal farmacéuticamente aceptable, cualquier forma de base farmacéuticamente aceptable, cualquier hidrato farmacéuticamente aceptable, cualquier solvato farmacéuticamente aceptable, cualquier estereoisómero, cualquier isómero óptico, así como también cualquier prodroga de dicho agente farmacéutico y cualquier análogo farmacéuticamente activo de dicho agente farmacéutico y mezclas de cualquiera de los anteriores.

Según se usa en la presente, el término "liberación controlada" se refiere a la liberación *in vivo* de un opioide desde una forma farmacéutica en una manera controlada durante un periodo de tiempo extendido. Por ejemplo, una forma farmacéutica oral de liberación controlada puede liberar el opioide, por ejemplo durante un intervalo de 5 a 24 horas. Según se usa en la presente, los términos "liberación prolongada" y "liberación controlada" son sinónimos.

Según se usa en la presente, el término "razón de fuerza de dosificación" se refiere a la razón de fuerza de dosificación entre una forma farmacéutica y la fuerza de dosificación de otra forma farmacéutica.

Según se usa en la presente, los términos "multiparticulado(s) de matriz" y partículas de matriz" se refieren a una pluralidad de unidades, preferentemente, dentro de un rango de tamaño y/o forma similar y que contienen un opioide y uno o más excipientes, preferentemente incluyendo un material hidrofóbico de liberación controlada según se describe en la presente. Preferentemente, los multiparticulados de la matriz tienen un tamaño en el rango de desde alrededor de 0,1 hasta alrededor de 12 mm en cualquier dimensión, con mayor preferencia desde alrededor de 0,1 hasta alrededor de 5 mm. Los multiparticulados de la matriz pueden ser de cualquier forma geométrica. En determinadas

modalidades, los multiparticulados de la matriz están elaborados mediante un proceso que comprende extrusión y en una modalidad, los multiparticulados de la matriz están elaborados mediante un proceso que comprende extrusión por fusión.

Según se usa en la presente, los términos "opioide" o "agonista opioide" se refieren a un agente terapéutico que se une, opcionalmente estereo-específicamente, a cualquiera o más de las distintas subespecies de receptores opioides y produce actividad agonista.

Según se usa en la presente, la frase "antagonista opioide" se refiere a un agente terapéutico que se une, opcionalmente estereo-específicamente, a cualquiera o más de las distintas subespecies de receptores opioides y produce actividad antagonista.

Según se usa en la presente, los términos "paciente" o "animal" incluyen, pero no se limitan a, una vaca, mono, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo y conejillo de indias, de preferencia un mamífero, y con mayor preferencia, un humano.

Según se usa en la presente, la frase "sal farmacéuticamente aceptable", se refiere a una sal formada a partir de un ácido y grupo nitrógeno básico de un opioide. Las sales preferidas incluyen, pero no se limitan a: sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metansulfonato, etansulfonato, benzensulfonato, *p*-toluensulfonato, y pamato (*i.e.*, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftato)). El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere además a una sal preparada desde un opioide que tiene una grupo funcional ácido, como un grupo funcional ácido carboxílico o ácido sulfónico, y una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Las bases apropiadas incluyen, pero no se limitan a: hidróxidos de metales alcalinos como sodio, potasio, cesio y litio; hidróxidos de metales alcalinos térreos como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales como aluminio y zinc; amoníaco y aminas orgánicas como mono, di o trialquilaminas sustituidas por hidroxilo o no sustituidas; diciclohexilamina; tributilamina; piridina; N-metil-N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis-, o tris-(2-hidroxi- alquilaminas inferiores), como mono-, bis-, o tris-(2-hidroxi-etil)amina, 2-hidroxi-tert-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, N, N, di-alquil inferior-N-(hidroxilo alquil inferior)-aminas, como N, N, dimetil-N-(2-hidroxi-etil)amina, o tri-(2-hidroxi-etil)amina; N-metil-D-glucamina; N,N'-dibenciletilendiamina, trictanolamina; sales de ácidos

22  
H

inorgánicos como clorhidrato, bromhidrato, sales de ácidos orgánicos como formato, acetato, trifluoroacetato y amino ácidos como arginina, lisina, asparginato, glutamato y similares.

Según se usa en la presente, el término "estado estacionario" se refiere a un estado en que la cantidad de opioide que llega al sistema es aproximadamente el mismo que la cantidad de droga que abandona el sistema. Así, en el estado estacionario, el cuerpo del paciente elimina el opioide a aproximadamente la misma tasa en que la droga está disponible para el sistema del paciente a través de la absorción en la corriente sanguínea. Generalmente, el estado estacionario no se alcanza hasta después de varias administraciones consecutivas de una dosis de un opioide en intervalos específicos de tiempo.

Según se usa en la presente, la frase "agente terapéutico" o "agente farmacéutico" se refieren a un agente farmacéutico que causa un efecto biológico cuando se absorbe una cantidad suficiente en la corriente sanguínea de un paciente.

Según se usa en la presente, las frases "tratamiento del dolor" o "tratar el dolor" se refieren a mejorar el dolor, detener el dolor o evitar el comienzo del dolor en un paciente.

Según se usa en la presente, el término "sustancia tipo cera" se refiere a cualquier material que es normalmente sólido a temperatura ambiente y tiene un punto de fusión de alrededor de 30 hasta alrededor de 100°C.

#### **RESUMEN DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a una pluralidad de formas farmacéuticas que comprenden una primera forma farmacéutica que tiene una primera fuerza de dosificación o cantidad de un opioide y una segunda forma farmacéutica que tiene una segunda fuerza de dosificación de un opioide que es mayor que la primera fuerza de dosificación; donde la primera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica tienen cada una una  $C_{prom}$  de estado estacionario, un AUC de estado estacionario y una  $C_{max}$  de dosis única; y donde la  $C_{prom}$  del estado estacionario y el AUC del estado estacionario de la primera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica son proporcionales a la dosis y la  $C_{max}$  de la dosis única de la segunda forma farmacéutica es menor que el nivel mínimo para la proporcionalidad de dosis con respecto a la primera forma farmacéutica. En determinadas modalidades, la  $C_{max}$  de la dosis única de la segunda forma farmacéutica es 75% o menos de la  $C_{max}$  de la primera forma farmacéutica multiplicado por la razón entre la fuerza de

23  


dosificación de la segunda forma farmacéutica y la primera forma farmacéutica. La invención se refiere además a un método de administración de dichas formas farmacéuticas que comprende administrar la primera forma farmacéutica y partir de entonces, administrar la segunda forma farmacéutica.

En una modalidad, la primera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica tienen cada una, un AUC de dosis única y el AUC de dosis única de la primera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica son también proporcionales a la dosis. En una modalidad, las formas farmacéuticas son cada una, formas farmacéuticas de liberación controlada. En determinadas modalidades, el opioide es hidrocodona.

La presente invención se refiere además a una pluralidad de formas farmacéuticas que comprenden una primera forma farmacéutica que comprende una primera fuerza de dosificación de un opioide; una segunda forma farmacéutica que comprende una segunda fuerza de dosificación del opioide; y una tercera forma farmacéutica que comprende una tercera fuerza de dosificación del opioide; donde la tercera fuerza de dosificación es mayor que la segunda fuerza de dosificación y la segunda fuerza de dosificación es mayor que la primera fuerza de dosificación; y donde la primera forma farmacéutica, la segunda forma farmacéutica y la tercera forma farmacéutica tienen cada una, una  $C_{prom}$  en estado estacionario, un AUC en estado estacionario y una  $C_{max}$  de dosis única; y la  $C_{prom}$  en estado estacionario y el AUC en estado estacionario de la primera forma farmacéutica, la segunda forma farmacéutica y la tercera forma farmacéutica son cada una, proporcionales a la dosis con respecto a las otras; la  $C_{max}$  de dosis única de la segunda forma farmacéutica es menor que el nivel mínimo para la proporcionalidad de dosis con respecto a la primera forma farmacéutica; y la  $C_{max}$  de dosis única de la tercera forma farmacéutica es menor que el nivel mínimo para la proporcionalidad de dosis con respecto a la segunda forma farmacéutica. En determinadas modalidades, la  $C_{max}$  de dosis única de la segunda forma farmacéutica es 75% o menos de la  $C_{max}$  de dosis única de la primera forma farmacéutica multiplicado por la razón entre la fuerza de dosificación de la segunda forma farmacéutica y la primera forma farmacéutica; y la  $C_{max}$  de dosis única de la tercera forma farmacéutica es 75% o menos de la  $C_{max}$  de dosis única de la segunda forma farmacéutica multiplicado por la razón entre la fuerza de dosificación de la tercera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica. La invención se refiere además a un método de administración de dichas formas farmacéuticas que comprende administrar la primera forma farmacéutica y

partir de entonces, administrar la segunda forma farmacéutica, y partir de entonces, administrar la tercera forma farmacéutica.

