



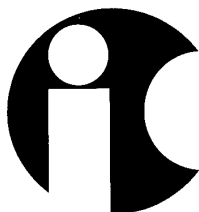
No. 13-105849-00000-0000

Fecha: 2013-04-25 16:54:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 111



No. 11-045846-00010-0000

Fecha: 2013-04-25 16:54:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 111



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** _____ FORMAS DE DOSIFICACION FARMACEUTICA QUE

_____ COMPRENDEN POLI(ε-CAPROLACTONA)

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** _____ PURDUE PHARMA L.P.

DOMICILIO _____ STAMFORD, CONNECTICUT, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. **APODERADO** _____ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5



No. 13-105849- -00000-0000

Fecha: 2013-04-25 16:54:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 111

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-045846- -00010-0000

Fecha: 2013-04-25 16:54:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 111

DIRECCIÓN DE NUEVA
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FU

1. Identificación del Tramite

- ☐ Conversión
- ☒ División
- ☐ Fusión
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

Persona Jurídica

PURDUE PHARMA L.P.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro Pequeña Mediana Otra

Documento de identificación: C.C. C.E. NIT Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	One Stamford Forum, 201 Tresser Boulevard, Stamford, Connecticut 06901-3431, Estados Unidos de América	Stamford
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre Documento de identificación Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia C.C. 35.456.344 T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4.

Datos del trámite

CONVERSION

Expediente

De:
A:

DIVISION

Expediente : 11.045.846

De:
A:

FUSION

Expediente

De:
A:

5.

Comprobante de Pago No 13-0035800 Fecha 2013/04/16

Comprobante de Pago No 13-0038899 Fecha 2013/04/25

6.

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$450.000

☒

Comprobante de pago por 55 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$ 1.650.000

☒

Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒

Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐

Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 11.045.846. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 22731 notificado por fijación en lista del 18 de diciembre de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 13 de abril de 2011 y las prioridades que allí se reivindican el 18 de septiembre de 2008 y 07 de julio de 2009.

● **Nota:** La copia básica original se encuentra en el expediente No11.045.846

MEMORIA DESCRIPTIVA

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

5 [001] La presente invención se refiere a formas de dosificación farmacéutica, por ejemplo formas de dosificación farmacéutica que comprenden poli(ϵ -caprolactona) y procesos de elaboración, usos y métodos de tratamientos de las mismas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

 [002] Las formas de dosificación oral de liberación prolongada permiten una liberación específica de un agente activo durante un periodo prolongado de tiempo. Los intervalos de administración de dosis más prolongados, por ejemplo la administración de dosis una o dos veces al día, pueden proporcionar menos efectos secundarios y una
15 mejor adherencia en general del paciente con el tratamiento.

 [003] Los productos farmacéuticos y en particular las formas de dosificación de liberación prolongada que habitualmente comprenden una mayor cantidad de agente activo en una dosis única están cada vez más sujetas al abuso. Por ejemplo, una dosis
20 particular de un agonista opioide puede ser más potente cuando se administra por vía parenteral comparado con la misma dosis administrada oralmente. Algunas formulaciones pueden ser adulteradas para obtener el agonista opioide contenido en éstas para uso ilícito. En algunas ocasiones, las formulaciones de agonistas opioides de liberación controlada son molidas y son sujeto de extracción con solventes (por ejemplo,
25 etanol) por drogadictos para obtener el opioide contenido en éstas para una liberación inmediata con la administración oral o parenteral.

 [004] Las formas de dosificación de agonistas opioides de liberación prolongada que pueden liberar una parte del opioide con la exposición al etanol pueden dar como
30 resultado además que un paciente reciba las dosis más rápido de lo esperado si un paciente usa alcohol de manera concomitante con la forma de dosificación.

 [005] Permanece en el arte la necesidad de formas de dosificación farmacéutica orales de liberación prolongada. En particular, permanece la necesidad por dichas
35 formas de dosificación que resistan el uso ilícito y que sean seguras cuando se usan de manera concomitante con alcohol.

OBJETIVOS Y RESUMEN DE LA INVENCION

5 [006] Un objetivo de ciertas modalidades de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación de liberación prolongada que comprenda poli(ε-caprolactona).

10 [007] Otro objetivo de ciertas modalidades de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación de liberación prolongada oral sólida resistente a la adulteración que sea resistente a la molienda.

[008] Otro objetivo de ciertas modalidades de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación de liberación prolongada sólida resistente a la molienda, resistente a la trituración y resistente a la extracción por alcohol.

15 [009] Otro objetivo de ciertas modalidades de la presente invención es proporcionar las formas de dosificación descritas anteriormente que comprenden un analgésico opioide.

20 [0010] De acuerdo con ciertas modalidades, la invención abarca una forma de dosificación farmacéutica liberación prolongada sólida que comprende una formulación matricial de liberación prolongada de multiparticulados formados por fusión que comprende al menos una poli(ε-caprolactona) y al menos un agente activo.

25 [0011] De acuerdo con ciertas modalidades, la invención abarca una forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada sólida que comprende una formulación matricial de liberación prolongada de multiparticulados formados por fusión que comprende al menos una poli(ε-caprolactona) y al menos un agente activo, donde dicha al menos una poli(ε-caprolactona) tiene un número aproximado de peso molecular promedio de al menos 10.000.

30 [0012] De acuerdo con ciertas modalidades, la invención abarca una forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada sólida que comprende una formulación matricial de liberación prolongada de multiparticulados formados por fusión que comprende al menos una poli(ε-caprolactona) y al menos un agente activo,

donde dicha al menos una poli(ϵ -caprolactona) está presente en una cantidad de al menos alrededor de 50 peso-% de la formulación matricial de liberación prolongada.

5 **[0013]** De acuerdo con ciertas modalidades, la invención abarca una forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada sólida que comprende una formulación matricial de liberación prolongada de multiparticulados formados por fusión que comprende al menos una poli(ϵ -caprolactona) y al menos un agente activo, donde los multiparticulados tienen un diámetro en el rango de alrededor de 0,1 hasta alrededor de 3 mm.

10

[0014] De acuerdo con ciertas modalidades, la invención abarca una forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada sólida que comprende una formulación matricial de liberación prolongada de multiparticulados formados por fusión que comprende al menos una poli(ϵ -caprolactona) y al menos un agente activo y
15 adicionalmente, comprende al menos un óxido de polietileno de alto peso molecular.

[0015] De acuerdo con ciertas modalidades, la invención abarca una forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada sólida según se describió en los párrafos anteriores, donde el agente activo es un analgésico opioide, en particular
20 seleccionado del grupo de codeína, morfina, oxicodona, hidrocodona, hidromorfona o oximorfona o sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de cualquiera de los anteriores.

[0016] De acuerdo con ciertas modalidades, la invención abarca una forma de
25 dosificación farmacéutica de liberación prolongada sólida que comprende una formulación matricial de liberación prolongada de multiparticulados formados por fusión que comprende al menos una poli(ϵ -caprolactona), y al menos un agente activo, donde la forma de dosificación proporciona tasas de liberación del agente activo in-vitro cuando se mide por el Método USP Canasta a 100 rpm con 900 ml de fluido gástrico
30 simulado a 37 °C, entre 12,5 % y 55 % (en peso) del agente activo liberado después de 1 hora, entre 25 % y 65 % (en peso) del agente activo liberado después de 2 horas, entre 45 % y 85 % (en peso) del agente activo liberado después de 4 horas y entre 55 % y 95 % (en peso) del agente activo liberado después de 6 horas. Estas formas de dosificación

comprenden en particular clorhidrato de oxycodona y clorhidrato de hidromorfona, sulfato de morfina o clorhidrato de oximorfona en el agente activo.

5 **[0017]** De acuerdo con ciertas modalidades adicionales, la invención abarca una forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada sólida que comprende una formulación matricial de liberación prolongada de multiparticulados formados por fusión que comprende al menos una poli(ϵ -caprolactona), y al menos un agente activo, donde la forma de dosificación proporciona tasas de liberación del agente activo in-vitro cuando se mide por el Método USP Canasta a 100 rpm con 900 ml de fluido gástrico
10 simulado a 37 °C, entre 10 % y 30% (en peso) del agente activo liberado después de 2 horas, 40 % y 75 % (en peso) del agente activo liberado después de 8 horas y no inferior a 80% (en peso) del agente activo liberado después de 22 horas.

15 **[0018]** La invención abarca además un método de tratamiento donde una forma de dosificación que comprende un analgésico opioide según se describe en la presente es administrada para el tratamiento del dolor a un paciente en necesidad de la misma.

20 **[0019]** La invención abarca además el uso de una forma de dosificación que comprende un analgésico opioide según se describe en la presente para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor.

25 **[0020]** La invención abarca además el uso de poli(ϵ -caprolactona) como un material formador de matriz en la elaboración de una forma de dosificación de liberación prolongada sólida que comprende un agente activo seleccionado de opioides para impartir a la forma de dosificación sólida de liberación prolongada resistencia a la molienda.

30 **[0021]** La invención abarca además un proceso para preparar una forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada sólida.

[0022] La invención abarca además una forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada sólida que se puede obtener mediante un proceso según se describe en la presente.

[0023] De acuerdo con la invención, la forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada sólida es preferentemente una forma de dosificación oral. De acuerdo con ciertas modalidades de la invención, la forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada sólida es para usarse como un supositorio.

5

[0024] El término "liberación prolongada" se define para propósitos de la presente invención para referirse a productos que son formulados para hacer que la droga esté disponible durante un periodo prolongado de tiempo luego de la ingestión permitiendo así una reducción en la frecuencia de administración de dosis comparada con un droga presentada como una forma de dosificación convencional (por ejemplo, como una solución o una forma de dosificación de liberación inmediata).

10

[0025] El término "liberación inmediata" se define para propósitos de la presente invención para referirse a productos que son formulados para permitir que la droga se disuelva en los contenidos gastrointestinales sin una dilación o prolongación sustancial de la disolución o absorción de la droga.

15

[0026] El término "forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida" para propósitos de la presente invención se refiere a la forma de administración que comprende una dosis unitaria del agente activo en forma de liberación prolongada como una "formulación matricial de liberación prolongada" y opcionalmente, otros adyuvantes y aditivos convencionales en el arte, como un recubrimiento protector o una cápsula y similares y opcionalmente, cualquier otra característica o componentes adicionales que se usan en la forma de dosificación. A menos que se indique específicamente, el término "forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida" se refiere a dicha forma de dosificación en forma intacta, es decir, antes de cualquier adulteración. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada puede ser por ejemplo, un comprimido que comprende la formulación matricial de liberación prolongada o una cápsula que comprende la formulación matricial de liberación prolongada en forma de multiparticulados. La "forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada" puede comprender una parte del agente activo en forma de liberación prolongada y otra parte del agente activo en forma de liberación inmediata, por ejemplo, como una capa de liberación inmediata

20

25

30

del agente activo rodeado de la forma de dosificación o un componente de liberación inmediata incluido dentro de la forma de dosificación.

[0027] El término "formulación matricial de liberación prolongada" se define para propósitos de la presente invención como una forma sólida formada de una composición que comprende al menos un agente activo y al menos una característica de liberación prolongada como un material matricial de liberación prolongada como por ejemplo poli(ϵ -caprolactona). La composición puede comprender opcionalmente más de estos dos compuestos a saber, otros agentes activos y retardantes adicionales y/u otros materiales, incluyendo pero no limitándose a óxidos de polietileno de alto peso molecular y otros adyuvantes y aditivos convencionales en el arte.

[0028] El término "poli(ϵ -caprolactona) " puede para propósitos de la invención ser abreviado por PCL. El peso molecular de "poli(ϵ -caprolactona)" para propósitos de la presente invención se refiere al número del peso molecular promedio. Se considera que la poli(ϵ -caprolactona) tiene un número aproximado de peso molecular promedio de 10.000 cuando la viscosidad es 400-1000 MPA a 25 grados Celsius. Se considera que la poli(ϵ -caprolactona) tiene un número aproximado de peso molecular promedio de 37.000 cuando el índice de flujo de fusión es 40g/10 minutos a 160 grados Celsius y 2,16kg. Se considera que la poli(ϵ -caprolactona) tiene un número aproximado de peso molecular promedio de 42.500 cuando el índice de flujo de fusión es 1,8 G/10 minutos a 80°C y 44 psi. Se considera que la poli(ϵ -caprolactona) tiene un número aproximado de peso molecular promedio de 80.000 cuando el índice de flujo de fusión es 1,0 G/10 minutos a 80 grados Celsius y 44 psi.

[0029] El término "óxido de polietileno" puede, para propósitos de la invención, ser abreviado por PEO. Preferentemente, tiene un peso molecular de al menos 25.000, medido como es convencional en el arte y con mayor preferencia, tiene un peso molecular de al menos 100.000. Las composiciones con un peso molecular menor son generalmente referidos como polietilenglicoles. WO2008/023261, la cual se incorpora en la presente por referencia, describe formas de dosificación farmacéutica preparadas con PEO.

[0030] El término “óxido de polietileno de alto peso molecular” se define para propósitos de la presente invención con un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000. Para propósitos de esta invención el peso molecular aproximado se basa en mediciones reológicas. Se considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 1.000.000 cuando un 2% (en peso) de la solución acuosa de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, husillo N° 1, a 10 rpm, a 25°C muestra un rango de viscosidad de 400 a 800 mPa s (cP). Se considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 2.000.000 cuando un 2% (en peso) de la solución acuosa de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, husillo N° 3, a 10 rpm, a 25°C muestra un rango de viscosidad de 2000 a 4000 mPa s (cP). Se considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 4.000.000 cuando un 1% (en peso) de la solución acuosa de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, husillo N° 2, a 2 rpm, a 25°C muestra un rango de viscosidad de 1650 a 5500 mPa s (cP). Se considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 5.000.000 cuando un 1% (en peso) de la solución acuosa de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, husillo N° 2, a 2 rpm, a 25°C muestra un rango de viscosidad de 5500 a 7500 mPa s (cP). Se considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 7.000.000 cuando un 1% (en peso) de la solución acuosa de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, husillo N° 2, a 2 rpm, a 25°C muestra un rango de viscosidad de 7500 a 10.000 mPa s (cP). Se considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 8.000.000 cuando un 1% (en peso) de la solución acuosa de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, husillo N° 2, a 2 rpm, a 25°C muestra un rango de viscosidad de 10.000 a 15.000 mPa s (cP). En relación a los óxidos de polietileno de menor peso molecular; se considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 100.000 cuando un 5% (en peso) de la solución acuosa de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVT, husillo N° 1, a 50 rpm, a 25°C muestra un rango de viscosidad de 30 a 50 mPa s (cP) y se considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 900.000 cuando 5% (en peso) de la solución acuosa de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, husillo No. 2, a 2 rpm, a 25°C muestra un rango de viscosidad de 8800 hasta 17.600 mPa s (cP).

[0031] El término "óxido de polietileno de bajo peso molecular" se define para propósitos de la presente invención, en base a las mediciones reológicas descritas anteriormente, con un peso molecular aproximado menor que alrededor de 1.000.000.

5 [0032] El término "formado por fusión" se define para el propósito de la invención para referirse a un proceso donde una masa al menos parcialmente fundida es formada y configurada. Lo anterior incluye sin limitarse a formado por extrusión, formado por moldeado y formado por moldeado por inyección.

10 [0033] El término "extrusión" se define para propósitos de la presente invención con referencia a un proceso mediante el cual el material es mezclado y al menos parcialmente fundido luego forzado a través de un dado bajo condiciones controladas.

[0034] El término "moldeado" se define para propósitos de la presente invención
15 con referencia a un proceso mediante el cual el material fundido se vierte en un molde con una forma deseada o en una superficie.

[0035] El término "moldeado por inyección" se define para propósitos de la presente invención con referencia a un proceso mediante el cual el material fundido se inyecta
20 bajo presión en un molde.

[0036] El término "compresión directa" se define para propósitos de la presente invención con referencia a un proceso de elaboración de comprimidos donde el comprimido o cualquier otra forma de dosificación comprimida se elabora mediante un
25 proceso que comprende los pasos de mezclar en seco los compuestos y comprimir la mezcla seca para formar la forma de dosificación, por ejemplo, al usar una mezcla por difusión y/o proceso de mezcla por convección (por ejemplo, Pautas para la Industria, SUPAC-IR/MR: Formas de Dosificación de Liberación Modificada Oral Sólidas y Liberación Inmediata, Adenda del Equipo de Elaboración).

30 [0037] Para propósitos de ciertas modalidades de la presente invención, las formas de dosificación se consideran "resistentes a la molienda" cuando la respectiva forma de dosificación proporciona luego de molerla una tasa de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a

37° C, caracterizado porque la cantidad porcentual del activo liberado a 1 hora de la disolución no se desvía más de alrededor de 20 puntos porcentuales desde la correspondiente tasa de disolución in-vitro medida en un Aparato 1 USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37° C sin moler.