En una modalidad, la primera forma farmacéutica, la segunda forma farmacéutica y la tercera forma farmacéutica son cada, formas farmacéuticas de liberación controlada. En una modalidad, el AUC en la dosis única de la primera forma farmacéutica, de la segunda forma farmacéutica y de la tercera forma farmacéutica son también proporcionales a la dosis. En determinadas modalidades, el opioide es hidrocodona.

La presente invención se refiere además a un kit para tratar un paciente que comprende una pluralidad de formas de dosificación de acuerdo a la invención, y un set de instrucciones impresas dirigidas a la administración de la primera forma farmacéutica al paciente, y a partir de entonces, la administración de la segunda forma farmacéutica al paciente y si está presente, a partir de entonces, la administración de la tercera forma farmacéutica al paciente.

La presente invención puede entenderse más completamente mediante la referencia a las siguientes figuras, descripción detallada y ejemplos, que pretenden ejemplificar las modalidades no limitantes de la invención.

#### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La figura 1 muestra los perfiles tiempo-concentración plasmática de opioide para una forma farmacéutica de hidrocodona de 30 mg de dosis única de Formulación A del Ejemplo 1 y para una forma farmacéutica de hidrocodona de dosis única de Formulación B del Ejemplo 1, la dosis ajustada a 15 mg, respectivamente.

La figura 2 muestra perfiles tiempo-concentración plasmática de opioide para dosis múltiples de las formas farmacéuticas de la Figura 1, basado en super posicionamiento.

#### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

Los inventores creen que proporcionar características de liberación (tasa, alcance, perfil) pueden influenciar la aceptación por parte del paciente de los medicamentos y la resistencia a la manipulación de los medicamentos. Por ejemplo, se ha informado que ciertos medicamentos que tienen una tasa de liberación de droga más rápida (como se puede ver en ciertos medicamentos de liberación inmediata) tienen una aceptación menor por parte del paciente y mayores efectos adversos. Los inventores creen que las formas farmacéuticas de liberación inmediata de ciertos agentes terapéuticos pueden presentar además una menor

25  
AN

resistencia al abuso y mayores propiedades de refuerzo comparadas con los medicamentos que tiene una menor tasa de liberación de droga. Adicionalmente, los inventores creen que los drogadictos a menudo tienden a preferir formas farmacéuticas con una mayor fuerza de dosificación de manera de experimentar los efectos euforizantes de la droga.

La presente invención proporciona a una pluralidad de formas farmacéuticas que comprenden una primera forma farmacéutica que tiene una primera fuerza de dosificación de un opioide como hidrocodona; y una segunda forma farmacéutica que tiene una segunda fuerza de dosificación de un opioide; donde la segunda fuerza de dosificación es mayor que la primera fuerza de dosificación; y donde la primera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica tienen cada una una  $C_{prom}$  en estado estacionario, un AUC en estado estacionario y una  $C_{max}$  de dosis única; y la  $C_{prom}$  del estado estacionario y el AUC del estado estacionario de la primera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica son proporcionales a la dosis y la  $C_{max}$  de dosis única de la segunda forma farmacéutica es menor que el nivel mínimo para la proporcionalidad de dosis con respecto a la primera forma farmacéutica..

En determinadas modalidades, la  $C_{max}$  de dosis única de la segunda forma farmacéutica es 75% o menos, es decir, 70% o menos, 65% o menos o 60% o menos de la  $C_{max}$  de la primera forma farmacéutica multiplicado por la razón entre fuerza de dosificación de la segunda forma farmacéutica y la primera forma farmacéutica.

En una modalidad, la primera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica tienen cada una, un AUC en la dosis única y el AUC en la dosis única de segunda forma farmacéutica y la primera forma farmacéutica son también proporcionales a la dosis.

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona una pluralidad de formas farmacéuticas que comprenden tres formas farmacéuticas; una primera forma farmacéutica, una segunda forma farmacéutica y una tercera forma farmacéutica, cada una comprende un opioide como la hidrocodona. En estas modalidades, la fuerza de dosificación de la tercera forma farmacéutica es mayor que la fuerza de dosificación de la segunda forma farmacéutica, y la fuerza de dosificación de la segunda forma farmacéutica es mayor que la de la primera forma farmacéutica. La  $C_{prom}$  en el estado estacionario y el AUC en el estado estacionario de la primera, segunda y tercera forma farmacéutica son proporcionales a la dosis; la  $C_{max}$  de dosis única de la segunda forma farmacéutica es menor que el nivel mínimo para la proporcionalidad de la dosis con respecto a la primera forma farmacéutica, y

26  
JH

la  $C_{max}$  de dosis única de la tercera forma farmacéutica es menos que el nivel mínimo para la proporcionalidad de la dosis con respecto a la segunda forma farmacéutica. En determinadas modalidades, la  $C_{max}$  de la dosis única de la tercera forma farmacéutica es 75% o menos, es decir, 70% o menos, 65% o menos o 60% o menos de la  $C_{max}$  de la primera forma farmacéutica multiplicada por la razón entre la fuerza de dosificación de la segunda forma farmacéutica y la primera forma farmacéutica. De manera similar, en ciertas modalidades, la  $C_{max}$  en la tercera forma farmacéutica es 75% o menos, es decir, 70% o menos, 65% o menos o 60% o menos de la  $C_{max}$  de la segunda forma farmacéutica multiplicado por la razón entre la fuerza de dosificación de la tercera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica.

En una formulación, el AUC en la dosis única de la primera, segunda y tercera forma farmacéutica, respectivamente, son también proporcionales a la dosis.

Se espera que los drogadictos encontrarán que la(s) forma(s) farmacéuticas de mayor fuerza de dosificación elaboradas de acuerdo a la invención serán menos atractivas para el abuso debido a los niveles de  $C_{max}$  anteriormente descritos que son menores que la dosis proporcional a la(s) forma(s) farmacéutica(s) de menor fuerza de dosificación. Adicionalmente, se espera que los pacientes que tienen la necesidad de aumentar la fuerza de la dosificación de medicamento experimentarán menos efectos adversos, y así, encontrarán que la(s) forma(s) farmacéutica(s) de mayor fuerza de dosificación de la presente invención son más aceptables y tolerables.

Además de comprender el opioide, que tiene las características descritas en las reivindicaciones, las formas farmacéuticas de la presente invención pueden contener compuestos adicionales, incluyendo pero no limitándose a, uno o mas agentes terapéuticos adicionales y/o antagonistas opioides y/o agentes aversivos.

Ejemplos de dichos agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, antihistamínicos (e.g., dimenhidrinato, difenhidramina, clorfeniramina y dexclorfeniramina maleato), analgésicos (e.g., aspirina, acetaminofeno, opioides, etc.), agentes anti-inflamatorios no esteroidales (e.g., naproxina, diclofenaco, indometacina, ibuprofeno, sulindaco), anti-eméticos (e.g., metoclopramida), anti-epilépticos (e.g., fenitoína, meprobamato y nitrazepam), vasodilatadores (e.g., nifedipina, papaverina, diltiazem y nicardipina), agentes antitusivos y expectorantes (e.g., codeína fosfato), antiasmáticos (e.g., teofilina), antiácidos, antiespasmódicos (e.g., atropina, escopolamina), antidiabéticos (e.g., insulina), diuréticos (e.g., ácido etacrínico, bendroflumizida), antihipotensivos (e.g., propranolol, clonidina),

27  
24

antihipertensivos (e.g., clonidina, metildopa), broncodilatadores (e.g., albuterol), esteroides (e.g., hidrocortisona, triamcinolona, prednisona), antibióticos (e.g., tetraciclina), antihemorroidales, hipnóticos, psicotrópicos; antidiarreicos, mucolíticos, sedantes, descongestionantes, laxantes, vitaminas, estimulantes (incluyendo supresores del apetito como fenilpropanolamina), así como también sales, hidratos, solvatos y otras formas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ejemplos de antagonistas opioides incluyen pero no se limitan a, naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalbufina, nalorfina, ciclazacina, ciclazocina, levalorfan, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de cualquiera de dos o más de los anteriores. Ejemplos de agentes aversivos incluyen, pero no se limitan a un agente amargo, un irritante y un agente gelificante. Ejemplos adicionales y detalles de agentes aversivos se establecen en la Publicación de la Solicitud de Patente Estadounidense N. 2003/0124185 A1 a Oshlack et al, los que están incorporados expresamente en la presente, en su totalidad, para todos los propósitos. La forma farmacéutica puede formularse de tal manera que el antagonista opioide y/o el agente aversivo sean solamente liberados al manipular la forma farmacéutica.

Las formas farmacéuticas usadas en los métodos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con cualquier tecnología conocida en el arte, incluyendo pero no limitándose a lo ejemplificado a continuación.

### OPIOIDES

Cualquier opioide puede incorporarse en las formas farmacéuticas de la presente invención, incluyendo pero no limitándose a, alfentanil, aliprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bencitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dihidromorfona, dihidroisomorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetil, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, dihidroetorfina, fentanil, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidromorfodona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levalorfaso, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopona, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normofina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, pantopon, papavereto, paregoric, pentazocina, fenadoxona, fendimetracina, fendimetrazona,

fenomorfan, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, propilhexedrina, sufentanil, tilidina, tramadol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de cualquiera de dos o más de los anteriores.

En ciertas modalidades, el opioide es hidrocodona, morfina, hidromorfona, oxicodona, codeína, levorfanol, meperidina, metadona, oximorfona, buprenorfina, fentanilo, dipipanona, heroína, tramadol, etorfina, dihidroetorfina, dihidrocodeína, dihidromorfina, butorfanol, levorfanol y mezclas de cualquiera de dos o más de los anteriores. En determinadas modalidades, el opioide se selecciona del grupo que consiste en oxicodona, hidrocodona, fentanilo, buprenorfina, y mezclas de cualquiera de dos o más de los anteriores. En una formulación, el opioide es hidrocodona.

La cantidad analgésicamente efectiva de opioide presente en la forma farmacéutica dependerá en parte del opioide específico y las características y formulación de la forma farmacéutica. Una persona con habilidad en el arte podrá fácilmente determinar la cantidad analgésicamente efectiva de un opioide necesario para una indicación particular.

### **FORMAS FARMACÉUTICAS**

La presente invención incluye formas farmacéuticas que pueden variar en la tasa de liberación desde liberación inmediata a liberación controlada. Las formas farmacéuticas de la invención incluyen formas farmacéuticas orales, incluyendo pero no limitándose a comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas de gelatina así como también supositorios anales y vaginales.

En una modalidad, la presente invención incluye formas farmacéuticas de liberación controlada como formulaciones de matriz de liberación controlada que comprenden un opioide y un material de liberación controlada. El material de liberación prolongada puede ser hidrofóbico o hidrofílico, según se desee. Las formas farmacéuticas de liberación controlada pueden elaborarse y formularse de acuerdo con cualquier método conocido en el arte.

En determinadas modalidades, la forma farmacéutica de liberación controlada de la presente invención puede prepararse como gránulos, esferoides, multiparticulados de matriz, etc, que comprende el opioide en una matriz de liberación controlada, que puede ser encapsulada o comprimida en un comprimido.

Las técnicas y composiciones para elaborar comprimidos (moldeados y comprimidos), cápsulas (de gelatina duras y blandas) y píldoras también se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> ed. Arthur Osol, 1553-93 (1990), las que se incorporan en la presente, en su totalidad, para todos los propósitos. En una modalidad, una cantidad apropiada de multiparticulados se comprimen en un comprimido oral usando equipo convencional para comprimidos y técnicas estándares. Aún, en otra modalidad, el extruido puede ser formado en comprimidos según se describe en la Patente Estadounidense No. 4.957.681 a Klimesch et al., el que se incluye en la presente, en su totalidad, para todos los propósitos.

En ciertas modalidades, el opioide puede ser dispersado en una matriz de liberación controlada. Cualquier matriz de liberación controlada puede usarse en la forma farmacéutica oral de la invención. Las matrices de liberación controlada para formas farmacéuticas son muy conocidas en el arte (Véase por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> ed. Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990, p. 1684-1685), que se incorpora en la presente, en su totalidad, para todos los propósitos. Ejemplos adicionales de matrices de liberación controlada útiles se describen en las Patentes Estadounidenses Nos. 5.958.459; 5.965.161; 5.968.551; 6.294.195 y 6.335.033, cada una a Oshlack et al. y 6.143.328 a Heafield et al., cada una de las cuales se incorpora en la presente, en su totalidad, para todos los propósitos.

La matriz de liberación controlada puede comprender un material hidrofóbico fundible, opcionalmente combinado con un material hidrofílico. El material hidrofóbico fundible puede ser por ejemplo, un polímero hidrofóbico o una cera natural o sintética o un aceite como aceite vegetal hidrogenado o aceite de castor hidrogenado, preferentemente que tenga un punto de fusión desde alrededor de 35 a 100°C, con mayor preferencia desde alrededor de 45 a 90°C. El material hidrofílico puede ser un polímero hidrofílico, un material fundible, soluble en agua como polietilenglicol; o un material particulado soluble en agua como fosfato de dicalcio o lactosa. Sin embargo, cualquier material hidrofílico o hidrofóbico farmacéuticamente aceptable capaz de proporcionar liberación controlada del opioide puede usarse de acuerdo con la presente invención.

El agente terapéutico disperso en una matriz de liberación controlada puede prepararse mediante la formulación del agente terapéutico con un material no fundible. Componente que no sea el componente fundible. Los materiales no fundibles apropiados para incluirse en una matriz de liberación controlada incluyen pero no se limitan a:

30

(a) polímeros hidrofílicos o hidrofóbicos como gomas, éteres de celulosa, materiales derivados de proteínas, nylon, resinas acrílicas, ácido poliláctico, polivinilcloruro, almidones, polivinilpirrolidonas y acetato ftalato de celulosa. Por ejemplo, son útiles los éteres de celulosa, preferentemente éteres de celulosa sustituidos como alquilcelulosas (e.g., etilcelulosa), C1 - C6 hidroxialquilcelulosas (e.g., hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxietil celulosa), carboxialquilcelulosas y resinas acrílicas (e.g., copolímeros y polímeros de ácidos acrílicos; y metacrilatos como polímeros y copolímeros de ácidos metacrílicos). Convenientemente, la matriz de liberación controlada puede contener entre 1% y 80% (por peso) del polímero hidrofóbico y/o hidrofílico.