5

[0038] Para propósitos de ciertas modalidades de la presente invención, las formas de dosificación se consideran "resistentes a la trituración" cuando la respectiva forma de dosificación proporciona luego de triturarla una tasa de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37° C, caracterizado porque la cantidad porcentual del activo liberado a 1 hora de la disolución no se desvía más de alrededor de 20 puntos porcentuales desde la correspondiente tasa de disolución in-vitro medida en un Aparato 1 USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37° C sin triturar.

[0039] Para propósitos de ciertas modalidades de la presente invención, las formas de dosificación se consideran "resistentes a la extracción por alcohol" cuando la respectiva forma de dosificación proporciona una tasa de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado que comprende etanol 40% a 37° C, caracterizado porque la cantidad porcentual del activo liberado a 1 hora de la disolución no se desvía más de alrededor de 20 puntos porcentuales desde la correspondiente tasa de disolución in-vitro medida en una Aparato 1 USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37° C sin etanol.

[0040] Para propósitos de ciertas modalidades de la presente invención, las formas de dosificación se consideran "resistentes a la molienda y a la extracción por alcohol" cuando la respectiva forma de dosificación luego de molerla proporciona una tasa de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado que comprende etanol 40% a 37° C, caracterizado porque la cantidad porcentual del activo liberado a 1 hora de la disolución no se desvía más de alrededor de 20 puntos porcentuales desde la correspondiente tasa de disolución in-vitro medida en una Aparato 1 USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37° C sin etanol y sin molerla.

[0041] Para propósitos de ciertas modalidades de la presente invención, las formas de dosificación se consideran "resistentes a la trituración y a la extracción por alcohol" cuando la respectiva forma de dosificación luego de triturarla proporciona una tasa de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado que comprende etanol 40% a 37° C, caracterizado porque la cantidad porcentual del activo liberado a 1 hora de la disolución no se desvía más de alrededor de 20 puntos porcentuales desde la correspondiente tasa de disolución in-vitro medida en una Aparato 1 USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37° C sin etanol y sin triturarla.

10

[0042] El término "molienda" se refiere al siguiente procedimiento

Número de dosis: 2

Duración de la Molienda: 15 segundos

Máquina Moledora IKA A11 Basic Impact Mill

15 Cámara de la Moledora Acero inoxidable

Volumen de la Cámara: 80 ml

Hoja: Acero inoxidable

Batidor: Acero inoxidable.4034

Eje del Rotor: Acero inoxidable 1.4571

20 Velocidad del Motor, punto muerto: 28000 revoluciones/minuto

Velocidad del Motor, bajo carga: 25000 revoluciones/minuto

Velocidad Circunferencial, punto muerto: 76 m/s

Velocidad Circunferencial, bajo carga: 53 m/s

Potencia de entrada nominal del motor: 160 W

25 Potencia de salida nominal del motor: 100 W

Sólo para propósitos de demostración e irrelevante para la definición de resistencia a la molienda, la molienda puede realizarse además en un molinillo de café. Para propósitos de demostración la Figura 14-3 muestra los multiparticulados de la presente invención y un comprimido de comparación después de molerlo en un molinillo de café.

30

[0043] El término "trituration" se refiere al siguiente procedimiento

Equipo: Mortero y Pistilo de Vidrio de 8 oz

Número de dosis: 2

Duración de la trituración: 20 rotaciones

[0044] El término "Fluido Gástrico Simulado" (SGF) se refiere al Fluido Gástrico Simulado sin enzimas y ya sea sin lauril sulfato de sodio (SLS), con lauril sulfato de sodio 0,5% o lauril sulfato de sodio 0,1%. El término "Fluido Gástrico Simulado con Etanol 40%" se refiere a SGF con Etanol 40% y sin enzimas y sin lauril sulfato de sodio.

[0045] Para el propósito de la presente invención, el término "agente activo" se define como una sustancia farmacéuticamente activa que incluye sin limitación analgésicos opioides.

[0046] Para propósitos de la presente invención, el término "analgésico opioide" incluye compuestos por sí solos y combinaciones de compuestos seleccionados del grupo de opioides y que proporcionan un efecto analgésico como una agonista opioide por sí solo o una combinación de agonistas opioides, una mezcla de agonista-antagonista opioide por sí sola o una combinación de agonista-antagonistas mezclados, o un agonista opioide parcial por sí solo o una combinación de agonistas opioides parciales y combinaciones de agonistas opioides, antagonistas-agonistas opioides mezclados, estereoisómeros, éter o éster, sales, hidratos y solvatos de los mismos, composiciones de cualquiera de los anteriores y similares.

[0047] La presente invención divulgada en la presente está destinada específicamente a abarcar el uso de los analgésicos opioides en forma de cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0048] Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales ácidas inorgánicas como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato y similares, sales ácidas orgánicas como formato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato y similares; sulfonatos como metansulfonato, benzensulfonato, p-toluensulfonato, y similares; sales de aminoácidos como arginato, asparginato, glutamato y similares, y sales metálicas como sal sódica, sal de potasio, sal de cesio y similares; metales alcalinos térreos como sal cálcica, sal de magnesio y similares; sales de aminas orgánicas como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitclohexilamina, N,N'-sal de dibenciletilenediamina y similares.

[0049] Los opioides usados de acuerdo con la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden dar origen a enantiómeros, diastereómeros u otras formas estereoisoméricas. La presente invención está destinada además a abarcar el uso de todas dichas posibles formas así como sus formas racémicas y resueltas y composiciones de las mismas. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen enlaces dobles olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, se pretender incluir ambos isómeros geométricos E y Z. De igual manera, todos los tautómeros están destinados a estar abarcados por la presente invención.

[0050] Según se usa en la presente, el término “estereoisómeros” es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren solamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares entre sí (diastereómeros).

[0051] El término “centro quiral” se refiere a un átomo de carbono al cual están adheridos cuatro grupos diferentes.

[0052] El término “enantiómero” o “enantiomérico” se refiere a una molécula que no se puede superponer en su imagen especular y por lo tanto ópticamente activa donde el enantiómero rota el plano de luz polarizada en una dirección y su imagen especular rota el plano de luz polarizada en la dirección opuesta.

[0053] El término “racémico” se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y la cual es ópticamente inactiva.

[0054] El término “resolución” se refiere a la separación o concentración o agotamiento de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.

[0055] Los agonistas opioides útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a; alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetol butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptazina,

etilmeltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, dihidroetorfina, fentanil y derivados, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbupheno, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papavereto, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos de los mismos, mezclas de cualquiera de los anteriores y similares.

10

[0056] Los antagonistas opioides útiles en combinación con agonistas opioides según se describió anteriormente son por ejemplo, naloxona, naltrexona y nalmefeno o sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, mezclas de cualquiera de los anteriores y similares.

15

[0057] En ciertas modalidades por ejemplo, se usa una combinación de oxicodona HCl y naloxona HCl en una relación de alrededor de 2:1. Ejemplos para relaciones de oxicodona HCl : naloxona HCl son 5: 2.5, 10:5, 20:10, 30:15, 40:20, 60:30, 80:40, 100:50 y 120:60.

20

[0058] En ciertas modalidades, el analgésico opioide se selecciona del grupo de codeína, morfina, oxicodona, hidrocodona, hidromorfona, u oximorfona o sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, mezclas de cualquiera de los anteriores y similares.

25

[0059] En ciertas modalidades, el analgésico opioide es oxicodona, hidromorfona u oximorfona o una sal de los mismos como por ejemplo, clorhidrato. La forma de dosificación comprende desde alrededor de 5 mg hasta alrededor de 500 mg de clorhidrato oxicodona, desde alrededor de 1 mg hasta alrededor de 100 mg de clorhidrato de hidromorfona o desde alrededor de 5 mg hasta alrededor de 500 mg clorhidrato de oximorfona. Si se usan otras sales, derivados o formas, se pueden usar cantidades equimolares de cualquier otra sal o derivado o forma farmacéuticamente aceptable que incluyen pero no se limitan a hidratos y solvatos o la base libre. La forma de dosificación pueden comprender por ejemplo 5 mg; 7,5 mg; 10 mg; 15 mg; 20 mg; 30

mg; 40 mg; 45 mg; 50 mg; 60 mg o 80 mg; 90 mg; 100 mg; 120 mg o 160 mg de clorhidrato de oxicodona o cantidades equimolares de cualquier otra sal, derivado o forma farmacéuticamente aceptable que incluyen pero no se limitan a hidratos y solvatos o de la base libre. La forma de dosificación pueden comprender por ejemplo 5 mg; 7,5 mg; 10 mg; 15 mg; 20 mg; 30 mg; 40 mg; 45 mg; 50 mg; 60 mg o 80 mg; 90 mg; 100 mg; 120 mg o 160 mg de clorhidrato de oximorfona o cantidades equimolares de cualquier otra sal, derivado o forma farmacéuticamente aceptable que incluyen pero no se limitan a hidratos y solvatos o de la base libre. La forma de dosificación puede comprender por ejemplo 2 mg; 4 mg; 5 mg; 8 mg; 12 mg; 15 mg; 16 mg; 24 mg; 25 mg; 32 mg; 48 mg; 50 mg; 64 mg o 75 mg de clorhidrato de hidromorfona o cantidades equimolares de cualquier otra sal, derivado o forma farmacéuticamente aceptable que incluyen pero no se limitan a hidratos y solvatos o de la base libre.

[0060] WO 2005/097801 A1, US 7,129,248 B2 y US 2006/0173029 A1, las cuales están incorporadas en su totalidad por referencia, describen un proceso para preparar clorhidrato de oxicodona que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona menor que alrededor de 25 ppm, preferentemente menor que alrededor de 15 ppm, menor que alrededor de 10 ppm, o menor que alrededor de 5 ppm, con mayor preferencia menor que alrededor de 2 ppm, menor que alrededor de 1 ppm, menor que alrededor de 0,5 ppm o menor que alrededor de 0,25 ppm.

[0061] El término “ppm” según se usa en la presente, significa “partes por millón”. En relación a la 14-hidroxicodeinona, “ppm” significa partes por millón de 14-hidroxicodeinona en un producto de muestra en particular. El nivel de 14-hidroxicodeinona puede ser determinado por cualquier método conocido en el arte, preferentemente por el análisis HPLC usando la detección UV.

[0062] En ciertas modalidades de la presente invención, donde el agente activo es clorhidrato de oxicodona, se usa el clorhidrato de oxicodona que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona menor que alrededor de 25 ppm, preferentemente menor que alrededor de 15 ppm, menor que alrededor de 10 ppm, o menor que alrededor de 5 ppm, con mayor preferencia menor que alrededor de 2 ppm, menor que alrededor de 1 ppm, menor que alrededor de 0,5 ppm o menor que alrededor de 0,25 ppm.

[0063] En ciertas otras modalidades, otros agentes terapéuticamente activos pueden usarse de acuerdo con la presente invención, ya sea en combinación con opioides o en lugar de opioides. Ejemplos de dichos agentes terapéuticamente activos incluyen antihistamínicos (por ejemplo, dimenhidrinato, difenhidramina, clorfeniramina y
 5 dexclorfeniramina maleato), agentes antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, naproxeno, diclofenaco, indometacina, ibuprofeno, sulindaco, inhibidores Cox-2) y acetaminofen, antieméticos (e.g., metoclopramida, metilnaltrexona), antiepilépticos (por ejemplo, fenitoína, meprobamato y nitrazepam), vasodilatadores (por ejemplo, nifedipina, papaverina, diltiazem y nicardipina), agentes antitusivos y expectorantes (fosfatos de
 10 codeína), antiasmáticos (por ejemplo, teofilina), antiácidos, antiespasmódicos (por ejemplo, atropina, escopolamina), antidiabéticos (por ejemplo, insulina), diuréticos (por ejemplo, ácido etacrínico, bendroflutiazida), antihipotensivos (por ejemplo, propranolol, clonidina), antihipertensivos (por ejemplo, clonidina, metildopa), broncodilatadores (por ejemplo, albuterol), esteroides (por ejemplo, hidrocortisona, triamcinolona, prednisona),
 15 antibióticos (por ejemplo, tetraciclina), antihemorroidales, hipnóticos, psicotrópicos, antidiarréicos, mucolíticos, sedantes, descongestionantes (por ejemplo, pseudoefedrina), laxantes, vitaminas, estimulantes (incluyendo sus inhibidores del apetito como fenilpropanolamina) y cannabinoides, así como sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20

[0064] En ciertas modalidades, la invención está dirigida al uso de inhibidores Cox-2 como agentes activos, en combinación con analgésicos opioides o en lugar de analgésicos opioides, por ejemplo, el uso de inhibidores Cox-2 como meloxicam (4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido),
 25 según se divulga en U.S. Serie N° 10/056,347 y 11/825,938, la cuales están incorporadas en su totalidad por referencia, nabumetona (4-(6-metoxi-2-naftil)-2-butanona), según se divulga en U.S. Serie N° 10/056,348, la cual está incorporada en la presente por referencia, celecoxib (4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzenesulfonamida), según se divulga en U.S. Serie N° 11/698,394, la cual se
 30 incorpora en la presente por referencia, nimesulida (N-(4-Nitro-2-fenoxifenil)metansulfonamida), según se divulga en U.S. Serie N° 10/057,630, la cual está incorporada en la presente por referencia y N-[3-(formilamina)-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-7-il] metansulfonamida (T-614), según se divulgó en U.S. Serie N° 10/057,632, la cual está incorporada en la presente por referencia.

[0065] La presente invención está dirigida además a las formas de dosificación que utilizan agentes activos como por ejemplo, benzodiazepinas, barbitúricos o estimulantes como anfetaminas. Estos pueden combinarse con los respectivos antagonistas.

5

[0066] El término “benzodiazepinas” se refiere a benzodiazepinas y drogas que son derivados de benzodiazepina las cuales son capaces de deprimir el sistema nervioso central. Las benzodiazepinas incluyen, pero no se limitan a, alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, ketazolam, lorazepam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam, metilfenidato así como sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Los antagonistas de benzodiazepinas que pueden usarse en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, flumazenil así como sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

15

[0067] Los barbitúricos se refieren a drogas sedantes-hipnóticas derivadas del ácido barbitúrico (2, 4, 6-trioxohexahidropirimidina). Los barbitúricos incluyen, pero no se limitan a, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, metohexital, mefobarbital, metarbital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital así como sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Los antagonistas de barbitúricos que pueden usarse en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, anfetaminas así como sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

20

[0068] Los estimulantes se refieren a drogas que estimulan el sistema nervioso central. Los estimulantes incluyen, pero no se limitan a, estimulantes como anfetaminas, como anfetamina, complejo resina dextroanfetamina, dextroanfetamina, metanfetamina, metilfenidato así como sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Los antagonistas de estimulantes que pueden usarse en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, benzodiazepinas así como sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables según se describen en la presente.

25

30

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0069] Fig. 1 a 14-1 representa los perfiles de disolución de los respectivos Ejemplos 1 a 14 según se describe a continuación.

5 [0070] Fig. 14-2 representa los multiparticulados intactos (a) molidos (b) y triturados (c) del Ejemplo 14

10 [0071] Fig. 14-3 representa los multiparticulados del Ejemplo 14 después de molerlos en un molinillo de café (a) y un comprimido de comparación después de molerlo en un molinillo de café (b).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

15 [0072] De acuerdo con ciertas modalidades, la invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada sólida que comprende una formulación matricial de liberación prolongada de multiparticulados formados por fusión que comprende al menos una poli(ϵ -caprolactona) y al menos un agente activo.

20 [0073] Los inventores han encontrado que la poli(ϵ -caprolactona) es un material polimérico adecuado para formar una formulación matricial de liberación prolongada que puede proporcionar una amplia variedad de perfiles de liberación cuando se usa en forma de multiparticulados formados por fusión. El formado por fusión de acuerdo a la invención puede lograrse mediante varios métodos, incluyendo la extrusión, moldeado y moldeado por inyección. Preferentemente, los multiparticulados tienen un diámetro en el rango de alrededor de 0,1 hasta alrededor de 3 mm.

25 [0074] Sin querer apegarse a ninguna teoría, se ha encontrado además que la poli(ϵ -caprolactona), debido a sus características poliméricas específicas, imparte a la formulación de liberación prolongada resistencia a la molienda y/o a la trituración en cuanto a que las multipartículas que comprenden poli(ϵ -caprolactona) no forman
30 durante la molienda y/o trituración partículas individuales más pequeñas, sin embargo, en el caso de la molienda tienden a fusionarse/fundirse entre sí formando una masa grumosa y en el caso de la trituración se podrían deformar. Lo anterior se muestra mediante las Figuras 14-2 y 14-3. Por lo tanto, se cree que la liberación del agente activo no cambia sustancialmente con la molienda o trituración. En algunos casos la

liberación incluso es ralentizada. Así, la forma de dosificación de liberación prolongada que comprende dichos multiparticulados se hace menos atractiva para el abuso.