(b) hidrocarburos digeribles de cadena larga (C8 - C50, preferentemente C8 - C40) sustituidos o no sustituidos, como aceites vegetales hidrogenados; alcoholes grasos como el laurílico, miristílico, estearílico, cetílico preferentemente alcohol cetosteárico; ácidos grasos incluyendo glicéridos de ácidos grasos (mono-, di-, y tri-glicéridos), grasas hidrogenadas, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, por ejemplo, monoestearato de glicerilo, aceites vegetales, aceites minerales; ceras normales; ácido esteárico y natural y ceras sintéticas como cera de abeja, glycowax, cera de castor y cera de carnauba y otras sustancias tipo cera; y materiales hidrofóbicos e hidrofílicos que tienen esqueletos de hidrocarburos. Son útiles los hidrocarburos que tienen un punto de fusión entre alrededor de 25°C y 90°C. Por ejemplo, los alcoholes (alifáticos) grasos son útiles en ciertas modalidades. La matriz de liberación controlada puede contener hasta 80% (por peso) de al menos un hidrocarburo de cadena larga digerible.

(c) Polialquilenglicoles. La matriz de liberación controlada puede contener hasta 60% (por peso) de al menos un polialquilenglicol.

Una matriz de liberación controlada apropiada para usarse en la forma farmacéutica oral de la invención puede comprender uno o más éteres de celulosa o resinas acrílicas, uno o más alcoholes alifáticos C12 - C36, por ejemplo C12 - C22 y/o uno o más aceites vegetales hidrogenados. Una matriz apropiada particular comprende una o más alquilcelulosas, uno o más alcoholes alifáticos C12—C22 y uno o más polialquilenglicoles. Por ejemplo, la matriz puede contener entre alrededor de 0,5% y 60%, por ejemplo, entre 1% y 50% (por peso) de éter de celulosa.

La resina acrílica puede ser un metacrilato como copolímero de ácido metacrílico USNF Tipo A (EUDRAGIT L), Tipo B (EUDRAGIT S), Tipo C (EUDRAGIT L 100-55), EUDRAGIT NE 30 D, EUDRAGIT E, EUDRAGIT RL, o EUDRAGIT RS

(comercialmente disponible en Rohm Pharma GmbH, Weiterstat, Alemania). Por ejemplo, la matriz puede contener entre alrededor de 0,5% y 60% por peso, por ejemplo, entre 1% y 50% (por peso) de resina acrílica.

En ciertas modalidades, la forma farmacéutica comprende una matriz de liberación controlada que comprende el opioide y al menos una hidroxialquil celulosa soluble en agua, al menos un alcohol alifático C12-C36, preferentemente C14-C22 y opcionalmente, al menos un polialquilenglicol. La hidroxialquilcelulosa puede ser una hidroxi (C1 a C6) alquil celulosa, como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y con mayor preferencia, hidroxietil celulosa. La cantidad de al menos una hidroxialquil celulosa en la presente forma farmacéutica puede determinarse mediante, *inter alia*, la tasa precisa de liberación del opioide requerido. El alcohol alifático puede ser, por ejemplo, alcohol laurílico, alcohol mirístico, alcohol estearílico, alcohol cetílico o alcohol cetosteárico y mezclas de cualquiera de dos o más de los anteriores. La cantidad del alcohol alifático a incluirse en la presente forma farmacéutica puede determinarse mediante, *inter alia*, la tasa precisa de liberación del opioide requerido. También puede depender de si al menos un polialquilenglicol está presente o ausente en la forma farmacéutica.

En una modalidad, en ausencia de polialquilenglicol, la matriz puede contener entre alrededor de 1% y 50%, por ejemplo, entre alrededor de 2% y 36% por peso del alcohol alifático. En otra modalidad, el polialquilenglicol está presente en la forma farmacéutica oral y el peso combinado del alcohol alifático y el polialquilenglicol puede constituir entre alrededor de 2% y 40%, por ejemplo entre alrededor de 2 y 36% por peso de la forma farmacéutica total.

En determinadas modalidades, el polialquilenglicol puede ser, por ejemplo, polipropilenglicol o, preferentemente, polietilenglicol. Por ejemplo, el peso molecular promedio de al menos un polialquilenglicol puede ser entre 200 y 15.000, por ejemplo, entre 400 y 12.000 o entre 1.500 y 12.000.

En ciertas formulaciones, la liberación controlada del opioide puede afectarse por varios inductores, por ejemplo pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

La matriz de liberación controlada que contiene el opioide puede prepararse fácilmente, por ejemplo, mediante la dispersión del opioide en los componentes de la matriz usando técnicas farmacéuticas convencionales incluyendo, pero no limitándose a, granulación por

32  
ng

fusión, granulación húmeda, granulación seca, co-precipitación, extrusión y extrusión por fusión.

La incorporación del opioide en la matriz puede efectuarse, por ejemplo, mediante los siguientes pasos:

(a) medir directamente en un extrusor un material hidrofóbico de liberación prolongada, el opioide y el material aglutinante opcional;

(b) calendar la mezcla homogénea; extruir la mezcla homogénea para luego formar las hebras; enfriar las hebras que contienen la mezcla homogénea (si es necesario);

(c) cortar las hebras en multiparticulados de matriz de tienen un tamaño que varía desde alrededor de 0,1 mm hasta alrededor de 5 mm en cualquier dimensión; y

(d) dividir las partículas en dosis unitarias. En este aspecto de la invención, se realiza un procedimiento de elaboración relativamente continuo.

Los típicos sistemas de producción por extrusión por fusión apropiados para usarse de acuerdo con la presente invención incluyen un motor de impulsión apropiado del extrusor que tiene una velocidad variable y control de par constante, controles de encendido-apagado y amperímetro. «Adicionalmente, el sistema de producción normalmente incluye una consola de control de temperatura que incluye sensores, un medio de enfriamiento e indicadores de temperatura a lo largo del extrusor. Además, el sistema de producción incluye típicamente un extrusor, como un extrusor de tornillos gemelos que comprende dos tornillos engranados contra rotatorios dentro de un cilindro o barril que tiene una abertura o troquel en el extremo del mismo. Los materiales de alimentación entran a través de una tolva de alimentación, se mueven a través del barril mediante los tornillos y son forzados a través del troquel en hebras, que entonces son transportados mediante una cinta móvil continua para permitir el enfriamiento y son dirigidos a un peletizador u otro aparato apropiado para convertir las hebras extruidas en un sistema multiparticulado de matriz. Por ejemplo, el peletizador puede comprender rodillos, un cuchillo fijo, un cortador giratorio y similares. Los instrumentos y sistemas apropiados están disponibles en distribuidores como C.W. Brabender Instruments, Inc., South Hackensack, New Jersey. Otros aparatos apropiados serán aparentes para aquellos con habilidad común en el arte. Por ejemplo, las formas farmacéuticas pueden prepararse usando un extrusor de tornillos gemelos Werner-Pfleiderer.

El diámetro de la abertura del extrusor o canal de salida puede ajustarse para variar el grosor de las hebras extendidas. Además, el canal de salida del extrusor no necesita ser redondo; puede ser por ejemplo, oblongo, rectangular, etc. Las hebras salientes pueden ser reducidas a partículas usando por ejemplo un cortador de alambre caliente, guillotina, etc.

Un sistema de multiparticulados de matriz puede, por ejemplo, tener forma de gránulos, esferoides o pellets, dependiendo del canal de salida del extrusor. En una modalidad, las formas farmacéuticas se preparan de manera que incluyan una cantidad efectiva de multiparticulados de matriz dentro de una cápsula. Por ejemplo, una pluralidad de multiparticulados de matriz pueden ubicarse en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis efectiva de liberación controlada cuando se ingiere o entra en contacto con fluidos intestinales.

Las formas farmacéuticas de la presente invención pueden comprender combinaciones de multiparticulados de matriz que contienen opioide y tienen diferentes formulaciones y/o características. Adicionalmente, las formas farmacéuticas de liberación controlada pueden incluir además una porción de la cantidad total de opioide en forma de liberación inmediata para proporcionar un efecto terapéutico inmediato. El opioide de liberación inmediata puede ser incorporado, por ejemplo, como multiparticulados separados dentro de una cápsula de gelatina o puede ser recubierto en la superficie de, por ejemplo, multiparticulados de matriz.

Ejemplos adicionales de métodos para elaborar formas farmacéuticas de liberación controlada que pueden usarse de acuerdo con la presente invención incluyen aquellos descritos en las Patentes Estadounidenses Nos. 5.266.331; 5.324.351; 5.356.467; 5.472.712; 5.500.227; 5.508.042; 5.549.912; 5.656.295; y 6.024.982, todas a Oshlack et al., y 5.938.459 a Chasin et al., los contenidos de las cuales están expresamente incorporadas en la presente para todos los propósitos.

En ciertas formulaciones, las formas farmacéuticas o los esferoides, gránulos o multiparticulados de matriz de liberación prolongada recubiertos o no recubiertos que contienen el opioide pueden ser curados hasta que se alcanza la variable de valoración en la cual los esferoides, gránulos o multiparticulados de liberación prolongada proporcionan una disolución estable. La variable de valoración de curación puede determinarse mediante la comparación del perfil de disolución (curva) de la forma farmacéutica inmediatamente después del curado con el perfil de disolución (curva) de la forma farmacéutica después de la exposición a condiciones de almacenamiento aceleradas de, por ejemplo, al menos un

21

mes a una temperatura de 40°C y una humedad relativa de 75%. Formulaciones curadas se describen en detalle en las Patentes Estadounidenses Nos. 5.273.760; 5.286.493; 5.580.578; 5.639.476 y 5.681.585, todas a Oshlack et al., la divulgación de las cuales se incorpora en la presente, en su totalidad, para todos los propósitos.

Además de los ingredientes mencionados anteriormente, las formas farmacéuticas pueden contener además cantidades apropiadas de otros materiales, por ejemplo, plastificantes, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, ayudantes para granulación, colorantes, saborizantes y glidantes convencionales en el arte farmacéutico. En ciertas modalidades, estos materiales adicionales pueden estar presente en cantidades hasta alrededor de 50% por peso de la formulación, si se desea. Las cantidades de estos materiales adicionales suficientes para proporcionar el efecto deseado a la formulación deseada puede determinarse mediante una de las técnicas comunes. Por ejemplo, la adición de una pequeña cantidad de talco a un recubrimiento de liberación prolongada reduce la tendencia de la dispersión acuosa a pegarse durante el proceso y actúa como agente pulidor. Ejemplos específicos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para elaborar formas farmacéuticas orales se describen en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986).

Los siguientes ejemplos ilustran varios aspectos de la presente invención. De ninguna manera, se deben interpretar como limitantes de las reivindicaciones. Más bien, muchas de las formas farmacéuticas que tienen características que son más o menos similares con las otras están dentro del ámbito de la presente invención.

**9. EJEMPLO**

**9.1 EJEMPLO 1: Bitartrato de Hidrocodona**

Se condujo un estudio que sirvió para comparar dos formulaciones orales de opioides de liberación controlada que tienen diferentes características de liberación. En ese estudio, voluntarios saludables hombres se seleccionaron aleatoriamente para un estudio farmacocinético cruzado de 4 vías, de dosis única con comprimidos orales de bitartrato de hidrocodona de liberación controlada. El objetivo inicial del estudio fue evaluar los perfiles de farmacocinética ("PK") y luego la correlación *in vitro/in vivo* ("IV/IVC") para formulaciones de hidrocodona de liberación controlada de fuerza de dosificación de 30 mg que tienen diferentes perfiles de disolución. Las formas farmacéuticas orales de liberación controlada de bitartrato de hidrocodona ("HYCR") incluían lo siguiente: 1) Formulación A,

9/

un comprimido de 30 mg que tenía un primer perfil de disolución *in vitro*; y 2) Formulación B, un comprimido de 30 mg que tenía un perfil de disolución *in vitro* que era más lento que el de la Formulación A por el periodo de 1 a 12 horas.

**Composiciones de la Formulación**

Las dos formulaciones con diferentes perfiles de disolución *in vitro* que se usaron en este estudio, son como se describe a continuación:

**FORMULACIÓN A**

| <i>Ingrediente</i>               | <i>Cant/Unid</i><br><i>(mg)</i> | <i>Cant/lote</i><br><i>(gram)</i> | <i>&gt;&gt;Peso</i><br><br><i>Fracción&lt;&lt;</i> |
|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------|
| Bitartrato de Hidrocodona        | 30,0                            | 150,0                             |                                                    |
| Lactosa Secada por Pulverización | 119,2                           | 596,0                             |                                                    |
| Povidona                         | 8,0                             | 40,0                              |                                                    |
| Eudragit RS30D (Sólidos)         | 14,0                            | 70,0                              |                                                    |
| Triacetina                       | 2,8                             | 14,0                              |                                                    |
| Alcohol estearílico              | 40,0                            | 200,0                             |                                                    |
| Talco                            | 4,0                             | 20,0                              |                                                    |
| Estearato de Magnesio            | 2,0                             | 10,0                              |                                                    |
| Opadry Rojo YSI-15597-A          | 10,0                            | 50,0                              |                                                    |
| Agua Purificada                  | *                               | *                                 | *                                                  |
| Total                            | 230                             | 1150.0                            | 1.00                                               |

\*Usada para el proceso y permanece en el producto sólo como humedad residual.

**FORMULACION B**

| <i>Ingrediente</i>        | <i>Cant/Unid</i><br><i>(mg)</i> | <i>Cant/lote</i><br><i>(gram)</i> | <i>&gt;&gt;Peso</i><br><br><i>Fracción &lt;&lt;</i> |
|---------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Bitartrato de Hidrocodona | 30,0                            | 150,0                             | .13                                                 |
| Lactosa Secada por        | 90,0                            | 450,0                             | .39                                                 |
| Povidona                  | 8,0                             | 40,0                              | .03                                                 |
| Eudragit RS30D (Sólidos)  | 30,0                            | 150,0                             | .13                                                 |
| Triacetina                | 6,0                             | 30,0                              | .03                                                 |
| Alcohol estearílico       | 50,0                            | 250,0                             | .22                                                 |
| Talco                     | 4,0                             | 20,0                              | .02                                                 |
| Estearato de Magnesio     | 2,0                             | 10,0                              | .01                                                 |
| Opadry RojoYS1-15597-A    | 10,0                            | 50,0                              | .04                                                 |
| Agua Purificada           | *                               | *                                 | *                                                   |
| Total                     | 230,0                           | 1150,0                            | 1                                                   |

\*Usada para el proceso y permanece en el producto sólo como humedad residual.

Para preparar comprimidos que tienen formulaciones de bitartrato de hidrocodona, la cantidad específica de bitartrato de hidrocodona se midió en dosificaciones de 15mg o 30 mg, dependiendo de la formulación. La cantidad de dosificación seleccionada de hidrocodona se pulverizó luego con una dispersión de eudragit/triacetina. La lactosa seca y povidona se pulverizaron luego en la composición usando un granulador de lecho fluido. Luego de la pulverización, la granulación se descargó y pasó a través de un molino. El alcohol estearílico fundido se agregó luego a la granulación usando un mezclador, y la granulación se dejó enfriar. La granulación enfriada se pasó a través de un molino. Se agregó talco y estearato de magnesio en un mezclador para lubricar la granulación. La granulación se comprimió luego en comprimidos usando una prensa para comprimidos. Luego de formar el comprimido, se aplica un recubrimiento de película acuoso a los comprimidos.

**Método de Disolución:**

La disolución *in vitro* para las dos formulaciones se obtuvo usando un Aparato II U.S.P. (Método de Paleta) con 700 ml de fluido gástrico simulado para los primeros 55 minutos a 100 rpm y 37°C seguido de 900 ml de fluido intestinal simulado para el resto de la prueba.