[0075] De acuerdo con ciertas modalidades de la invención, se usa al menos una
5 poli(ϵ -caprolactona) con un número aproximado de peso molecular promedio de al
menos alrededor de 6.000. De acuerdo con ciertas modalidades de la invención, la al
menos una poli(ϵ -caprolactona) tiene un número aproximado de peso molecular
promedio de al menos alrededor de 10.000. De acuerdo con ciertas modalidades de la
invención, dicha al menos una poli(ϵ -caprolactona) tiene un número aproximado de peso
10 molecular promedio de al menos alrededor de 20.000. De acuerdo con ciertas
modalidades de la invención, dicha al menos una poli(ϵ -caprolactona) tiene un número
aproximado de peso molecular promedio de al menos alrededor de 25.000. De acuerdo
con ciertas modalidades de la invención, dicha al menos una poli(ϵ -caprolactona) tiene
un número aproximado de peso molecular promedio de al menos alrededor de 37.000.
15 De acuerdo con ciertas modalidades de la invención, dicha al menos una poli(ϵ -
caprolactona) tiene un número aproximado de peso molecular promedio de al menos
alrededor de 42.500. De acuerdo con ciertas modalidades de la invención, dicha al
menos una poli(ϵ -caprolactona) tiene un número aproximado de peso molecular
promedio de entre alrededor de al menos alrededor de 80.000. De acuerdo con ciertas
20 modalidades adicionales de la invención, dicha al menos una poli(ϵ -caprolactona) tiene
un número aproximado de peso molecular promedio de entre alrededor de 6.000 hasta
alrededor de 80.000 o entre alrededor de 10.000 y alrededor de 80.000, o entre alrededor
de 20.000 y alrededor de 80.000, o entre alrededor de 25.000 y alrededor de 80.000 o
entre alrededor de 37.000 y alrededor de 80.000 o entre alrededor de 42.500 y alrededor
25 de 80.000.

[0076] De acuerdo con ciertas modalidades de la invención, la formulación
matricial de liberación prolongada comprende al menos dos poli(ϵ -caprolactona) con un
número aproximado de peso molecular promedio de entre alrededor de 6.000 y alrededor
30 de 25.000 y entre alrededor de 37.000 y alrededor de 80.000, o entre alrededor de 10.000
y alrededor de 25.000 y entre alrededor de 37.000 y alrededor de 80.000, o entre
alrededor de 10.000 y alrededor de 25.000 y entre alrededor 42.500 y alrededor de
80.000.

[0077] De acuerdo con ciertas modalidades de la invención en la formulación matricial de liberación prolongada, el contenido total de poli(ε-caprolactona) es al menos alrededor de 50 peso-%, o al menos alrededor de 60 peso-%, o al menos alrededor de 70 peso-%, o al menos alrededor de 80 peso-%, o al menos alrededor de 90 peso-%, o entre alrededor de 50 y alrededor de 90 peso-%, o entre alrededor de 60 y alrededor de 90 peso-%, o entre alrededor de 70 y alrededor de 90 peso-%, o entre alrededor de 80 y alrededor de 90 peso-% de la formulación matricial de liberación prolongada.

10 [0078] De acuerdo con ciertas modalidades de la invención de la formulación matricial de liberación prolongada comprende al menos una poli(ε-caprolactona) con un número aproximado de peso molecular promedio entre alrededor de 37.000 y alrededor de 80.000, la cual está presente en una cantidad entre alrededor de 50 y alrededor de 90 peso-% de la formulación matricial de liberación prolongada.

15 [0079] De acuerdo con ciertas modalidades de la invención, la formulación matricial de liberación prolongada comprende además al menos al menos un polietilenglicol que puede estar presente en una cantidad entre alrededor de 1 y alrededor de 20 o alrededor de 1 y alrededor de 15 peso-%.

20 [0080] De acuerdo con ciertas modalidades de la invención, la formulación matricial de liberación prolongada comprende además al menos al menos un óxido de polietileno de alto peso molecular con un peso molecular aproximado entre alrededor de 1.000.000 y alrededor de 10.000.000, en base a mediciones reológicas. El hallazgo de los inventores es que la combinación de poli(ε-caprolactona) y óxido de polietileno de alto peso molecular proporciona una resistencia a la molienda y/o trituración en combinación con una resistencia a la extracción por alcohol, haciendo así que la forma de dosificación sea menos atractiva para el uso ilícito y haciendo la forma de dosificación más segura cuando se usa en combinación con alcohol. El óxido de polietileno de alto peso molecular puede estar presente en una cantidad entre alrededor de 5 y alrededor de 35 peso-%.

[0081] De acuerdo con ciertas modalidades de la invención, el óxido de polietileno de alto peso molecular usado ha sido tamizado a través de un tamiz con un tamaño de

15/100 del diámetro promedio de la formulación de liberación prolongada de multiparticulados formados por fusión. De acuerdo con ciertas modalidades, el óxido de polietileno de alto peso molecular usado ha sido tamizado con un tamiz 100 US mesh.

5 **[0082]** De acuerdo con ciertas modalidades de la invención, la formulación matricial de liberación prolongada comprende además al menos un poloxámero. Las formulaciones matriciales de liberación prolongada pueden comprender además otros ingredientes/excipientes convenciones en el arte.

10 **[0083]** De acuerdo con ciertas modalidades de la invención, el agente activo es un analgésico opioide, en particular seleccionado del grupo de alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol,

15 dimetiltiambuteno, dioxafetol butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, dihidroetorfina, fentanil y derivados, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol,

20 normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papavereto, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, mezclas de cualquiera de los anteriores. De acuerdo con ciertas modalidades

25 preferidas de la invención, el analgésico opioide se selecciona del grupo de codeína, morfina, oxicodona, hidrocodona, hidromorfona, u oximorfona o sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, mezclas de cualquiera de los anteriores.

30 **[0084]** De acuerdo con ciertas modalidades de la invención, el analgésico opioide es clorhidrato de oxicodona y la forma de dosificación comprende desde alrededor de 5 mg hasta alrededor de 500 mg de clorhidrato de oxicodona o en particular comprende 5 mg; 7,5 mg; 10 mg; 15 mg; 20 mg; 30 mg; 40 mg; 45 mg; 50 mg; 60 mg; o 80 mg; 90 mg; 100 mg; 120 mg o 160 mg de clorhidrato de oxicodona. De acuerdo con ciertas dichas

modalidades, el clorhidrato de oxycodona tiene un nivel de 14-hidroxicodona menor que alrededor de 25 ppm, preferentemente menor que alrededor de 15 ppm, menor que alrededor de 10 ppm, o menor que alrededor de 5 ppm, o incluso menor que alrededor de 1 ppm.

5

[0085] De acuerdo con ciertas modalidades de la invención, el analgésico opioide es clorhidrato de oximorfona y la forma de dosificación comprende desde alrededor de 1 mg hasta alrededor de 500 mg de clorhidrato de oximorfona, en particular 5 mg; 7,5 mg; 10 mg; 15 mg; 20 mg; 30 mg; 40 mg; 45 mg; 50mg; 60 mg; o 80 mg; 90 mg; 100 mg; 120 mg o 160 mg de clorhidrato de oximorfona.

10

[0086] De acuerdo con ciertas modalidades de la invención, el analgésico opioide es clorhidrato de hidromorfona y la forma de dosificación comprende desde alrededor de 1 mg hasta alrededor de 100 mg de clorhidrato de hidromorfona, en particular 2 mg; 4 mg; 5 mg; 8 mg; 12 mg; 15 mg; 16 mg; 24 mg; 25 mg; 32 mg; o 48 mg; 50 mg; 64 mg o 75 mg de clorhidrato de hidromorfona.

15

[0087] De acuerdo con ciertas modalidades de la invención, la forma de dosificación contiene un agente activo en forma de liberación inmediata, donde el mismo agente activo o diferentes agentes activos están en forma de liberación prolongada o liberación inmediata.

20

[0088] De acuerdo con ciertas modalidades de la invención, la forma de dosificación proporciona tasas de liberación del agente activo in-vitro cuando se mide por el Método USP Canasta a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37 °C, entre alrededor de 12,5 % y alrededor de 55 % (en peso) del agente activo liberado después de 1 hora, entre alrededor 25 % y alrededor de 65 % (en peso) del agente activo liberado después de 2 horas, entre alrededor de 45 % y alrededor de 85 % (en peso) del agente activo liberado después de 4 horas y entre alrededor de 55 % y alrededor de 95 % (en peso) del agente activo liberado después de 6 horas.

25

30

[0089] De acuerdo con ciertas modalidades de la invención, la forma de dosificación proporciona tasas de liberación del agente activo in-vitro cuando se mide por el Método USP Canasta a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37 °C, entre alrededor

de 10 % y alrededor de 30% (en peso) del agente activo liberado después de 2 horas, alrededor de 40 % y alrededor de 75 % (en peso) del agente activo liberado después de 8 horas y no menor que alrededor de 80% (en peso) del agente activo liberado después de 22.

5

[0090] De acuerdo con ciertas modalidades de la invención, la forma de dosificación proporciona una tasa de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado que comprende etanol 40% a 37° C, caracterizado porque la cantidad porcentual del activo liberado a 1 hora de la disolución no se desvía más de alrededor de 20 puntos porcentuales o no más de alrededor de 10 puntos porcentuales desde la correspondiente tasa de disolución in-vitro medida en una Aparato 1 USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37° C sin etanol.

15

[0091] De acuerdo con ciertas modalidades de la invención, la forma de dosificación proporciona después de molerla una tasa de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37° C, caracterizado porque la cantidad porcentual del agente activo liberado a 1 hora de la disolución aumenta no más de alrededor de 20 puntos porcentuales o no más de 10 punto porcentuales o incluso disminuye cuando se compara con la correspondiente tasa de disolución in-vitro medida en una Aparato 1 USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37° C sin molerla.

20

[0092] De acuerdo con ciertas modalidades de la invención, la forma de dosificación proporciona después de triturarla una tasa de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37° C, caracterizado porque la cantidad porcentual del agente activo liberado a 1 hora de la disolución aumenta no más de alrededor de 20 puntos porcentuales o más de alrededor de 10 puntos porcentuales o incluso disminuye cuando se compara con la correspondiente tasa de disolución in-vitro medida en una Aparato 1 USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37° C sin trituración.

25

30

[0093] De acuerdo con ciertas modalidades de la invención, la forma de dosificación después de molerla proporciona una tasa de disolución in-vitro, cuando se mide en un

Aparato 1 USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado que comprende etanol 40% a 37° C, caracterizado porque la cantidad porcentual del activo liberado a 1 hora de la disolución no se desvía más de alrededor de 20 puntos porcentuales o no más de alrededor de 10 puntos porcentuales desde la correspondiente tasa de disolución in-vitro medida en una Aparato 1 USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin etanol a 37° C sin moler.

[0094] De acuerdo con ciertas modalidades de la invención, la forma de dosificación después de la trituración proporciona una tasa de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado que comprende etanol 40% a 37° C, caracterizado porque la cantidad porcentual del agente activo liberado a 1 hora de la disolución no se desvía más de alrededor de 20 puntos porcentuales o no más de alrededor de 10 puntos porcentuales desde la correspondiente tasa de disolución in-vitro medida en una Aparato 1 USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin etanol a 37° C sin trituración.

[0095] De acuerdo con ciertas dichas modalidades de la invención según se describe en los párrafos [0086] a [0092] anteriores, el agente activo es clorhidrato de oxicodona, clorhidrato de hidromorfona o clorhidrato de oximorfona.

[0096] De acuerdo con un cierto aspecto de la invención, las formas de dosificación según se describen en la presente se usan en un método para tratar el dolor en un paciente con necesidad de las mismas, donde la forma de dosificación comprende un analgésico opioide y el uso de dicha forma de dosificación para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor.

[0097] De acuerdo con cierto aspecto de la invención, se usa poli(ε-caprolactona) como un material formador de matriz en la elaboración de una forma de dosificación de liberación prolongada oral sólida que comprende un agente activo seleccionado de de opioides para impartir a la forma de dosificación de liberación prolongada oral sólida resistencia a la molienda y/o trituración.

[0098] De acuerdo con cierto aspecto de la invención, se proporciona un proceso para preparar una forma de dosificación de liberación prolongada oral sólida que comprende los pasos de:

- 5 - Fundir y mezclar la poli(ε-caprolactona) y posibles ingredientes adicionales excepto el agente activo en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura alrededor de 90° - alrededor de 160°C) opcionalmente, por alrededor de 3 minutos para obtener una mezcla;
- 10 - Agregar el agente activo a la mezcla en la Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura alrededor de 90° - alrededor de 160°C) hasta que la mezcla parece homogénea para obtener una mezcla;
- 15 - Moldear el mezcla fundida presionando entre dos placas de acero inoxidable hasta un espesor opcionalmente de alrededor de 2 milímetros y enfriar a temperatura ambiente para obtener una lámina; y
- 15 - Peletizar la lamina cortando en pellets opcionalmente de alrededor de 2 mm de longitud y ancho.

De acuerdo con cierto aspecto de la invención, se proporciona un proceso para preparar una forma de dosificación de liberación prolongada oral sólida que comprende los pasos de:

- 20 - Tamizar el agente activo, poli(ε-caprolactona) y opcionalmente otros ingredientes a través de un tamiz número 20 US mesh;
- Mezclar los materiales tamizados opcionalmente por 10 minutos a temperatura ambiente;
- 25 - Extruir los materiales tamizados y mezclados en un extrusor de doble tornillo equipado con un dado y configurado en contrarotación con temperaturas de zona (barril) que variaron desde alrededor de 18°C hasta alrededor de 110°C para obtener hebras con un
- Extrusor de Doble Tornillo Leistritz – ZSE 27 (Contrarotación)
- Enfriador Neslab Modelo CFT-150
- 30 Alimentador Exacto de Polvo
- Transportador de 8 pies (2,4 mts) Dorner
- Temporizador Electrónico Grablab
- Enfriar las hebras a temperatura ambiente;
- Peletizar las hebras enfriadas en pellets.

En dicho proceso, el óxido de polietileno puede ser tamizado a través de un tamiz N° 100 US mesh

[0099] De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, la forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida se puede obtener mediante un proceso según se describe anteriormente.

EJEMPLOS

[00100] La presente invención se describirá ahora con mayor detalle con referencia a los ejemplos adjuntos. Sin embargo, se debería entender que la siguiente descripción sólo es ilustrativa y en ninguna forma se debería tomar como una restricción de la invención.

EJEMPLO 1

La composición de los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) se resume en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Ingrediente (Nombre Comercial)	Cant./unidad (mg)	Cant./lote (g)
Naltrexona HCl	12,0	2,4
Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 42500	61,0	12,2
Hidroxitolueno Butilado	1,0	0,2
Total	74,0	14,8

Los pasos de procesamiento para elaborar los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) son los siguientes:

1. Molienda: El hidroxitolueno butilado (BHT) fue molido con un mortero y pistilo.

2. Fusión y Mezcla: La poli(ϵ -caprolactona) (PCL) y BHT molido fueron fundidos y mezclados en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura 90° - 160°C) por aproximadamente 3 minutos.
3. Fusión y Mezcla: La Naltrexona HCl se agregó lentamente al PCL/BHT y se
5 mezcló en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura 90° - 160°C) por aproximadamente 3 minutos.
4. Moldeado: La mezcla fundida de droga/polímero fue prensada entre dos placas de acero inoxidable hasta un espesor de aproximadamente 2 milímetros.
5. Enfriado: La mezcla droga/polímero fue enfriada a temperatura ambiente.
- 10 6. Peletizado: La lámina de droga/polímero fue cortada en pellets de alrededor de 2 mm de longitud y ancho.

Método de Disolución

- 15 1. Aparato- USP Tipo I (Canastas), 100 rpm a 37°C.
2. Tiempo de muestreo – cada minuto hasta los 1440 minutos.
3. Medio - 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con Lauril Sulfato de Sodio 0,1% o 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con etanol 40%.
4. Método Analítico – Análisis UV, Espectrofotómetro UV/Vis configurado con
20 flujo a través de celdas (longitud de onda 230 nm). Bomba peristáltica (tasa de flujo aprox. 5ml/min).
5. Equipo
Espectrofotómetro Perkin-Elmer Lambda 20 UV/Vis (Tubería múltiple con
25 celda intercambiadora de 8 posiciones y disolución con mangueras/conectores)
Bomba Peristáltica Gilson Minipulsos 3
Celdas de Flujo de Cuarzo de 10 mm Hellma
Software Perkin-Elmer UV WinLab/Microsoft Window 95 y Excel
Computador Hewlett-Packard Pavilion Modelo 8240
30 Baño de Disolución Van Kel VK 7010 (Equipado con Canastas)
Calentador/Circulador Van Kel VK 750D
Sonicador Branson 8510

Los resultados de disolución para los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) se resumen en la Figura 1 y Tabla 1a.