37  
24

Los resultados se midieron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento. Los resultados se establecen en la Tabla 1 a continuación:

**TABLA 1**  
**Disolución (%)**

| Hora | A     | B     |
|------|-------|-------|
| 0    | 0%    | 0%    |
| 1    | 49,8% | 25,5% |
| 2    | 60,1% | 31,7% |
| 4    | 76,1% | 41,5% |
| 8    | 93,8% | 54,7% |
| 12   | 97,3% | 65%   |

**Protocolo de Estudio Clínico:**

Los efectos adversos del bitartrato de hidrocodona se estudiaron en 32 voluntarios hombres jóvenes saludables en un estudio transversal, aleatorio, de 4 vías de dosis única. Treinta sujetos completaron el estudio y dos sujetos lo discontinuaron debido a violaciones del protocolo. A cada paciente se le administró ya sea una forma farmacéutica de 30 mg de Formulación A o una forma farmacéutica de 30 mg de Formulación B o una forma farmacéutica de 30 mg o 30 mg de una de otras dos formulaciones de liberación controlada de hidrocodona que tenían perfiles de disolución más lentos que la Formulación A y más rápidos que la Formulación B en una periodo de 12 horas. Los sujetos se examinaron por un periodo de hasta 14 días. El estudio fue un estudio transversal, aleatorio, de 4 vías de dosis única. Todos los tratamientos se administraron bajo condiciones de ayuno teniendo periodos de dosis separados por un lavado de 7 días. Los sujetos se examinaron para entrar en el estudio y se asignaron aleatoriamente para una secuencia de tratamientos para dosis cruzadas.

La tabla 2 abajo presenta eventos adversos comunes (independiente de la relación de la droga de estudio), es decir, aquellos con una incidencia de  $\geq 5\%$ , para cualquier tratamiento mediante término COSTART (Coding System for Thesaurus of Adverse Reaction Terms).

38  
24

»TABLA 2

Eventos Adversos Comunes«

| »Sistema del<br>Cuerpo                                 | Número (%) de Sujetos        |                              |
|--------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                                                        | Formulación<br>A<br>(N = 30) | Formulación<br>A<br>(N = 31) |
| Evento Adverso«                                        |                              |                              |
| Número Total (%)<br>de Sujetos con<br>Eventos Adversos | 13 (43,3)                    | 4 (12,9)                     |
| Digestivo                                              |                              |                              |
| Nausea                                                 | 6 (20)                       | —                            |
| Vómitos                                                | 3 (10)                       | 1 (3,2)                      |
| Nervioso                                               |                              |                              |
| Mareo                                                  | 9 (30)                       | 1 (3,2)                      |
| Somnolencia                                            | 2 (6,7)                      | —                            |
| Piel                                                   |                              |                              |
| Prurito                                                | 2 (6,7)                      | —                            |

Se informó una menor incidencia de eventos adversos con Formulación B (n=4) comparado con la Formulación A (n=8). Los eventos adversos comunes (incidencia ≥5%) (vómitos, mareos, náusea, prurito y somnolencia) están dentro de los esperados en el tratamiento de hidrocodona. De manera significativa, el número de eventos adversos, incluyendo aquellos considerados relativos al tratamiento, el número de sujetos que informan eventos adversos y el número de eventos adversos moderados (ninguno considerado como severo) fueron todos menores con la Formulación B que con la Formulación A. Estos resultados indican que las diferentes características de liberación de la Formulación B comparada con la Formulación A resultaron en una disminución en los efectos adversos que fue mayor que lo esperado.

Basado en parte en los resultados del estudio anterior, los inventores creen que se obtendrían resultados beneficiosos al formular una pluralidad de formas farmacéuticas donde la segunda forma farmacéutica tiene una fuerza de dosificación mayor que la primera

forma farmacéutica y donde la  $C_{prom}$  en el estado estacionario y el AUC en el estado estacionario de la primera y segunda forma farmacéutica son proporcionales a la dosis y la  $C_{max}$  de la dosis única de la segunda forma farmacéutica en menor que el nivel mínimo para la proporcionalidad de dosis con respecto a la primera forma farmacéutica. Los inventores creen además que sería también beneficioso para la primera y segunda forma farmacéutica tener valores de AUC en la dosis única proporcionales a la dosis.

La dosis de los inventores ajustó la forma farmacéutica de Formulación A de 30 mg a 15 mg. Los datos farmacocinéticos para la dosis de Formulación A ajustada a 15 mg y Formulación B (30 mg) se establecen en las Tablas 3 y 4 a continuación:

**Tabla 3**  
**Dosis Única**

| Fórmula                                | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>t</sub><br>(hr*ng/mL) | AUC <sub>INF</sub> (hr*ng/mL) |
|----------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Formulación A (dosis ajustada a 15 mg) | 16,24                       | 212,44                         | 214,85                        |
| Formulación B (30mg)                   | 18,40                       | 344,45                         | 462,71                        |

**Tabla 4**  
**Estado Estacionario**

| Fórmula                                | C <sub>máx, ss</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>t,ss</sub><br>(hr*ng/mL) | C <sub>min, ss</sub> (ng/mL) | C <sub>avg</sub> (ng/mL) |
|----------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| Formulación A (dosis ajustada a 15 mg) | 23,91                           | 215,64                            | 10,46                        | 17,97                    |
| Formulación B (30mg)                   | 41,60                           | 431,94                            | 27,23                        | 36.00                    |

Un trazado estableciendo la concentración plasmática sanguínea (ng/ml) versus tiempo (h) para una dosis única de Formulación A (dosis ajustada a 15 mg) y Formulación B (30 mg) se muestra en la Figura 1. Un trazado estableciendo la concentración plasmática sanguínea (ng/ml) versus tiempo (h) para dosis múltiples, es decir, estado estacionario, de Formulación A (dosis ajustada a 15 mg) y Formulación B (30 mg), basado en superposicionamiento, se muestra en la Figura 2.

40  
3

## **REIVINDICACIONES**

### **REIVINDICACIONES**

1. Una pluralidad de formas farmacéuticas **CARACTERIZADA** porque comprende:
  - a) una primera forma farmacéutica que comprende una primera fuerza de dosificación de un opioide; y
  - b) una segunda forma farmacéutica que comprende una segunda fuerza de dosificación del opioide; donde la segunda fuerza de dosificación es mayor que la primera fuerza de dosificación; ydonde la primera forma farmacéutica y la segunda farmacéutica tienen cada cual una  $C_{prom}$  en estado estacionario, un AUC en estado estacionario y una  $C_{max}$  de la dosis única; y  
donde la  $C_{prom}$  en el estado estacionario y el AUC en el estado estacionario de la primera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica son proporcionales a la dosis y la  $C_{max}$  de la dosis única de la segunda forma farmacéutica es menor que el nivel mínimo para la proporcionalidad de la dosis con respecto a la primera forma farmacéutica.
2. La pluralidad de formas farmacéuticas de la Reivindicación 1, **CARACTERIZADA** porque la primera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica tienen cada una un AUC en la dosis única y el AUC en la dosis única de la primera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica son proporcionales a la dosis.
3. La pluralidad de formas farmacéuticas de la Reivindicación 2, **CARACTERIZADA** porque la primera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica son cada una formas farmacéuticas orales.
4. La pluralidad de formas farmacéuticas de la Reivindicación 3, **CARACTERIZADA** porque la primera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica son cada una formas farmacéuticas de liberación controlada.
5. La pluralidad de formas farmacéuticas de la Reivindicación 1, **CARACTERIZADA** porque la primera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica son cada una formas farmacéuticas de liberación controlada.

41  
2/2

6. La pluralidad de formas farmacéuticas de la Reivindicación 1, CARACTERIZADA porque la primera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica son cada una formas farmacéuticas orales.