Tabla 1a

5

	Resultado de Disolución										
Medio de Disolución	% de Naltrexona HCl promedio Liberado (n=2)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
SGF /con SLS 0,1%	3	4	5	6	7	8	10	11	13	17	21
SGF con EtOH 40%	7	11	15	18	20	23	27	30	34	41	47

Procedimiento de Molienda

Equipo: IKA A11 Basic Impact Mill

Número de dosis: 2

- 10
- Duración de la Molienda: 15 segundos
- Cámara de la Moledora: Acero inoxidable
- Volumen de la Cámara: 80 ml
- Hoja: Batidor de acero inoxidable 1,4034
- Eje del Rotor: Acero inoxidable 1.4571
- 15
- Velocidad del Motor, punto muerto: 28000 revoluciones/minuto
- Velocidad del Motor, bajo carga: 25000 revoluciones/minuto
- Velocidad Circunferencial, punto muerto: 76 m/s
- Velocidad Circunferencial, bajo carga: 53 m/s
- Potencia de entrada nominal del motor: 160 W
- 20
- Potencia de salida nominal del motor: 100 W

Procedimiento de Trituración

Equipo: Mortero y Pistilo de Vidrio de 8 oz

Número de dosis: 2

- 25
- Duración de la trituración: 20 rotaciones

Los pellets de poli(ε-caprolactona) fueron difíciles de triturar y se fusionaron/fundieron durante la molienda.

EJEMPLO 2

La composición de los multiparticulados de poli(ϵ -caprolactona) se resume en la Tabla 2
5 a continuación.

Tabla 2

Ingrediente (Nombre Comercial)	Cant./unidad (mg)	Cant./lote (g)
Naltrexona HCl	12,0	1,2
Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 42500	48,4	4,84
Polietilenglicol 3350 (Carbowax PEG 3350)	10,1	1,01
Hidroxitolueno Butilado	1,8	0,18
Total	72,3	7,23

- Los pasos de procesamiento para elaborar los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) son los siguientes:
1. Molienda: El hidroxitolueno butilado (BHT) fue molido con un mortero y pistilo.
 2. Fusión y Mezcla: La poli(ε-caprolactona) (PCL) y BHT molido fueron fundidos y mezclados en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura 90° - 160°C) por aproximadamente 3 minutos.
 3. Fusión y Mezcla: El polietilenglicol (PEG 3350) fue fundido y mezclado con PCL/BHT en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura 90° - 160°C) por aproximadamente 3 minutos.
 4. Pesaje: La mezcla de polímero resultante se pesó para determinar la cantidad de PEG incorporado con pesas Mettler, Sartorius.
 5. Fusión y Mezcla: La mezcla de polímero fue fundida (rango de temperatura 90° - 160°C). La Naltrexona HCl se agregó lentamente a la mezcla de polímero fundido y se mezcló en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura 90° - 160°C) por aproximadamente 3 minutos.
 6. Moldeado: La mezcla fundida de droga/polímero fue prensada entre dos placas de acero inoxidable hasta un espesor de aproximadamente 2 milímetros.
 7. Enfriado: La mezcla droga/polímero fue enfriada a temperatura ambiente.
 8. Peletizado: La lámina de droga/polímero fue cortada en pellets de alrededor de 2 mm de longitud y ancho.

Método de Disolución

1. Aparato- USP Tipo I (Canastas), 100 rpm a 37°C.
2. Tiempo de muestreo – cada minuto hasta los 1440 minutos.
- 5 3. Medio - 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con Lauril Sulfato de Sodio 0,1% o 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con etanol 40%.
4. Método Analítico – Análisis UV, Espectrofotómetro UV/Vis configurado con flujo a través de celdas (longitud de onda 230 nm). Bomba peristáltica (tasa de flujo aprox. 5 ml/min).
- 10 5. Equipo
- Espectrofotómetro Perkin-Elmer Lambda 20 UV/Vis (Tubería múltiple con celda intercambiadora de 8 posiciones y disolución con mangueras/conectores)
- Bomba Peristáltica Gilson Minipulsos 3
- Celdas de Flujo de Cuarzo de 10 mm Hellma
- 15 Software Perkin-Elmer UV WinLab/Microsoft Window 95 y Excel
- Computador Hewlett-Packard Pavilion Modelo 8240
- Baño de Disolución Van Kel VK 7010 (Equipado con Canastas)
- Calentador/Circulador Van Kel VK 750D
- Sonicador Branson 8510

20

Los resultados de disolución para los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) se resumen en la Figura 2 y Tabla 2a.

25

Tabla 2a

	Resultado de Disolución										
Medio de Disolución	% de Naltrexona HCl promedio Liberado (n=1)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
SGF /con SLS 0,1%	17	26	34	41	47	53	63	72	80	94	97
SGF con EtOH 40%	28	43	54	63	69	75	82	87	89	92	94

Procedimiento de Molienda

Equipo: IKA A11 Basic Impact Mill

Número de dosis: 2

Duración de la Molienda: 15 segundos

5 Cámara de la Moledora: Acero inoxidable

Volumen de la Cámara: 80 ml

Hoja: Batidor de acero inoxidable 1,4034

Eje del Rotor: Acero inoxidable 1.4571

Velocidad del Motor, punto muerto: 28000 revoluciones/minuto

10 Velocidad del Motor, bajo carga: 25000 revoluciones/minuto

Velocidad Circunferencial, punto muerto: 76 m/s

Velocidad Circunferencial, bajo carga: 53 m/s

Potencia de entrada nominal del motor: 160 W

Potencia de salida nominal del motor: 100 W

15

Procedimiento de Trituración

Equipo: Mortero y Pistilo de Vidrio de 8 oz

Número de dosis: 2

Duración de la trituración: 20 rotaciones

20

Los pellets de poli(ε-caprolactona) fueron difíciles de triturar, sin embargo, no se fusionaron/fundieron durante la molienda.

EJEMPLO 3

25

La composición de los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) se resume en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3

30

Ingrediente (Nombre Comercial)	Cant./unidad (mg)	Cant./lote (g)
Naltrexona HCl	12,0	1,2
Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 42500	51,0	5,1

35
34

Óxido de Polietileno (Polyox WSR 301)	10,0	1,0
Hidroxitolueno Butilado	1,0	0,1
Total	74,0	7,4

Los pasos de procesamiento para elaborar los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) son los siguientes:

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
1. Molienda: El hidroxitolueno butilado (BHT) fue molido con un mortero y pistilo.
 2. Fusión y Mezcla: La poli(ε-caprolactona) (PCL) y BHT molido fueron fundidos y mezclados en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura 90° - 160°C) por aproximadamente 3 minutos.
 3. Fusión y Mezcla: El óxido de polietileno (PEO301) se agregó lentamente al vaso de precipitado que contenía el PCL/BHT fundido y se mezcló en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura 90° - 160°C) hasta que la mezcla pareció homogénea.
 4. Fusión y Mezcla: La Naltrexona HCl se agregó lentamente al PCL/PEO/BHT y se mezcló en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura 90° - 160°C) hasta que la mezcla pareció homogénea.
 5. Moldeado: La mezcla fundida de droga/polímero fue prensada entre dos placas de acero inoxidable hasta un espesor de aproximadamente 2 milímetros.
 6. Enfriado: La mezcla droga/polímero fue enfriada a temperatura ambiente.
 7. Peletizado: La lámina de droga/polímero fue cortada en pellets de alrededor de 2 mm de longitud y ancho.

Método de Disolución

- 25
- 30
1. Aparato- USP Tipo I (Canastas), 100 rpm a 37°C.
 2. Tiempo de muestreo – cada minuto hasta los 1440 minutos.
 3. Medio - 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con Lauril Sulfato de Sodio 0,1% o 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con etanol 40%.
 4. Método Analítico – Análisis UV, Espectrofotómetro UV/Vis configurado con flujo
 5. a través de celdas (longitud de onda 230 nm). Bomba peristáltica (tasa de flujo aprox. 5 ml/min).

6. Equipo
- Espectrofotómetro Perkin-Elmer Lambda 20 UV/Vis (Tubería múltiple con celda intercambiadora de 8 posiciones y disolución con mangueras/conectores)
- Bomba Peristáltica Gilson Minipulsos 3
- 5 Celdas de Flujo de Cuarzo de 10 mm Hellma
- Software Perkin-Elmer UV WinLab/Microsoft Window 95 y Excel
- Computador Hewlett-Packard Pavilion Modelo 8240
- Baño de Disolución Van Kel VK 7010 (Equipado con Canastas)
- Calentador/Circulador Van Kel VK 750D
- 10 Sonicador Branson 8510

Los resultados de disolución para los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) se resumen en la Figura 3 y Tabla 3a.

15

Tabla 3a

	Resultado de Disolución										
Medio de Disolución	% de Naltrexona HCl promedio Liberado (n=2)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
SGF /con SLS 0,1%	14	22	31	38	45	51	63	73	81	98	106
SGF con EtOH 40%	20	37	51	63	72	79	89	95	98	101	103

Procedimiento de Molienda

- Equipo: IKA A11 Basic Impact Mill
- 20 Número de dosis: 2
- Duración de la Molienda: 15 segundos
- Cámara de la Moledora: Acero inoxidable
- Volumen de la Cámara: 80 ml
- Hoja: Batidor de acero inoxidable 1,4034
- 25 Eje del Rotor: Acero inoxidable 1.4571
- Velocidad del Motor, punto muerto: 28000 revoluciones/minuto
- Velocidad del Motor, bajo carga: 25000 revoluciones/minuto
- Velocidad Circunferencial, punto muerto: 76 m/s

Velocidad Circunferencial, bajo carga: 53 m/s

Potencia de entrada nominal del motor: 160 W

Potencia de salida nominal del motor: 100 W

5 **Procedimiento de Trituración**

Equipo: Mortero y Pistilo de Vidrio de 8 oz

Número de dosis: 2

Duración de la trituración: 20 rotaciones

- 10 Los pellets de poli(ϵ -caprolactona) fueron difíciles de triturar y se fusionaron/fundieron durante la molienda.

EJEMPLO 4

- 15 La composición de multiparticulados de poli(ϵ -caprolactona) se resume en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4

Ingrediente (Nombre Comercial)	Cant./unidad (mg)	Cant./lote (g)
Naltrexona HCl	12,0	1,2
Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 42500	72,0	7,2
Óxido de Polietileno (Polyox WSR 301)	35,0	3,5
Hidroxitolueno Butilado	1,0	0,1
Total	120,0	12,0

- 5 Los pasos de procesamiento para elaborar los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) son los siguientes:
1. Molienda: El hidroxitolueno butilado (BHT) fue molido con un mortero y pistilo.
 2. Fusión y Mezcla: La poli(ε-caprolactona) (PCL) y BHT molido fueron fundidos y mezclados en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura 90° - 160°C) por aproximadamente 5 minutos.
 3. Fusión y Mezcla: El óxido de polietileno (PEO301) se agregó lentamente al vaso de precipitado que contenía el PCL/BHT fundido y se mezcló en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura 90° - 160°C) hasta que la mezcla pareció homogénea.
 4. Fusión y Mezcla: La Naltrexona HCl se agregó lentamente al PCL/PEO/BHT y se mezcló en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura 90° - 160°C) hasta que la mezcla pareció homogénea.
 5. Moldeado: La mezcla fundida de droga/polímero fue prensada entre dos placas de acero inoxidable hasta un espesor de aproximadamente 2 milímetros.
 6. Enfriado: La mezcla droga/polímero fue enfriada a temperatura ambiente.
 7. Peletizado: La lámina de droga/polímero fue cortada en pellets de alrededor de 2 mm de longitud y ancho.

Método de Disolución

1. Aparato- USP Tipo I (Canastas), 100 rpm a 37°C.

2. Tiempo de muestreo – cada minuto hasta los 720 minutos.
3. Medio - 900 ml de Fluido Gástrico Simulado, Fluido Gástrico Simulado con Lauril Sulfato de Sodio 1% o 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con etanol 40%.
- 5

4. Método Analítico – Análisis UV, Espectrofotómetro UV/Vis configurado con flujo

5. a través de celdas (longitud de onda 230 nm). Bomba peristáltica (tasa de flujo aprox. 5 ml/min).
- 10

6. Equipo

Espectrofotómetro Perkin-Elmer Lambda 20 UV/Vis (Tubería múltiple con celda intercambiadora de 8 posiciones y disolución con mangueras/conectores)

Bomba Peristáltica Gilson Minipulsos 3

Celdas de Flujo de Cuarzo de 10 mm Hellma
- 15

Software Perkin-Elmer UV WinLab/Microsoft Window 95 y Excel

Computador Hewlett-Packard Pavilion Modelo 8240

Baño de Disolución Van Kel VK 7010 (Equipado con Canastas)

Calentador/Circulador Van Kel VK 750D

Sonicador Branson 8510

20 Los resultados de disolución para los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) se resumen en la Figura 4 y Tabla 4a.

Tabla 4a

25

Medio de Disolución	Resultados de Disolución										
	% de Naltrexona HCl promedio Liberado (n=2)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
SGF	25	45	61	73	82	87	93	96	97	99	99
SGF /con SLS 0,1%	28	51	69	83	94	102	109	112	112	113	113
SGF con EtOH 40%	33	58	77	89	97	102	105	105	104	102	99
SGF con EtOH 40%	32	55	64	82	89	92	95	95	94	92	90

Repetido											
----------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Procedimiento de Molienda

Equipo: IKA A11 Basic Impact Mill

Número de dosis: 2

- 5
- Duración de la Molienda: 15 segundos
- Cámara de la Moledora: Acero inoxidable
- Volumen de la Cámara: 80 ml
- Hoja: Batidor de acero inoxidable 1,4034
- Eje del Rotor: Acero inoxidable 1,4571
- 10
- Velocidad del Motor, punto muerto: 28000 revoluciones/minuto
- Velocidad del Motor, bajo carga: 25000 revoluciones/minuto
- Velocidad Circunferencial, punto muerto: 76 m/s
- Velocidad Circunferencial, bajo carga: 53 m/s
- Potencia de entrada nominal del motor: 160 W
- 15
- Potencia de salida nominal del motor: 100 W

Procedimiento de Trituración

Equipo: Mortero y Pistilo de Vidrio de 8 oz

Número de dosis: 2

5 Duración de la trituración: 20 rotaciones

Los pellets de poli(ε-caprolactona) fueron difíciles de triturar, sin embargo, no se fusionaron/fundieron durante la molienda.

10

EJEMPLO 5

La composición de la formulación de multiparticulados de poli(ε-caprolactona) se resume en la Tabla 5.

15

Tabla 5

Ingrediente (Nombre Comercial)	Cant./unidad d (mg)	Cant./unidad d (%)	Cant./lote (g)
Naltrexona HCl	12,0	10,00	1,2
Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 42500	97,0	80,83	9,7
Poloxámero (Lutrol 68)	10,0	8,33	1,0
Hidroxitolueno Butilado	1,0	0,83	0,1
Total	120,0	100,0	12,0

Los pasos de procesamiento para elaborar los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) son los siguientes:

20

1. Molienda: El hidroxitolueno butilado (BHT) fue molido con un mortero y pistilo.
2. Fusión y Mezcla: La poli(ε-caprolactona) (PCL) y BHT molido fueron fundidos y mezclados en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura 90° - 160°C) por aproximadamente 5 minutos.

25

3. Fusión y Mezcla: El poloxámero (Lutrol 68) se agregó lentamente al vaso de precipitado que contenía el PCL/BHT fundido y se mezcló en una Placa Caliente

Thermodyne (rango de temperatura 90° - 160°C) hasta que la mezcla pareció homogénea.

- 4. Fusión y Mezcla: La Naltrexona HCl se agregó lentamente al PCL/Poloxámero/BHT y se mezcló en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura 90° - 160°C) hasta que la mezcla pareció homogénea.
- 5. Moldeado: La mezcla fundida de droga/polímero fue prensada entre dos placas de acero inoxidable hasta un espesor de aproximadamente 2 milímetros.
- 6. Enfriado: La mezcla droga/polímero fue enfriada a temperatura ambiente.
- 7. Peletizado: La lámina de droga/polímero fue cortada en pellets de alrededor de 2 mm de longitud y ancho.

Método de Disolución

- 1. Aparato- USP Tipo I (Canastas), 100 rpm a 37°C.
- 2. Tiempo de muestreo – cada minuto hasta los 1440 minutos.
- 3. Medio - 900 ml de Fluido Gástrico Simulado o 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con etanol 40%.
- 4. Método Analítico – Análisis UV, Espectrofotómetro UV/Vis configurado con flujo a través de celdas (longitud de onda 230 nm). Bomba peristáltica (tasa de flujo aprox. 5 ml/min).
- 5. Equipo
 - Espectrofotómetro Perkin-Elmer Lambda 20 UV/Vis (Tubería múltiple con celda intercambiadora de 8 posiciones y disolución con mangueras/conectores)
 - Bomba Peristáltica Gilson Minipulsos 3
 - Celdas de Flujo de Cuarzo de 10 mm Hellma
 - Software Perkin-Elmer UV WinLab/Microsoft Window 95 y Excel
 - Computador Hewlett-Packard Pavilion Modelo 8240
 - Baño de Disolución Van Kel VK 7010 (Equipado con Canastas)
 - Calentador/Circulador Van Kel VK 750D
 - Sonicador Branson 8510

Los resultados de disolución para los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) se resumen en la Figura 5 y Tabla 5a.

Tabla 5a

	Resultado de Disolución										
Medio de Disolución	% de Naltrexona HCl promedio Liberado (n=2)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
SGF	15	22	27	31	35	38	43	48	52	62	69
SGF con EtOH 40%	26	39	47	54	59	64	71	76	80	87	92

Procedimiento de Molienda

Equipo: IKA A11 Basic Impact Mill

Número de dosis: 2

Duración de la Molienda: 15 segundos

5 Cámara de la Moledora: Acero inoxidable

Volumen de la Cámara: 80 ml

Hoja: Batidor de acero inoxidable 1,4034

Eje del Rotor: Acero inoxidable 1,4571

Velocidad del Motor, punto muerto: 28000 revoluciones/minuto

10 Velocidad del Motor, bajo carga: 25000 revoluciones/minuto

Velocidad Circunferencial, punto muerto: 76 m/s

Velocidad Circunferencial, bajo carga: 53 m/s

Potencia de entrada nominal del motor: 160 W

Potencia de salida nominal del motor: 100 W

15

Procedimiento de Trituración

Equipo: Mortero y Pistilo de Vidrio de 8 oz

Número de dosis: 2

Duración de la trituración: 20 rotaciones

20

Los resultados de disolución para los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) molidos se resumen en la Figura 5a y Tabla 5b.

Los pellets de poli(ε-caprolactona) eran duros. Los pellets no se fusionaron/fundieron durante la molienda.

25

Tabla 5b

	Resultado de Disolución Molido										
Medio de Disolución	% de Naltrexona HCl promedio Liberado (n=2)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
SGF	40	52	60	65	69	73	78	82	85	90	94
SGF con EtOH 40%	63	77	84	89	91	93	95	96	97	96	95

EJEMPLO 6

5

La composición de la formulación de multiparticulados de poli(ε-caprolactona) se resume en la Tabla 6.

Tabla 6

10

Ingrediente (Nombre Comercial)	Cant./unidad (mg)	Cant./unidad (%)	Cant./lote (g)
Naltrexona HCl	12,0	10,00	1,2
Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 42.500	61,0	50,83	6,1
Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 10.000	36,0	30,00	3,6
Óxido de Polietileno (Polyox WSR 301)	10,0	8,33	1,0
Hidroxitolueno Butilado	1,0	0,83	0,1
Total	120,0	100,0	12,0

Los pasos de procesamiento para elaborar los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) son los siguientes:

15

1. Molienda: El hidroxitolueno butilado (BHT) fue molido con un mortero y pistilo.
2. Fusión y Mezcla: La poli(ε-caprolactona) (PCL) de bajo peso molecular, policaprolactona de alto peso molecular (PCL) y BHT molido fueron fundidos y

- mezclados en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura 90° - 160°C) por aproximadamente 5 minutos.
3. Fusión y Mezcla: El óxido de polietileno (PEO301) se agregó lentamente al vaso de precipitado que contenía el PCL/BHT fundido y se mezcló en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura 90° - 160°C) hasta que la mezcla pareció homogénea.
4. Fusión y Mezcla: La Naltrexona HCl se agregó lentamente al PCL/PEO/BHT y se mezcló en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura 90° - 160°C) hasta que la mezcla pareció homogénea.
5. Moldeado: La mezcla fundida de droga/polímero fue prensada entre dos placas de acero inoxidable hasta un espesor de aproximadamente 2 milímetros.
6. Enfriado: La mezcla droga/polímero fue enfriada a temperatura ambiente.
7. Peletizado: La lámina de droga/polímero fue cortada en pellets de alrededor de 2 mm de longitud y ancho.

Método de Disolución

1. Aparato- USP Tipo I (Canastas), 100 rpm a 37°C.
2. Tiempo de muestreo – cada minuto hasta los 1440 minutos.
3. Medio - 900 ml de Fluido Gástrico Simulado, Fluido Gástrico Simulado con Lauril Sulfato de Sodio 1% o 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con etanol 40%.
4. Método Analítico – Análisis UV, Espectrofotómetro UV/Vis configurado con Flujo a través de celdas (longitud de onda 230 nm). Bomba peristáltica (tasa de flujo aprox. 5 ml/min).
5. Equipo
- Espectrofotómetro Perkin-Elmer Lambda 20 UV/Vis (Tubería múltiple con celda intercambiadora de 8 posiciones y disolución con mangueras/conectores)
- Bomba Peristáltica Gilson Minipulsos 3
- Celdas de Flujo de Cuarzo de 10 mm Hellma
- Software Perkin-Elmer UV WinLab/Microsoft Window 95 y Excel
- Computador Hewlett-Packard Pavilion Modelo 8240
- Baño de Disolución Van Kel VK 7010 (Equipado con Canastas)
- Calentador/Circulador Van Kel VK 750D

Sonicador Branson 8510

Los resultados de disolución para los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) se resumen en la Figura 6 y Tabla 6a.

5

Tabla 6a

	Resultado de Disolución										
Medio de Disolución	% de Naltrexona HCl promedio Liberado (n=2)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
SGF	10	16	21	25	29	33	39	44	49	60	69
SGF /con SLS 0,1%	10	17	22	27	32	36	45	52	59	73	84
SGF con EtOH 40%	19	34	45	54	61	67	76	82	88	97	101

Procedimiento de Molienda

- 10
- Equipo: IKA A11 Basic Impact Mill
- Número de dosis: 2
- Duración de la Molienda: 15 segundos
- Cámara de la Moledora: Acero inoxidable
- Volumen de la Cámara: 80 ml
- 15
- Hoja: Batidor de acero inoxidable 1,4034
- Eje del Rotor: Acero inoxidable 1,4571
- Velocidad del Motor, punto muerto: 28000 revoluciones/minuto
- Velocidad del Motor, bajo carga: 25000 revoluciones/minuto
- Velocidad Circunferencial, punto muerto: 76 m/s
- 20
- Velocidad Circunferencial, bajo carga: 53 m/s
- Potencia de entrada nominal del motor: 160 W
- Potencia de salida nominal del motor: 100 W

Procedimiento de Trituración

- 25
- Equipo: Mortero y Pistilo de Vidrio de 8 oz
- Número de dosis: 2
- Duración de la trituración: 20 rotaciones

Los pellets de poli(ϵ -caprolactona) eran duros y difíciles de triturar. Durante la molienda las discretas partículas de matriz formaron una masa fusionada única.

5

EJEMPLO 7

La composición de la formulación de multiparticulados de poli(ϵ -caprolactona) se resume en la Tabla 7.

10

89

Tabla 7

Ingrediente (Nombre Comercial)	Cant./unidad (mg)	Cant./unidad (%)	Cant./lote (g)
Naltrexona HCl	12,0	9,9	1,2
Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 42500	108,0	89,3	10,8
Hidroxitolueno Butilado	1,0	0,8	0,1
Total	121,0	100,0	12,1

Los siguientes pasos de procesamiento se usaron para elaborar los multiparticulados de poli(ε-caprolactona):

1. Molienda: El hidroxitolueno butilado (BHT) fue molido con un mortero y pistilo.
2. Fusión y Mezcla: La poli(ε-caprolactona) y BHT molido fueron fundidos y mezclados en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura 90° - 160°C) por aproximadamente 3 minutos.
3. Fusión y Mezcla: La Naltrexona HCl se agregó lentamente a la mezcla de polímero y se mezcló en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura 90° - 160°C) hasta que la mezcla pareció homogénea.
4. Moldeado: La mezcla fundida de droga/polímero fue prensada entre dos placas de acero inoxidable hasta un espesor de aproximadamente 3 mm.
5. Enfriado: La mezcla droga/polímero fue enfriada a temperatura ambiente.
6. Peletizado: La lámina de droga/polímero fue cortada en pellets de alrededor de 3 mm de longitud y ancho.

Método de Disolución

1. Aparato- USP Tipo I (Canastas), 100 rpm a 37°C.
2. Tiempo de muestreo – cada minuto hasta los 1440 minutos.
3. Medio - 900 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF) o Fluido Gástrico Simulado con etanol 40% (EtOH).

- 4. Método Analítico – Análisis UV, Espectrofotómetro UV/Vis configurado con flujo a través de celdas (longitud de onda 230 nm). Bomba peristáltica (tasa de flujo aprox. 5 ml/min).
- 5. Equipo
 - 5 Espectrofotómetro Perkin-Elmer Lambda 20 UV/Vis (Tubería múltiple con celda intercambiadora de 8 posiciones y disolución con mangueras/conectores)
 - Bomba Peristáltica Gilson Minipulsos 3
 - Celdas de Flujo de Cuarzo de 10 mm Hellma
 - Software Perkin-Elmer UV WinLab/Microsoft Window 95 y Excel
 - 10 Computador Hewlett-Packard Pavilion Modelo 8240
 - Baño de Disolución Van Kel VK 7010 (Equipado con Canastas)
 - Calentador/Circulador Van Kel VK 750D
 - Sonicador Branson 8510
- 15 Los resultados de disolución para los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) se resumen en la Figura 7 y Tabla 7a.

Tabla 7a

Medio de Disolución	Resultado de Disolución										
	% de Naltrexona HCl promedio Liberado										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
SGF (n=6)	2	2	3	4	4	5	6	7	8	10	12
SGF con 40% EtOH (n=2)	6	8	10	12	13	14	16	17	19	22	24

Procedimiento de Molienda

- 5
- Equipo: IKA A11 Basic Impact Mill
- Número de dosis: 2
- Duración de la Molienda: 15 segundos
- Cámara de la Moledora: Acero inoxidable
- Volumen de la Cámara: 80 ml
- 10
- Hoja: Batidor de acero inoxidable 1,4034
- Eje del Rotor: Acero inoxidable 1,4571
- Velocidad del Motor, punto muerto: 28000 revoluciones/minuto
- Velocidad del Motor, bajo carga: 25000 revoluciones/minuto
- Velocidad Circunferencial, punto muerto: 76 m/s
- 15
- Velocidad Circunferencial, bajo carga: 53 m/s
- Potencia de entrada nominal del motor: 160 W
- Potencia de salida nominal del motor: 100 W
- 20
- Los pellets de poli(ε-caprolactona) fueron duros y se fusionaron/fundieron durante la molienda.

EJEMPLO 8

La composición de la formulación de multiparticulados de poli(ε-caprolactona) se resume en la Tabla 8.

5

Tabla 8

Ingrediente (Nombre Comercial)	Cant./unida d (mg)	Cant./unida d (%)	Cant./lote (g)
Naltrexona HCl	12,0	12,77	2,4
Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 42500	81,0	86,17	16,2
Hidroxitolueno Butilado	1,0	1,06	0,2
Total	94,0	100,00	18,8

Los siguientes pasos de procesamiento se usaron para elaborar los multiparticulados de poli(ε-caprolactona):

10

1. Molienda: El hidroxitolueno butilado (BHT) fue molido con un mortero y pistilo.
2. Fusión y Mezcla: La poli(ε-caprolactona) (PCL) y BHT molido fueron fundidos y mezclados en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura 90° - 160°C) por aproximadamente 3 minutos.
3. Fusión y Mezcla: La Naltrexona HCl se agregó lentamente a la mezcla de polímero y se mezcló en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura 90° - 160°C) hasta que la mezcla pareció homogénea.
4. Moldeado: La mezcla fundida de droga/polímero fue prensada entre dos placas de acero inoxidable hasta un espesor de aproximadamente 2 milímetros.
5. Enfriado: La mezcla droga/polímero fue enfriada a temperatura ambiente.
6. Peletizado: La lámina de droga/polímero fue cortada en pellets de alrededor de 2 mm de longitud y ancho.

15

20

25 Método de Disolución

- 5
- 10
- 15
- 20
- Aparato- USP Tipo I (Canastas), 100 rpm a 37°C.
 - Tiempo de muestreo – cada minuto hasta los 1440 minutos.
 - Medio - 900 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF) con Laurel Sulfato de Sodio (SLS) 0,5%, Fluido Gástrico Simulado con Lauril Sulfato de Sodio (SLS) 0,1% o Fluido Gástrico Simulado con etanol 40% (EtOH).
 - Método Analítico – Análisis UV, Espectrofotómetro UV/Vis configurado con flujo a través de celdas (longitud de onda 230 nm). Bomba peristáltica (tasa de flujo aprox. 5 ml/min).
 - Equipo
 - Espectrofotómetro Perkin-Elmer Lambda 20 UV/Vis (Tubería múltiple con celda intercambiadora de 8 posiciones y disolución con mangueras/conectores)
 - Bomba Peristáltica Gilson Minipulsos 3
 - Celdas de Flujo de Cuarzo de 10 mm Hellma
 - Software Perkin-Elmer UV WinLab/Microsoft Window 95 y Excel
 - Computador Hewlett-Packard Pavilion Modelo 8240
 - Baño de Disolución Van Kel VK 7010 (Equipado con Canastas)
 - Calentador/Circulador Van Kel VK 750D
 - Sonicador Branson 8510
 - Los resultados de disolución para los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) se resumen en la Figura 8 y Tabla 8a.

Tabla 8a

	Resultado de Disolución										
Medio de Disolución	% de Naltrexona HCl promedio Liberado (n=2)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
SGF /con SLS 0,1%	4	6	7	8	10	11	13	15	17	23	27
SGF /con SLS 0,5%	5	7	9	11	13	14	17	20	22	29	34
SGF con EtOH 40%	9	14	18	21	24	26	31	35	38	45	50

Procedimiento de Molienda

- Equipo: IKA A11 Basic Impact Mill
- Número de dosis: 2
- Duración de la Molienda: 15 segundos
- Cámara de la Moledora: Acero inoxidable
- 5 Volumen de la Cámara: 80 ml
- Hoja: Batidor de acero inoxidable 1,4034
- Eje del Rotor: Acero inoxidable 1,4571
- Velocidad del Motor, punto muerto: 28000 revoluciones/minuto
- Velocidad del Motor, bajo carga: 25000 revoluciones/minuto
- 10 Velocidad Circunferencial, punto muerto: 76 m/s
- Velocidad Circunferencial, bajo carga: 53 m/s
- Potencia de entrada nominal del motor: 160 W
- Potencia de salida nominal del motor: 100 W
- 15 **Procedimiento de Trituración**
- Equipo: Mortero y Pistilo de Vidrio de 8 oz
- Número de dosis: 2
- Duración de la trituración: 20 rotaciones
- 20 Los pellets de poli(ε-caprolactona) fueron difíciles de triturar y se fusionaron/fundieron durante la molienda.

EJEMPLO 9

- 25 La composición de la formulación de multiparticulados de poli(ε-caprolactona) se resume en la Tabla 9.

Tabla 9

Ingrediente (Nombre Comercial)	Cant./unid ad (mg)	Cant./unid ad (%)	Cant./lote (g)
Naltrexona HCl	12,0	10,00	1,2
Poli(ε-caprolactona), Mn ~	82,0	68,33	8,2

42500			
Óxido de Polietileno (Polyox WSR 301)	25,0	20,83	2,5
Hidroxitolueno Butilado	1,0	0,83	0,1
Total	120,0	100,0	12,0

Los pasos de procesamiento para elaborar los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) son los siguientes:

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
1. Molienda: El hidroxitolueno butilado (BHT) fue molido con un mortero y pistilo.
 2. Fusión y Mezcla: La poli(ε-caprolactona) (PCL) y BHT molido fueron fundidos y mezclados en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura 90° - 160°C) por aproximadamente 5 minutos.
 3. Fusión y Mezcla: El óxido de polietileno (PEO301) se agregó lentamente al vaso de precipitado que contenía el PCL/BHT fundido y se mezcló en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura 90° - 160°C) hasta que la mezcla pareció homogénea.
 4. Fusión y Mezcla: La Naltrexona HCl se agregó lentamente al PCL/PEO/BHT y se mezcló en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura 90° - 160°C) hasta que la mezcla pareció homogénea.
 5. Moldeado: La mezcla fundida de droga/polímero fue prensada entre dos placas de acero inoxidable hasta un espesor de aproximadamente 2 milímetros.
 6. Enfriado: La mezcla droga/polímero fue enfriada a temperatura ambiente.
 7. Peletizado: La lámina de droga/polímero fue cortada en pellets de alrededor de 2 mm de longitud y ancho.

Método de Disolución

- 25
1. Aparato- USP Tipo I (Canastas), 100 rpm a 37°C.
 2. Tiempo de muestreo – cada minuto hasta los 1440 minutos.
 3. Medio - 900 ml de Fluido Gástrico Simulado o 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con etanol 40%.
 4. Método Analítico – Análisis UV, Espectrofotómetro UV/Vis configurado con flujo

5.
- a través de celdas (longitud de onda 230 nm). Bomba peristáltica (tasa de flujo aprox. 5 ml/min).
6.
- Equipo
- Espectrofotómetro Perkin-Elmer Lambda 20 UV/Vis (Tubería múltiple con celda intercambiadora de 8 posiciones y disolución con mangueras/conectores)
- 5
- Bomba Peristáltica Gilson Minipulsos 3
- Celdas de Flujo de Cuarzo de 10 mm Hellma
- Software Perkin-Elmer UV WinLab/Microsoft Window 95 y Excel
- Computador Hewlett-Packard Pavilion Modelo 8240
- 10
- Baño de Disolución Van Kel VK 7010 (Equipado con Canastas)
- Calentador/Circulador Van Kel VK 750D
- Sonicador Branson 8510

Los resultados de disolución para los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) se resumen en la Figura 9 y Tabla 9a.