7. La pluralidad de formas farmacéuticas de la Reivindicación 6, CARACTERIZADA porque la primera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica son cada una formas farmacéuticas de liberación controlada.

8. La pluralidad de formas farmacéuticas de la Reivindicación 1, CARACTERIZADA porque el opioide se selecciona del grupo que consisten en alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bencitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dihidromorfona, dihidroisomorfina, dimezoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetil, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, dihidroetorfina, fentanil, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidromorfodona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levalorfano, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopona, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, pantopon, papavereto, paregoric, pantazocina, fenadoxona, fendimetracina, fendimetrazona, fenomorfan, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, propilhexedrina, sufentanil, tilidina, tramadol y mezclas de cualquiera de dos o más de los anteriores.

9. La pluralidad de formas farmacéuticas de la Reivindicación 8, CARACTERIZADA porque el opioide se selecciona del grupo que consiste en hidrocodona, morfina, hidromorfona, oxycodona, codeína, levorfanol, meperidina, metadona, oximorfona, buprenorfina, fentanilo, dipipanona, heroína, tramadol, etorfina, dihidroetorfina, dihidrocodeína, dihidromorfina, butorfanol, levorfanol y mezclas de cualquiera de dos o más de los anteriores.

10. Una pluralidad de formas farmacéuticas CARACTERIZADA porque comprende:

a) una primera forma farmacéutica que comprende una primera fuerza de dosificación de hidrocodona; y

42  
27

b) una segunda forma farmacéutica que comprende una segunda fuerza de dosificación de hidrocodona; donde la segunda fuerza de dosificación es mayor que la primera fuerza de dosificación; y

donde la primera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica tienen cada cual una  $C_{prom}$  en estado estacionario, un AUC en estado estacionario y una  $C_{max}$  de la dosis única; y

donde la  $C_{prom}$  en el estado estacionario y el AUC en el estado estacionario de la primera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica son proporcionales a la dosis y la  $C_{max}$  de la dosis única de la segunda forma farmacéutica es menor que el nivel mínimo para la proporcionalidad de la dosis con respecto a la primera forma farmacéutica.

11. La pluralidad de formas farmacéuticas de la Reivindicación 10, CARACTERIZADA porque la primera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica tienen cada una un AUC en la dosis única y el AUC en la dosis única de la primera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica son proporcionales a la dosis.

12. La pluralidad de formas farmacéuticas de la Reivindicación 11, CARACTERIZADA porque la primera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica son cada una formas farmacéuticas orales.

13. La pluralidad de formas farmacéuticas de la Reivindicación 12, CARACTERIZADA porque la primera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica son cada una formas farmacéuticas de liberación controlada.

14. La pluralidad de formas farmacéuticas de la Reivindicación 10, CARACTERIZADA porque la primera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica son cada una formas farmacéuticas de liberación controlada.

15. La pluralidad de formas farmacéuticas de la Reivindicación 10, CARACTERIZADA porque la primera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica son cada una formas farmacéuticas orales.

16. La pluralidad de formas farmacéuticas de la Reivindicación 15, CARACTERIZADA porque la primera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica son cada una formas farmacéuticas de liberación controlada.

17. La pluralidad de formas farmacéuticas de la Reivindicación 10, CARACTERIZADA porque la  $C_{max}$  de la dosis única de la segunda forma farmacéutica es 75% o menos de la  $C_{max}$  de la primera forma farmacéutica multiplicado por la razón entre la fuerza de dosificación de la segunda forma farmacéutica y la primera forma farmacéutica.

18. La pluralidad de formas farmacéuticas de la Reivindicación 10, CARACTERIZADA porque la  $C_{max}$  de la dosis única de la segunda forma farmacéutica es 70% o menos de la  $C_{max}$  de la primera forma farmacéutica multiplicado por la razón entre la fuerza de dosificación de la segunda forma farmacéutica y la primera forma farmacéutica.

19. La pluralidad de formas farmacéuticas de la Reivindicación 10, CARACTERIZADA porque la  $C_{max}$  de la dosis única de la segunda forma farmacéutica es 65% o menos de la  $C_{max}$  de la primera forma farmacéutica multiplicado por la razón entre la fuerza de dosificación de la segunda forma farmacéutica y la primera forma farmacéutica.

20. La pluralidad de formas farmacéuticas de la Reivindicación 10, CARACTERIZADA porque la  $C_{max}$  de la dosis única de la segunda forma farmacéutica es 60% o menos de la  $C_{max}$  de la primera forma farmacéutica multiplicado por la razón entre la fuerza de dosificación de la segunda forma farmacéutica y la primera forma farmacéutica.

21. Una pluralidad de formas farmacéuticas CARACTERIZADA porque comprende:

una primera forma farmacéutica que comprende una primera fuerza de dosificación de hidrocodona;

una segunda forma farmacéutica que comprende una segunda fuerza de dosificación de hidrocodona; y

una tercera forma farmacéutica que comprende una tercera fuerza de dosificación de hidrocodona;

donde la tercera fuerza de dosificación es mayor que la segunda fuerza de dosificación y la segunda fuerza de dosificación es mayor que la primera fuerza de dosificación; y

donde la primera forma farmacéutica, la segunda forma farmacéutica y la tercera forma farmacéutica tienen cada cual una  $C_{prom}$  en el estado estacionario, un AUC en el estado estacionario y una  $C_{max}$  de la dosis única; y la  $C_{prom}$  en el estado estacionario y el

44  
47

AUC en el estado estacionario de la primera forma farmacéutica, la segunda forma farmacéutica y la tercera forma farmacéutica son cada una proporcionales a la dosis con respecto a la otra, la  $C_{max}$  de la dosis única de la segunda forma farmacéutica es menor que el nivel mínimo para la proporcionalidad de la dosis con respecto a la primera forma farmacéutica; y la  $C_{max}$  de la dosis única de la tercera forma farmacéutica es menor que el nivel mínimo para la proporcionalidad de dosis con respecto a la segunda forma farmacéutica.

22. La pluralidad de formas farmacéuticas de la Reivindicación 21, CARACTERIZADA porque la  $C_{max}$  de la dosis única de la segunda forma farmacéutica es 75% o menos de la  $C_{max}$  en la dosis única de la primera forma farmacéutica multiplicado por la razón entre la fuerza de dosificación de la segunda forma farmacéutica y la primera forma de dosificación; y la  $C_{max}$  en la dosis única de la tercera forma farmacéutica es 75% o menos de la  $C_{max}$  de la segunda forma farmacéutica multiplicado por la razón entre la fuerza de dosificación de la tercera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica.

23. La pluralidad de formas farmacéuticas de la Reivindicación 22, CARACTERIZADA porque la primera forma farmacéutica, la segunda forma farmacéutica y la tercera forma farmacéutica son cada una formas farmacéuticas orales de liberación controlada.

24. La pluralidad de formas farmacéuticas de la Reivindicación 23, CARACTERIZADA porque el AUC en la dosis única de la primera forma farmacéutica, la segunda forma farmacéutica y la tercera forma farmacéutica son cada una proporcionales a la dosis.

25. Un método para administrar una pluralidad de formas farmacéuticas CARÁCTERIZADO porque comprende:

a) administrar una primera forma farmacéutica que comprende una primera fuerza de dosificación de hidrocodona; y

b) a partir de entonces, administrar una segunda forma farmacéutica que comprende una segunda fuerza de dosificación de hidrocodona;

donde la segunda fuerza de dosificación es mayor que la primera fuerza de dosificación;

45  
N  
X

donde la primera forma farmacéutica y la segunda farmacéutica tienen cada cual una  $C_{prom}$  en estado estacionario, un AUC en estado estacionario y una  $C_{máx}$  de la dosis única; y

donde la  $C_{prom}$  en el estado estacionario y el AUC en el estado estacionario de la primera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica son proporcionales a la dosis y la  $C_{máx}$  de la dosis única de la segunda forma farmacéutica es menos que 75% de la  $C_{máx}$  de la primera forma farmacéutica multiplicado por la razón entre fuerza de dosificación de la segunda forma farmacéutica y la primera forma farmacéutica.