Tabla 9a

	Resultado de Disolución										
Medio de Disolución	% de Naltrexona HCl promedio Liberado (n=2)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
SGF	14	26	39	49	57	64	76	84	90	96	97
SGF con EtOH 40%	23	42	57	69	78	85	91	93	93	92	90

- 20
- Procedimiento de Molienda**
- Equipo: IKA A11 Basic Impact Mill
- Número de dosis: 2
- Duración de la Molienda: 15 segundos
- Cámara de la Moledora: Acero inoxidable
- 25
- Volumen de la Cámara: 80 ml
- Hoja: Batidor de acero inoxidable 1,4034
- Eje del Rotor: Acero inoxidable 1,4571
- Velocidad del Motor, punto muerto: 28000 revoluciones/minuto
- Velocidad del Motor, bajo carga: 25000 revoluciones/minuto
- 30
- Velocidad Circunferencial, punto muerto: 76 m/s

Velocidad Circunferencial, bajo carga: 53 m/s

Potencia de entrada del motor: 160 W

Potencia de salida del motor: 100 W

5 Procedimiento de Trituración

Equipo: Mortero y Pistilo de Vidrio de 8 oz

Número de dosis: 2

Duración de la trituración: 20 rotaciones

- 10 Los pellets de poli(ϵ -caprolactona) fueron difíciles de triturar y se fusionaron/fundieron durante la molienda.

EJEMPLO 10

- 15 La composición de la formulación de multiparticulados de poli(ϵ -caprolactona) se resume en la Tabla 10.

Tabla 10

Ingrediente (Nombre Comercial)	Cant./unidad d (mg)	Cant./unidad dad (%)	Cant./lote (g)
Naltrexona HCl	12,0	10,00	1,2
Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 42500	72,0	60,00	7,2
Óxido de Polietileno (Polyox WSR 303)	25,0	20,83	2,5
Polietilenglicol 3350 (Carbowax Sentry PEG 3350)	10,0	8,33	1,0
Hidroxitolueno Butilado	1,0	0,83	0,1
Total	120,0	100,0	12,0

- Los pasos de procesamiento para elaborar los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) son los siguientes:
1. Molienda: El hidroxitolueno butilado (BHT) fue molido con un mortero y pistilo.
 2. Fusión y Mezcla: La poli(ε-caprolactona) (PCL) y BHT molido fueron fundidos y mezclados en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura 90° - 160°C) por aproximadamente 5 minutos.
 3. Fusión y Mezcla: El polietilenglicol (PEG 3350) se agregó lentamente al vaso de precipitado que contenía el PCL/BHT fundido y se mezcló en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura 90° - 160°C) hasta que la mezcla pareció homogénea.
 4. Fusión y Mezcla: El óxido de polietileno (PEO301) se agregó lentamente al vaso de precipitado que contenía el PCL/PEG/BHT fundido y se mezcló en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura 90° - 160°C) hasta que la mezcla pareció homogénea.
 5. Fusión y Mezcla: La Naltrexona HCl se agregó lentamente al PCL/PEO/BHT y se mezcló en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura 90° - 160°C) hasta que la mezcla pareció homogénea.
 6. Moldeado: La mezcla fundida de droga/polímero fue prensada entre dos placas de acero inoxidable hasta un espesor de aproximadamente 2 milímetros.

- 7. Enfriado: La mezcla droga/polímero fue enfriada a temperatura ambiente.
- 8. Peletizado: La lámina de droga/polímero fue cortada en pellets de alrededor de 2 mm de longitud y ancho.

5 **Método de Disolución**

- 1. Aparato- USP Tipo I (Canastas), 100 rpm a 37°C.
- 2. Tiempo de muestreo – cada minuto hasta los 1440 minutos.
- 3. Medio - 900 ml de Fluido Gástrico Simulado, Fluido Gástrico Simulado con Lauril Sulfato de Sodio 0,1% o 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con etanol 40%.
- 4. Método Analítico – Análisis UV, Espectrofotómetro UV/Vis configurado con flujo
- 5. a través de celdas (longitud de onda 230 nm). Bomba peristáltica (tasa de flujo aprox. 5 ml/min).
- 6. Equipo
 - Espectrofotómetro Perkin-Elmer Lambda 20 UV/Vis (Tubería múltiple con celda intercambiadora de 8 posiciones y disolución con mangueras/conectores)
 - Bomba Peristáltica Gilson Minipulsos 3
 - Celdas de Flujo de Cuarzo de 10 mm Hellma
 - Software Perkin-Elmer UV WinLab/Microsoft Window 95 y Excel
 - Computador Hewlett-Packard Pavilion Modelo 8240
 - Baño de Disolución Van Kel VK 7010 (Equipado con Canastas)
 - Calentador/Circulador Van Kel VK 750D
 - Sonicador Branson 8510

Los resultados de disolución para los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) se resumen en la Figura 10 y Tabla 10a.

Tabla 10a

	Resultado de Disolución											
Medio de	% de Naltrexona HCl promedio Liberado (n=2)											
Disolución	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h	

SGF	34	55	71	82	89	93	97	98	98	98	98
SGF con EtOH 40%	38	60	77	87	94	98	101	102	102	102	100

Procedimiento de Molienda

Equipo: IKA A11 Basic Impact Mill

Número de dosis: 2

- 5
- Duración de la Molienda: 15 segundos
- Cámara de la Moledora Acero inoxidable
- Volumen de la Cámara: 80 ml
- Hoja: Batidor de acero inoxidable 1,4034
- Eje del Rotor: Acero inoxidable 1,4571
- 10
- Velocidad del Motor, punto muerto: 28000 revoluciones/minuto
- Velocidad del Motor, bajo carga: 25000 revoluciones/minuto
- Velocidad Circunferencial, punto muerto: 76 m/s
- Velocidad Circunferencial, bajo carga: 53 m/s
- Potencia de entrada del motor: 160 W
- 15
- Potencia de salida del motor: 100 W

Procedimiento de Trituración

Equipo: Mortero y Pistilo de Vidrio de 8 oz

Número de dosis: 2

- 20
- Duración de la trituración: 20 rotaciones

Los pellets de poli(ε-caprolactona) fueron difíciles de triturar y se fusionaron/fundieron durante la molienda. Los resultados de disolución para las muestras molidas se resumen en la Figura 10a y Tabla 10b.

25

Tabla 10b

	Resultado de Disolución Molido										
Medio de Disolución	% de Naltrexona HCl promedio Liberado (n=2)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
SGF	32	53	67	77	84	89	95	98	99	99	99

SGF con EtOH 40%	35	52	64	72	79	84	92	97	100	106	108
---------------------	----	----	----	----	----	----	----	----	-----	-----	-----

EJEMPLO 11

La composición de la formulación de multiparticulados de poli(ε-caprolactona) se
5 resume en la Tabla 11.

Tabla 11

Ingrediente (Nombre Comercial)	Cant./unidad ad (mg)	Cant./unidad dad (%)	Cant./lote (g)
Naltrexona HCl	12,0	10,00	1,2
Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 10.000	82,0	68,33	8,2
Óxido de Polietileno (Polyox WSR 301)	25,0	20,83	2,5
Hidroxitolueno Butilado	1,0	0,83	0,1
Total	120,0	100,0	12,0

Los pasos de procesamiento para elaborar los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) son los siguientes:

1. Molienda: El hidroxitolueno butilado (BHT) fue molido con un mortero y pistilo.
2. Fusión y Mezcla: La poli(ε-caprolactona) (PCL) y BHT molido fueron fundidos y mezclados en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura 90° - 160°C) por aproximadamente 5 minutos.
3. Fusión y Mezcla: El óxido de polietileno (PEO301) se agregó lentamente al vaso de precipitado que contenía el PCL/BHT fundido y se mezcló en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura 90° - 160°C) hasta que la mezcla pareció homogénea.
4. Fusión y Mezcla: La Naltrexona HCl se agregó lentamente al PCL/PEO/BHT y se mezcló en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura 90° - 160°C) hasta que la mezcla pareció homogénea.
5. Moldeado: La mezcla fundida de droga/polímero fue prensada entre dos placas de acero inoxidable hasta un espesor de aproximadamente 2 milímetros.
6. Enfriado: La mezcla droga/polímero fue enfriada a temperatura ambiente.
7. Peletizado: La lámina de droga/polímero fue cortada en pellets de alrededor de 2 mm de longitud y ancho.

Método de Disolución

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
1.
2.
3.
4.
5.
6.
- Espectrofotómetro Perkin-Elmer Lambda 20 UV/Vis (Tubería múltiple con celda intercambiadora de 8 posiciones y disolución con mangueras/conectores)
- Bomba Peristáltica Gilson Minipulsos 3
- Celdas de Flujo de Cuarzo de 10 mm Hellma
- Software Perkin-Elmer UV WinLab/Microsoft Window 95 y Excel
- Computador Hewlett-Packard Pavilion Modelo 8240
- Baño de Disolución Van Kel VK 7010 (Equipado con Canastas)
- Calentador/Circulador Van Kel VK 750D
- Sonicador Branson 8510
- Los resultados de disolución para los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) se resumen en la Figura 11 y Tabla 11a.

Tabla 11a

	Resultado de Disolución										
Medio de Disolución	% de Naltrexona HCl promedio Liberado (n=2)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
SGF	52	82	95	99	100	101	102	102	103	104	105
SGF con EtOH 40%	48	75	92	99	102	105	106	107	108	109	109

Procedimiento de Molienda

Equipo: IKA A11 Basic Impact Mill

- Número de dosis: 2
- Duración de la Molienda: 15 segundos
- Cámara de la Moledora Acero inoxidable
- Volumen de la Cámara: 80 ml
- 5 Hoja: Batidor de acero inoxidable 1,4034
- Eje del Rotor: Acero inoxidable 1.4571
- Velocidad del Motor, punto muerto: 28000 revoluciones/minuto
- Velocidad del Motor, bajo carga: 25000 revoluciones/minuto
- Velocidad Circunferencial, punto muerto: 76 m/s
- 10 Velocidad Circunferencial, bajo carga: 53 m/s
- Potencia de entrada del motor: 160 W
- Potencia de salida del motor: 100 W
- Los pellets de poli(ε-caprolactona) fueron cerosos y quebradizos. Los pellets no se
- 15 fusionaron/fundieron durante la molienda.

EJEMPLO 12

La composición de los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) extruídos fundidos se

20 resume en la Tabla 12 a continuación.

Tabla 12

Ingrediente (Nombre Comercial)	Cant./unidad (mg)	Cant./lote (g)
Naltrexona HCl	12,0	200,00*
Poli(ε-caprolactona), Mw ~ 42500	97,0	1.616,67
Óxido de Polietileno (Polyox WSR 301)	10,0	166,67
Hidroxitolueno butilado (BHT), Molido	1,0	16,67
Total	120,0	2000,0

* El Peso no se corrige para el agua o impurezas

Las condiciones de procesamiento al momento del muestreo se resumen a continuación.

Extrusor: Leistritz ZSE 27

5 Configuración del Tornillo: Contrarotación

Zona de Calor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Temperatura (°C)	18	36	66	78	78	78	77	76	77	80	88	76

Torque (%): 97
Presión de Fusión (psi): 1930
5 Tasa de alimentación (g/min.): 20
Velocidad del tornillo (rpm): 66
Diámetro del Agujero de la Placa del dado (mm): 1,0 (placa para dados de 8 agujeros):

Equipo

- 10 Extrusor de Doble Tornillo Leistritz – ZSE 27 (Contrarotación)
Enfriador Neslab Modelo CFT-150
Alimentador Exacto de Polvo
Transportador de 8 pies (2,4 mts) Dorner
Temporizador Electrónico Grablab
- 15 Los pasos de procesamiento para elaborar los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) extruidos fundidos son los siguientes:

- 1. Tamizado: Naltrexona HCl, Poli(ε-caprolactona), Óxido de polietileno y BHT se tamizaron a través de un tamiz número 20 US mesh;
- 20 2. Mezclado: Los materiales tamizados en el Paso 1 se cargaron en una licuadora V-blender de 8 litros (½ Poli(ε-caprolactona), Naltrexona HCl, Óxido de Polietileno, BHT y ½ de Poli(ε-caprolactona)) y se mezclaron por 10 minutos a temperatura ambiente.
- 25 3. Extrusión: Los materiales mezclados en el Paso 2 se midieron en un extrusor de doble tornillo equipado con un dado y se procesaron en hebras de aproximadamente 1 mm. El extrusor fue configurado en contrarotación con temperaturas de zona (barril) que variaron desde 18°C a 88°C.
- 4. Enfriado: Las hebras se enfriaron en un transportador a temperatura ambiente.
- 30 5. Peletizado: Las hebras enfriadas fueron cortadas en pellets de alrededor de 1 mm de longitud y ancho.

Método de Disolución

El siguiente método se usó para probar la disolución de los multiparticulados de poli(ε-caprolactona):

- 1. Aparato- USP Tipo I (Canastas), 100 rpm a 37°C.
 - 2. Tiempo de muestreo – cada minuto hasta los 1440 minutos.
 - 3. Medio - 900 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF) o Fluido Gástrico Simulado con etanol 40% (EtOH).
 - 4. Método Analítico – Análisis UV, Espectrofotómetro UV/Vis configurado con flujo a través celdas (longitud de onda 230 nm). Bomba peristáltica (tasa de flujo aprox. 5 ml/min).
 - 5. Equipo
 - Espectrofotómetro Perkin-Elmer Lambda 20 UV/Vis (Tubería múltiple con celda intercambiadora de 8 posiciones y disolución con mangueras/conectores)
 - Bomba Peristáltica Gilson Minipulsos 3
 - Celdas de Flujo de Cuarzo de 10 mm Hellma
 - Software Perkin-Elmer UV WinLab/Microsoft Window 95 y Excel
 - Computador Hewlett-Packard Pavilion Modelo 8240
 - Baño de Disolución Van Kel VK 7010 (Equipado con Canastas)
 - Calentador/Circulador Van Kel VK 750D
 - Sonicador Branson 8510
- Los resultados de disolución para los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) se resumen en la Figura 12 y Tabla 12a.

Tabla 12a

Medio de Disolución	Resultado de Disolución										
	% de Naltrexona HCl promedio Liberado (n=2)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
SGF	19	32	44	54	63	69	80	87	92	98	99
SGF con EtOH 40%	42	67	83	92	98	101	104	104	104	103	102

Procedimiento de Molienda

Equipo: IKA A11 Basic Impact Mill

Número de dosis: 2

- 5
- Duración de la Molienda: 15 segundos
- Cámara de la Moledora Acero inoxidable
- Volumen de la Cámara: 80 ml
- Hoja: Batidor de acero inoxidable 1,4034
- Eje del Rotor: Acero inoxidable 1,4571
- 10
- Velocidad del Motor, punto muerto: 28000 revoluciones/minuto
- Velocidad del Motor, bajo carga: 25000 revoluciones/minuto
- Velocidad Circunferencial, punto muerto: 76 m/s
- Velocidad Circunferencial, bajo carga: 53 m/s
- Potencia de entrada del motor: 160 W
- 15
- Potencia de salida del motor: 100 W

Procedimiento de Trituración

Equipo: Mortero y Pistilo de Vidrio de 8 oz

Número de dosis: 2

- 20
- Duración de la trituración: 20 rotaciones

Los pellets de poli(ε-caprolactona) fueron difíciles de triturar con un mortero y pistilo. Se fusionaron/fundieron durante la molienda aunque de manera incompleta después de 15 segundos.

- 25
- Los resultados de disolución para los pellets de poli(ε-caprolactona) triturados (Figura 12a y Tabla 12b) y molidos (Figura 12b y Tabla 12c) se resumen a continuación.

Tabla 12b

30

Medio de Disolución	Resultado de Disolución Triturado										
	% de Naltrexona HCl promedio Liberado (n=1)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
SGF	12	18	23	28	32	35	41	47	51	62	70

SGF con EtOH 40%	34	51	63	71	78	83	90	94	97	100	101
------------------	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----	-----

Tabla 12c

	Resultado de Disolución Molido										
Medio de Disolución	% de Naltrexona HCl promedio Liberado (n=1)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
SGF	38	58	72	81	87	91	96	98	98	99	99
SGF con EtOH 40%	69	90	97	99	100	100	100	99	99	97	95

5 **EJEMPLO 13**

La composición de los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) extruídos fundidos se resume en la Tabla 13 a continuación.

10 **Tabla 13**

Ingrediente (Nombre Comercial)	Cant./unidad (mg)	Cant./lote (g)
Naltrexona HCl	12,0	150,0*
Poli(ε-caprolactona), Mw ~ 42500	97,0	1.212,5
Óxido de Polietileno (Polyox WSR 303)	7,0	87,5
Polietilenglicol (PEG 3350)	3,0	37,5
Hidroxitolueno Butilado (BHT), Molido	1,0	12,5
Total	120,0	1500,0

* El Peso no se corrige para el agua o impurezas

Las condiciones de procesamiento al momento del muestreo se resumen a continuación.

Extrusor: Leistritz ZSE 27

15 Configuración del Tornillo: Contrarotación

Hebras de 1mm de Muestra

Zona de Calor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Temperatura (°C)	46	54	75	90	90	90	94	96	92	89	90	88

- Torque (%): 53
- Presión de fusión (psi): 890
- Tasa de alimentación (g/min.): 11
- 5 Velocidad del Tornillo (rpm): 20
- Temp. de Fusión (°C): 94
- Diámetro del Agujero de la Placa del Dado (mm): 1,0 (placa del dado de 8 agujeros):

Hebras de 1,5 mm de Muestra

10

Zona de Calor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Temperatura (°C)	45	53	74	90	89	91	93	89	90	90	89	89

- Torque (%): 55
- Presión de fusión (psi): 870
- Tasa de alimentación (g/min.): 11
- 15 Velocidad del Tornillo (rpm): 20
- Temp de Fusión (°C): 93
- Diámetro del Agujero de la Placa del Dado (mm): 1,0 (placa del dado de 8 agujeros):

Hebras de 2 mm de Muestra

20

Zona de Calor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Temperatura (°C)	48	60	87	95	97	103	110	103	93	95	80	81

- Torque (%): 62
- Presión de fusión (psi): 370
- Tasa de alimentación (g/min.): 22
- 25 Velocidad del Tornillo (rpm): 50

Temp de Fusión (°C): 89

Diámetro del Agujero de la Placa del Dado (mm): 3,0 (placa del dado de 10 agujeros):

Equipo

5 Extrusor de Doble Tornillo Leistritz – ZSE 27 (Contrarotación)

Enfriador Neslab Modelo CFT-150

Alimentador Exacto de Polvo

Transportador de 8 pies (2,4 mts) Dorner

Temporizador Electrónico Grablab

10 Los pasos de procesamiento para elaborar los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) extruidos fundidos son los siguientes:

1. Tamizado: Naltrexona HCl, Poli(ε-caprolactona), Polietilenglicol y BHT se tamizaron a través de un tamiz número 20 US mesh; El óxido de polietileno se
15 tamizó a través de un tamiz N° 100 US mesh.
2. Mezclado: Los materiales tamizados en el Paso 1 se cargaron en una licuadora V-blender de 8 litros. (½ Poli(ε-caprolactona), Naltrexona HCl, Óxido de Polietileno, polietilenglicol, BHT y ½ de Poli(ε-caprolactona)) y se mezclaron por 10 minutos a temperatura ambiente.
- 20 3. Extrusión: Los materiales mezclados en el Paso 2 se midieron en un extrusor de doble tornillo equipado con un dado y se procesaron en hebras. El extrusor fue configurado en contrarotación con temperaturas de zona (barril) que variaron desde 18°C a 110°C.
4. Enfriado: Las hebras se enfriaron en un transportador a temperatura ambiente.
- 25 5. Peletizado: Las hebras enfriadas se cortaron en pellets de aproximadamente 1,0 mm, 1,5 mm y 2,0 mm en longitud para la Muestra N°3, Muestra N°4 y Muestra N°1, respectivamente.

Método de Disolución

30

1. Aparato- USP Tipo I (Canastas), 100 rpm a 37°C.
2. Tiempo de muestreo – cada minuto hasta los 1440 minutos.
3. Medio - 900 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF) o Fluido Gástrico Simulado con etanol 40% (EtOH).

4. Método Analítico – Análisis UV, Espectrofotómetro UV/Vis configurado con flujo a través celdas (longitud de onda 230 nm). Bomba peristáltica (tasa de flujo aprox. 5 ml/min).
5. Equipo
 - 5 Espectrofotómetro Perkin-Elmer Lambda 20 UV/Vis (Tubería múltiple con celda intercambiadora de 8 posiciones y disolución con mangueras/conectores)
Bomba Peristáltica Gilson Minipulsos 3
Celdas de Flujo de Cuarzo de 10 mm Hellma
Software Perkin-Elmer UV WinLab/Microsoft Window 95 y Excel
 - 10 Computador Hewlett-Packard Pavilion Modelo 8240
Baño de Disolución Van Kel VK 7010 (Equipado con Canastas)
Calentador/Circulador Van Kel VK 750D
Sonicador Branson 8510
- 15 **Procedimiento de Molienda**

Equipo: IKA A11 Basic Impact Mill
Número de dosis: 2
Duración de la Molienda: 15 segundos
Cámara de la Moledora Acero inoxidable
- 20 Volumen de la Cámara: 80 ml
Hoja: Batidor de acero inoxidable 1,4034
Eje del Rotor: Acero inoxidable 1,4571
Velocidad del Motor, punto muerto: 28000 revoluciones/minuto
Velocidad del Motor, bajo carga: 25000 revoluciones/minuto
- 25 Velocidad Circunferencial, punto muerto: 76 m/s
Velocidad Circunferencial, bajo carga: 53 m/s
Potencia de entrada del motor: 160 W
Potencia de salida del motor: 100 W
- 30 **Procedimiento de Trituración**

Equipo: Mortero y Pistilo de Vidrio de 8 oz
Número de dosis: 2
Duración de la trituración: 20 rotaciones

Resultados

Los resultados de disolución para los pellets de poli(ε-caprolactona) de 1,0 mm (Tabla 13-1a, Figura 13-1); 1,5 mm (Tabla 13-2a, Figura 13-2) y 2,0 mm (Tabla 13-3a, figura 13-3) se resumen a continuación.

Los pellets de poli(ε-caprolactona) de 1,0; 1,5 mm y 2,0 mm fueron difíciles de triturar con un mortero y pistilo. Todas las muestras de pellets se fusionaron/fundieron durante la molienda. Los resultados de disolución para los pellets molidos y triturados se resumen a continuación para 1,0 mm (Figura 13-1 y Tabla 13-1b y c); 1,5 mm (Figura 13-2 y Tabla 13-2b y c) y 2,0 mm (Figura 13-3 y Tabla 13-3b y c).

Tabla 13-1a

	Pellets de 1,0 mm										
Medio de Disolución	% de Naltrexona HCl promedio Liberado (n=2)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
SGF	20	33	46	56	65	72	82	89	94	100	102
SGF con EtOH 40%	41	65	80	89	94	98	101	101	101	100	99

Tabla 13-1b

	Pellets de 1,0 mm, molidos										
Medio de Disolución	% de Naltrexona HCl promedio Liberado (n=1)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
SGF	14	25	35	43	51	57	67	74	80	90	95

Tabla 13-1c

	Pellets de 1,0 mm, triturados										
Medio de Disolución	% de Naltrexona HCl promedio Liberado (n=1)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24
SGF	14	24	33	41	48	54	64	71	77	87	93

Tabla 13-2a

	Pellets de 1,5 mm										
Medio de Disolución	% de Naltrexona HCl promedio Liberado (n=2)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
SGF	13	23	32	40	47	54	65	74	80	92	97
SGF con EtOH 40%	30	50	65	76	84	90	97	101	103	104	103

Tabla 13-2b

	Pellets de 1,5 mm, molidos										
Medio de Disolución	% de Naltrexona HCl promedio Liberado (n=1)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
SGF	7	13	18	23	27	31	38	44	48	59	67

Tabla 13-2c

	Pellets de 1,5 mm, triturados										
Medio de Disolución	% de Naltrexona HCl promedio Liberado (n=1)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
SGF	10	18	25	31	36	41	50	58	64	77	84

Tabla 13-3a

	Pellets de 2,0 mm										
Medio de Disolución	% de Naltrexona HCl promedio Liberado (n=2)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
SGF	11	16	21	26	30	34	41	48	53	68	78
SGF con EtOH 40%	22	36	46	55	62	69	78	85	90	97	99

5

10

25

Tabla 13-3b

	Pellets de 2,0 mm, molidos										
Medio de Disolución	% de Naltrexona HCl promedio Liberado (n=1)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
SGF	5	8	11	13	15	17	21	24	27	34	40

Tabla 13-3c

	Pellets de 2,0 mm, triturados										
Medio de Disolución	% de Naltrexona HCl promedio Liberado (n=1)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
SGF	13	19	25	29	33	37	44	49	55	67	76

5

Otros Equipos usados en los Ejemplos

Pesas Mettler, Sartorius

Micrómetros Starrett

Termómetro Digital Fluka

10

Prensa Carver Modelo 4332

15

[00101] El ámbito de la presente invención no estará limitado por las modalidades específicas divulgadas en los ejemplos los cuales están destinados como ilustraciones de algunos aspectos de la invención y cualquier modalidad que sea funcionalmente equivalente está dentro del ámbito de esta invención. Ciertamente, diversas modificaciones de la invención además de aquellas mostradas y descritas en la presente serán evidentes para aquellos con habilidad en el arte y están destinados a estar dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas.

20

[00102] Numerosas referencias han sido citadas, cuyas divulgaciones en su totalidad están incorporadas en la presente por referencia para todos los propósitos.

EJEMPLO 14

25

La composición de los multiparticulados/pellets de poli(ε-caprolactona) extruídos fundidos se resume en la Tabla 14 a continuación.

Tabla 14

Ingrediente (Nombre Comercial)	Cant./unidad (mg)	Cant./lote (g)
Oxicodona HCl	20,0*	750,00*
Poli(ε-caprolactona), Mw ~ 42500	101,1	3791,66
Óxido de Polietileno (Polyox WSR 303)	7,8	291,66
Polietilenglicol (PEG 3350)	3,3	125,00
Hidroxitolueno butilado (BHT), Molido	1,1	41,66
Total	133,3	5000,0

* El Peso no se corrige para el agua o impurezas

Las condiciones de procesamiento al momento del muestreo se resumen a continuación.

- 5
- Extrusor: Leistritz ZSE 27
- Configuración del Tornillo: Contrarotación

Zona de Calor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Temperatura (°C)	14- 18	35- 50	65- 75	90	90	90	90	90	90	90	89- 91	85 - 90

- Torque (%): 57-67
- 10
- Presión de fusión (psi): 230-270
- Tasa de alimentación (g/min.): 20-22
- Velocidad del Tornillo (rpm): 20
- Temp de Fusión (°C): 93-96
- Diámetro del Agujero de la Placa del Dado (mm): 3,0 (placa del dado de 10 agujeros):
- 15
- Diámetro de la hebra: aproximadamente 1,5 mm

Equipo

Extrusor de Doble Tornillo Leistritz ZSE 27 (Contrarotación)

Enfriador Neslab Modelo CFT-150

20

Alimentador Exacto de Polvo

Transportador de 8 pies (2,4 mts) Dorner

Temporizador Electrónico Grablab

Lasermike

Peletizador Randcastle

5 Los pasos de procesamiento para elaborar los multiparticulados/pellets de poli(ϵ -caprolactona) extruidos fundidos son los siguientes:

- 10 1. Tamizar Oxidona HCl, Poli(ϵ -caprolactona), y BHT se tamizaron a través de un tamiz número 20 US mesh. El polietilenglicol se tamizó a través de un tamiz N° 60 US mesh. El óxido de polietileno se tamizó a través de un tamiz N° 100 US mesh.
- 15 2. Mezclado: Los materiales tamizados en el Paso 1 se cargaron en una licuadora V-Blender de 16 libras. ($\frac{1}{2}$ Poli(ϵ -caprolactona), Oxidona HCl, Óxido de Polietileno, polietilenglicol, BHT y $\frac{1}{2}$ de Poli(ϵ -caprolactona)) y se mezclaron por 10 minutos a temperatura ambiente.
- 20 3. Extrusión: Los materiales mezclados en el Paso 2 se midieron en un extrusor de doble tornillo equipado con un dado y se procesaron en hebras. El extrusor fue configurado en contrarotación con temperaturas de zona (barril) que variaron desde 14°C a 90°C.
4. Enfriado: Las hebras se enfriaron en un transportador a temperatura ambiente.
5. Peletizado: Las hebras enfriadas fueron cortadas en pellets de alrededor de 1,5 mm de longitud y ancho.

Método de Disolución I

- 1. Aparato- USP Tipo I (Canastas), 100 rpm a 37°C.
- 5 2. Tiempo de muestreo – cada minuto hasta los 1440 minutos.
- 3. Medio - 900 ml de Fluido Gástrico Simulado o Fluido Gástrico Simulado con etanol 40% (EtOH).
- 4. Método Analítico – Análisis UV, Espectrofotómetro UV/Vis configurado con flujo a través celdas (longitud de onda 240 nm). Bomba peristáltica (tasa de flujo
- 10 aprox. 5 ml/min).
- 5. Equipo
 - Espectrofotómetro Perkin-Elmer Lambda 20 UV/Vis (Tubería múltiple con celda intercambiadora de 8 posiciones y disolución con mangueras/conectores)
 - Bomba Peristáltica Gilson Minipulsos 3
 - 15 Celdas de Flujo de Cuarzo de 10 mm Hellma
 - Software Perkin-Elmer UV WinLab/Microsoft Window 95 y Excel
 - Computador Hewlett-Packard Pavilion Modelo 8240
 - Baño de Disolución Van Kel VK 7010 (Equipado con Canastas)
 - Calentador/Circulador Van Kel VK 750D
 - 20 Sonicador Branson 8510

Procedimiento de Molienda

- Equipo: IKA A11 Basic Impact Mill
- Número de dosis: Aproximadamente 2
- 25 Duración de la Molienda: 15 segundos
- Cámara de la Moledora Acero inoxidable
- Volumen de la Cámara: 80 ml
- Hoja: Batidor de acero inoxidable 1,4034
- Eje del Rotor: Acero inoxidable 1,4571
- 30 Velocidad del Motor, punto muerto: 28000 revoluciones/minuto
- Velocidad del Motor, bajo carga: 25000 revoluciones/minuto
- Velocidad Circunferencial, punto muerto: 76 m/s
- Velocidad Circunferencial, bajo carga: 53 m/s
- Potencia de entrada del motor: 160 W

Potencia de salida del motor: 100 W

Procedimiento de Molienda (Molinillo de Café)

Equipo: Cuisinart Modelo DCG-12BC (120V, 60Hz, 12W)

5 Número de unidades: Aproximadamente 2 unidades por pellets, 1 unidad por comprimido (comparación)

Duración de la Molienda: 60 segundos

Procedimiento de Trituración

10 Equipo: Mortero y Pistilo de Vidrio de 8 oz

Número de dosis: 2

Duración de la trituración: 20 rotaciones

Los resultados de disolución se resumen a continuación en la tabla 14-1a a c.

15

Los pellets de poli(ε-caprolactona) fueron difíciles de triturar con un mortero y pistilo.

Todas las muestras de pellets se fusionaron/fundieron durante la molienda. Los

resultados de disolución para los pellets intactos (Tabla 14-1a), molidos (Tabla 14-1b) y triturados (Tabla 14-1c) se resumen a continuación. La Figura 14-2 representa los pellets

20 (a) intactos (b) molidos y (c) triturados. Fig. 14-3 representa los (a) multiparticulados del ejemplo molidos en un molinillo de café y (b) un comprimido de comparación sin poli(ε-caprolactona) molido en un molinillo de café. La composición y preparación del comprimido de comparación sin poli(ε-caprolactona) se pueden encontrar en WO 2008/023261 Ejemplo 14.5.

25

Tabla 14-1a

	Intacto										
Medio de Disolución	% Promedio Liberado (n=3)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
SGF	16,1	25,0	32,9	40,1	46,7	52,7	62,9	71,1	77,8	91,2	97,8
SGF con EtOH 40%	32,0	49,0	62,2	71,9	79,0	84,2	91,2	95,2	97,5	99,2	99,0

Tabla 14-1b

5

	Molido:										
Medio de Disolución	% Promedio Liberado (n=3)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
SGF	5,1	7,9	10,2	12,3	14,0	15,7	18,7	21,4	23,9	30,1	35,3
SGF con EtOH 40%	12,1	19,7	25,5	30,3	34,4	37,9	44,0	49,0	53,2	63,0	69,7

Tabla 14-1c

	Triturado										
Medio de Disolución	% Promedio Liberado (n=3)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
SGF	13,7	21,0	26,5	31,2	35,1	39,2	45,7	51,3	56,1	67,3	75,7

10 Pruebas de Estabilidad

Los pellets de 1,5 mm se estabilizaron a 25°C/60% de humedad relativa (RH) y 40°C/75% RH en botellas de inducción selladas de polietileno de alta densidad (HDPE) con o sin desecante.

15 Método de Ensayo

El siguiente método se usó para analizar los multiparticulados descritos en el ejemplo.