26. El método para administrar una pluralidad de formas farmacéuticas de la Reivindicación 25, CARACTERIZADA porque la primera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica son cada una formas farmacéuticas orales de liberación controlada.

27. Un kit para tratar un paciente, CARACTERIZADO porque comprende:

a) una pluralidad de formas farmacéuticas de acuerdo con la Reivindicación 1;  
y

b) un conjunto de instrucciones impresas dirigidas a la administración de la primera forma farmacéutica al paciente y a partir de entonces, la administración de la segunda forma farmacéutica al paciente.

28. El kit para tratar un paciente de acuerdo con la Reivindicación 27, CARACTERIZADO porque la primera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica son cada una formas farmacéuticas orales de liberación controlada.

46  
27

## RESUMEN

La presente invención se refiere a una pluralidad de formas farmacéuticas que comprenden una primera y una segunda forma farmacéutica que comprenden un agente terapéutico como un opioide; donde la fuerza de dosificación de la segunda forma farmacéutica es mayor que la de la primera forma farmacéutica; y donde la  $C_{\text{prom}}$  del estado estacionario y el AUC del estado estacionario de la primera y segunda forma farmacéutica son proporcionales a la dosis y la  $C_{\text{máx}}$  de la dosis única de la segunda forma farmacéutica es menor que el nivel mínimo para la proporcionalidad de la dosis con respecto a la primera forma farmacéutica. La presente invención se refiere además a métodos para administrar dichas formas farmacéuticas a un paciente, así como también los kits que comprenden dichas formas farmacéuticas e instrucciones para la administración de las formas farmacéuticas a un paciente. Los inventores creen que las formas farmacéuticas y los métodos de la presente invención conducirán a mejorar la seguridad y la aceptación por el paciente.

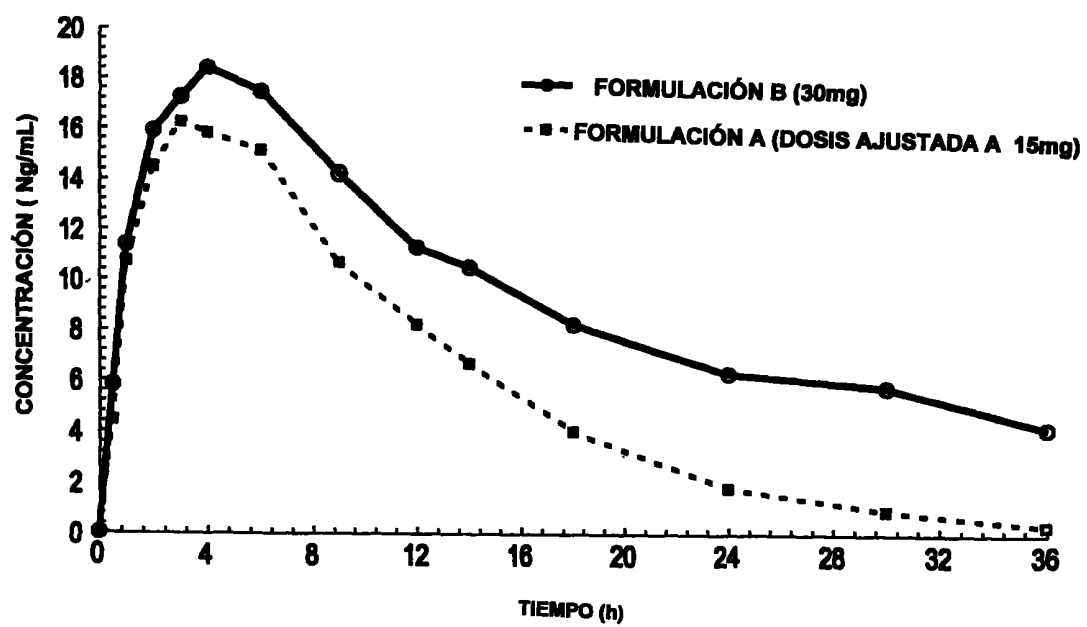


Fig. 1

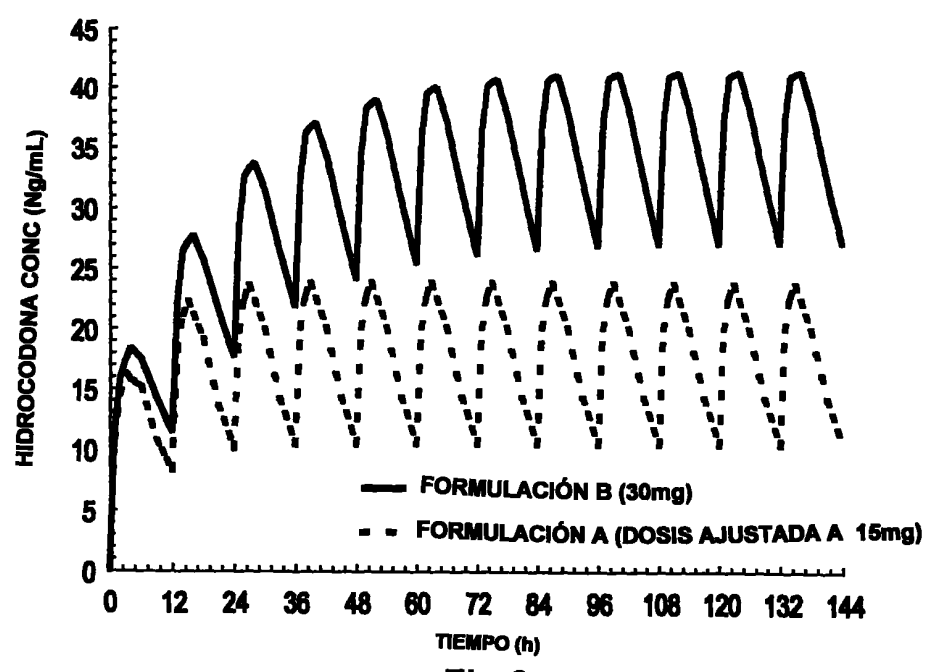


Fig. 2

*[Handwritten signature]*

FORMATO DE DIGITALIZACION  
RELACION DE ANEXOS



Royal  
Technologies S.A.  
Incorporated in the United States of America

49

| Expediente No                |                | No de Folio |
|------------------------------|----------------|-------------|
| 07-032689                    |                |             |
| Item                         | No de unidades |             |
| 1 CD                         |                |             |
| 2 DVD                        |                |             |
| 3 REVISTA                    |                |             |
| 4 LIBRO                      |                |             |
| 5 PERIODICO                  |                |             |
| 6 DISQUETES                  |                |             |
| 7 SOBRE DE MANILA            | 1              | ✓           |
| 8 SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA  |                |             |
| 9 SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO |                |             |
| 10 OTROS:                    |                |             |

Observaciones: Contiene Arte Final

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE  
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

**DISEÑO INDUSTRIAL ☐**

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

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

**ESQUEMA DE TRAZADO ☐**

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

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

  
Finna Responsable

Fecha \_\_\_\_\_

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10  
Conmutador: 3 82 08 40  
Fax: 350 52 20  
E-mail: [info@slc.gov.co](mailto:info@slc.gov.co)  
[www.slc.gov.co](http://www.slc.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia

51

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Folio 49

2020  
Bogotá D.C.,

Doctor(a)  
CASTILLO GRAU GERMAN  
Apoderado(a) y/o Representante de  
EURO-CELTIQUE S.A.

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 07 32689          |
|            | Solicitud internacional    | PCT/US2005/030892 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 01/04/2007        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 416               |
|            | Oficio No.                 | 3339              |
|            | Folios                     | 1                 |

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase  
Dado en Bogotá DC,

16 JUL. 2007

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

adpa11