- 1. Solvente de Extracción: 1:2 mezcla de acetonitrilo y fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF).
 - 2. Método Analítico: Cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) de fase reversa en una columna 5 µm Waters Atlantis dC18 3,0 x 250 mm, mantenida a 60°C usando una fase móvil que consiste en acetonitrilo y solución tampón de fosfato de potasio monobásico con pH 3,0 con detección UV a 280 nm. Tasa de Flujo 1,0 ml/minuto
 - 3. Equipo
- 10 Sistema HPLC Water Alliance 2695 con detector de absorbancia UV-Visible 2487
- Placa de agitación

Método de Productos de Degradación

15 El siguiente método se usó para determinar los productos de degradación de oxicodona HCl en los multiparticulados descritos en el ejemplo. Oxicodona-N-óxido es el único producto de degradación conocido incluido en el % total de productos de degradación. Noroximorfona, oximorfona, 10-hidroxioxicodona, 6-α-oxicodol, 7,8-hidro-8, 14-dihidroxicodeinona y hidrocodona las cuales son impurezas conocidas del proceso

20 pueden identificarse con este método pero no están incluidas en el cálculo del % total de productos de degradación.

- 1. Solvente de Extracción: 1:2 mezcla de acetonitrilo y fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF).
 - 2. Método Analítico: Cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) de fase reversa en una columna 3 µm YMC-Pack ODS-AQ 4.6 x 250 mm, mantenida a 60°C usando una fase móvil que consiste en acetonitrilo y solución tampón de fosfato de potasio monobásico con pH 3,0 con detección UV a 206 nm. Tasa de Flujo 1,0 ml/minuto
 - 3. Equipo
- 30 Sistema HPLC Water Alliance 2695 con detector de absorbancia UV-Visible 2487
- Software Waters Empower
- Placa de agitación

Método de Disolución II

El siguiente método se usó para probar la disolución de las muestras de estabilidad de multiparticulados descritos en el ejemplo.

5

- 1. Aparato- USP Tipo I (Canastas), 100 rpm a 37°C.
- 2. Tiempo de Muestreo, Generalmente, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 18 horas y 24 horas.
- 3. Medio - 900 ml de Fluido Gástrico Simulado sin enzima (SGF).
- 4. Método Analítico - Cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) de fase reversa en una columna 5 µm Waters Atlantis dC18 3,0 x 250 mm, mantenida a 60°C usando una fase móvil que consiste en acetonitrilo y solución tampón de fosfato de potasio monobásico con pH 3,0 con detección UV a 230 nm. Tasa de Flujo 1,0 ml/minuto

10

15

Equipo

Sistema HPLC Water Alliance 2695 con módulo de transferencia y detector de absorbancia UV-Visible 2487

Software Waters Empower

20

Baño de Disolución Hanson SR8 Plus

Los resultados en ensayo, impurezas y disolución (Método II) se resumen en las Tablas 14-2 y 14-3 luego de un mes a 25°C/60% RH y 40°C/75% RH con o sin desecante.

25

Tabla 14-2

		Resultados del Ensayo e Impurezas Totales								
	Método	Inicial	1-Mes, 25°C/60% RH		1-Mes, 40°C/75% RH		2-Mes, 25°C/60% RH		2-Mes, 40°C/75% RH	
			Sin Desecan te	Con Desecan te	Sin Desecant e	Con Desecan te	Sin Desecan te	Con Desecan te	Sin Desecan te	Con Desecan te
% promedi o de Oxicodo na HCl (n=2)	Ensayo	99,33	98,46	99,34	98,78	99,48	99,02	99,62	99,23	99,32
% Total de Product os de Degrada ción (n=1)	Producto s de Degrada ción	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

< LOQ= Menor Que el Límite de Cuantificación = 0,1%

Tabla 14-3

	Resultado de Disolución (Método II)						
	% Promedio Liberado						
Medio de Disolución	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	8 hrs.	12 hrs.	18 hrs.	24 hrs.
SGF (Inicial, n=6)	17		42	66	81		
SGF (1-Mes 25°C/ 60% RH sin desecante, n=3)	16	25	40	63	79	92	99
SGF (1-Mes 25°C/ 60% RH con desecante, n=3)	17	25	41	64	80	93	99
SGF (1-Mes 40°C/ 75% RH sin desecante, n=3)	16	26	42	65	80	93	99
SGF (1-Mes 40°C/ 75% RH con desecante, n=3)	16	25	41	63	79	92	98
SGF (2-Mes 25°C/ 60% RH sin desecante, n=6)	17	25	41	64	79	92	99
SGF (2-Mes 25°C/ 60% RH con desecante, n=6)	17	26	41	65	80	94	100
SGF (2-Mes 40°C/ 75% RH sin desecante, n=6)	16	25	40	63	78	91	98
SGF (2-Mes 40°C/ 75% RH con desecante, n=6)	17	26	42	65	81	94	100

Pruebas de Extracción de Pequeño Volumen

- 5
- La extracción de oxicodona HCl a partir de pellets de 1,5 usando etanol anhidro absoluto se evaluó a temperatura ambiente.

Método de Extracción de Pequeño Volumen

- 10
1. Solvente de Extracción: 30 ml de Etanol Anhidro Absoluto

2. Número de Unidades: Aproximadamente 2

3. Tiempo de Agitación: 1 hora

4. Solvente de Dilución: Etanol Anhidro Absoluto

5. Análisis: Espectrofotómetro UV/Visible (longitud de onda 240 nm).

6. Equipo
- 15
- Espectrofotómetro Agilent 8453 UV/Vis con Software ChemStation

Computador Hewlett-Packard Vectra /Windows XP

Celda de Cuarzo de 10 mm Hellma

Agitador Burrell Modelo 75

Los resultados se resumen en la Tabla 14-4. Se extrajo un promedio de 5,6 % de oxicodona HCl.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación farmacéutica oral sólida,
 CARACTERIZADA porque comprende una formulación matricial de liberación
 5 prolongada de multiparticulados formados por fusión, que comprende
 al menos una poli(ε-caprolactona), y
 al menos un agente activo.
2. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de
 10 acuerdo con la Reivindicación 1, CARACTERIZADA porque la fusión se forma
 mediante un método de extrusión.
3. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de
 acuerdo con la Reivindicación 1, CARACTERIZADA porque la fusión se forma
 15 mediante un método de moldeado.
4. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de
 acuerdo con la Reivindicación 1, CARACTERIZADA porque la fusión se forma
 mediante un método de moldeado por inyección.
 20
5. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de
 acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADA porque al
 menos una poli(ε-caprolactona) tiene un número aproximado de peso molecular
 promedio de al menos alrededor de 10.000.
 25
6. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de
 acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADA porque dicha
 al menos una poli(ε-caprolactona) tiene un número aproximado de peso molecular
 promedio de al menos alrededor de 37.000.
 30
7. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de
 acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADA porque dicha

al menos una poli(ϵ -caprolactona) tiene un número aproximado de peso molecular promedio entre alrededor de 10.000 hasta alrededor de 80.000.-

5 8. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADA porque dicha al menos una poli(ϵ -caprolactona) tiene un número aproximado de peso molecular promedio entre alrededor de 37.000 y alrededor de 80.000.-

10 9. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADA porque comprende al menos una primera poli(ϵ -caprolactona) con un número aproximado de peso molecular promedio entre alrededor de 10.000 y alrededor de 25.000 y una segunda poli(ϵ -caprolactona) con un número aproximado de peso molecular promedio entre alrededor de 37.000 y alrededor de 80.000.-

15

10. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, CARACTERIZADA porque la poli(ϵ -caprolactona) está presente en una cantidad de al menos alrededor de 50 peso-% de la formulación matricial de liberación prolongada.

20

11. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, CARACTERIZADA porque la poli(ϵ -caprolactona) está presente en una cantidad de al menos alrededor de 60 peso-% de la formulación matricial de liberación prolongada.

25

12. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, CARACTERIZADA porque la poli(ϵ -caprolactona) está presente en una cantidad entre alrededor de 50 y alrededor de 90 peso-% de la formulación matricial de liberación prolongada.

30

13. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADA porque dicha al menos una poli(ϵ -caprolactona) tiene un número aproximado de peso molecular

promedio entre alrededor de 37.000 y alrededor de 80.000 y está presente en una cantidad entre alrededor de 50 y alrededor de 90 peso-% de la formulación matricial de liberación prolongada.

- 5 14. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, CARACTERIZADA porque los multiparticulados tienen un diámetro en el rango de alrededor de 0,1 hasta alrededor de 3 mm.
- 10 15. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, CARACTERIZADA porque la formulación matricial de liberación prolongada comprende además al menos un polietilenglicol.
- 15 16. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo la Reivindicación 15, CARACTERIZADA porque el polietilenglicol está presente en una cantidad entre alrededor de 1 y alrededor de 20 peso-%.
- 20 17. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, CARACTERIZADA porque la formulación matricial de liberación prolongada comprende al menos un óxido de polietileno de alto peso molecular.
- 25 18. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo la Reivindicación 17, CARACTERIZADA porque el óxido de polietileno tiene un peso molecular entre alrededor de 1.000.000 y alrededor de 10.000.000, en base a mediciones reológicas.
- 30 19. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 17 y 18, CARACTERIZADA porque el óxido de polietileno de alto peso molecular está presente en una cantidad entre alrededor de 5 y alrededor de 35 peso-%.

20. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 17 a 19, CARACTERIZADA porque se usa el óxido de polietileno de alto peso molecular el cual ha sido tamizado con un tamiz
5 con un tamaño de 1/10 o menor del diámetro promedio de la formulación de liberación prolongada de multiparticulados formados por fusión.

21. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 17 y 19, CARACTERIZADA porque se
10 usa el óxido de polietileno de alto peso molecular el cual ha sido tamizado con un tamiz 100 US mesh o un tamiz más fino.

22. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 21, CARACTERIZADA porque la
15 formulación matricial de liberación prolongada comprende además al menos un poloxámero.

23. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 22, CARACTERIZADA porque el
20 agente activo es un analgésico opioide.

24. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con la Reivindicación 23, CARACTERIZADA porque el analgésico opioide se selecciona del grupo de alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetol butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, dihidroetorfina, fentanil y derivados, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papavereto, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina,

25
30

fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de cualquiera de los anteriores.

- 5 25. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con la Reivindicación 24, CARACTERIZADA porque el analgésico opioide se selecciona del grupo de codeína, morfina, oxicodona, hidrocodona, hidromorfona, u oximorfona o sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de cualquiera de los anteriores.

10

26. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con la Reivindicación 25, CARACTERIZADA porque el analgésico opioide es clorhidrato de oxicodona y la forma de dosificación comprende desde alrededor de 5 mg hasta alrededor de 500 mg de clorhidrato de oxicodona.

15

27. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con la Reivindicación 26, CARACTERIZADA porque la forma de dosificación comprende 5 mg; 7,5 mg; 10 mg; 15 mg; 20 mg; 30; mg; 40 mg; 45 mg; 50 mg; 60 mg; o 80 mg; 90 mg; 100 mg; 120 mg o 160 mg de clorhidrato de oxicodona.

20

28. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con la Reivindicación 27, CARACTERIZADA porque el analgésico opioide es clorhidrato de oxicodona que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona menor que alrededor de 25 ppm, preferentemente, menor que alrededor de 15 ppm, menor que
25 alrededor de 10 ppm, menor que alrededor de 5 ppm, o menor que alrededor de 1 ppm.

29. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con la Reivindicación 25, CARACTERIZADA porque el analgésico opioide es clorhidrato de oximorfona y la forma de dosificación comprende desde alrededor de 1
30 mg hasta alrededor de 500 mg de clorhidrato de oximorfona.

30. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con la Reivindicación 29, CARACTERIZADA porque la forma de dosificación comprende 5 mg; 7,5 mg; 10 mg; 15 mg; 20 mg; 30; mg; 40 mg; 45 mg; 50 mg; 60 mg; o 80 mg; 90 mg; 100 mg; 120 mg o 160 mg de clorhidrato de oximorfona.

5

31. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con la Reivindicación 25, CARACTERIZADA porque el analgésico opioide es clorhidrato de hidromorfona y la forma de dosificación comprende desde alrededor de 1 mg hasta alrededor de 100 mg de clorhidrato de hidromorfona.

10

32. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con la Reivindicación 31, CARACTERIZADA porque la forma de dosificación comprende 2 mg; 4 mg; 5 mg; 8 mg; 12 mg; 15 mg; 16 mg; 24 mg; 25 mg; 32 mg; 48 mg; 50 mg; 64 mg o 75 mg de clorhidrato de hidromorfona.

15

33. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con la Reivindicación 1 a 32, CARACTERIZADA porque contiene un agente activo en forma de liberación inmediata.

20

34. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con la Reivindicación 33, CARACTERIZADA porque los mismos agentes activos o diferentes agentes activos están en formas de liberación prolongada y liberación inmediata.

25

35. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicación 1 a 34, CARACTERIZADA porque la forma de dosificación proporciona tasas de liberación del agente activo in-vitro cuando se mide por el Método USP Canasta a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37 °C, entre alrededor de 12,5 % y alrededor de 55 % (en peso) del agente activo

30

liberado después de 1 hora, entre alrededor 25 % y alrededor de 65 % (en peso) del agente activo liberado después de 2 horas, entre alrededor de 45 % y alrededor de 85 % (en peso) del agente activo liberado después de 4 horas y entre alrededor de 55 % y alrededor de 95 % (en peso) del agente activo liberado después de 6 horas.

36. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida según la Reivindicación 35, CARACTERIZADA porque el agente activo es clorhidrato de oxicodona.

5

37. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida según la Reivindicación 35, CARACTERIZADA porque el agente activo es clorhidrato de hidromorfona.

10

38. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida según la Reivindicación 35, CARACTERIZADA porque el agente activo es clorhidrato de oximorfona.

15

39. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 34, CARACTERIZADA porque la forma de dosificación proporciona tasas de liberación del agente activo in-vitro cuando se mide por el Método USP Canasta a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37 °C, entre alrededor de 10 % y alrededor de 30% (en peso) del agente activo liberado después de 2 horas, alrededor 40 % y alrededor de 75 % (en peso) del agente activo liberado después de 8 horas y no menor que alrededor de 80% (en peso) del agente activo liberado después de 22.

20

40. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida según la Reivindicación 39, CARACTERIZADA porque el agente activo es clorhidrato de hidromorfona.

25

41. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 40, CARACTERIZADA porque la forma de dosificación proporciona una tasa de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado que comprende etanol 40% a 37° C, caracterizado porque la cantidad porcentual del activo liberado a 1 hora de la disolución no se desvía más de alrededor de 20 puntos

30

porcentuales desde la correspondientes tasa de disolución in-vitro medida en una Aparato 1 USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37° C sin etanol.

5 42. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo la Reivindicación 41, CARACTERIZADA porque la cantidad porcentual del agente activo liberado a 1 hora de la disolución no se desvía más que alrededor de 10 puntos porcentuales.

10 43. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 42, CARACTERIZADA porque la forma de dosificación proporciona después de molerla una tasa de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37° C, caracterizado porque la cantidad porcentual del activo liberado a 1
15 hora de la disolución no se desvía más de alrededor de 20 puntos porcentuales cuando se compara con la correspondiente tasa de disolución in-vitro medida en un Aparato 1 USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37° C sin molerla.

20 44. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo la Reivindicación 43, CARACTERIZADA porque la cantidad porcentual del agente activo liberado a 1 hora de la disolución aumenta no más que 10 puntos porcentuales.

25 45. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con la Reivindicación 43, CARACTERIZADA porque la cantidad porcentual del agente activo liberado a 1 hora de la disolución disminuye cuando se compara con la correspondiente tasa de disolución in-vitro medida en un Aparato USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C sin molerla.

30 46. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 45, CARACTERIZADA porque la forma de dosificación proporciona después de triturarla una tasa de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico

simulado a 37° C, caracterizado porque la cantidad porcentual del activo liberado a 1 hora de la disolución no se desvía más de alrededor de 20 puntos porcentuales cuando se compara con la correspondiente tasa de disolución in-vitro medida en una Aparato 1 USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37° C sin trituración.

5

47. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo la Reivindicación 46, CARACTERIZADA porque la cantidad porcentual del agente activo liberado a 1 hora de la disolución aumenta no más que 10 puntos porcentuales.

10

48. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con la Reivindicación 46, CARACTERIZADA porque la cantidad porcentual del agente activo liberado a 1 hora de la disolución disminuye cuando se compara con la correspondiente tasa de disolución in-vitro medida en un Aparato USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C sin trituración.

15

49. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 48, CARACTERIZADA porque la forma de dosificación después de molerla proporciona una tasa de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado que comprende etanol 40% a 37° C, caracterizado porque la cantidad porcentual del activo liberado a 1 hora de la disolución no se desvía más de alrededor de 20 puntos porcentuales desde la correspondiente tasa de disolución in-vitro medida en una Aparato 1 USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin etanol a 37° C sin molerla.

20

25

50. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo la Reivindicación 49, CARACTERIZADA porque la cantidad porcentual del agente activo liberado a 1 hora de la disolución no se desvía más que alrededor de 10 puntos porcentuales.

30

51. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 50, CARACTERIZADA porque la

forma de dosificación después de la trituración proporciona una tasa de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado que comprende etanol 40% a 37° C, caracterizado porque la cantidad porcentual del activo liberado a 1 hora de la disolución no se desvía más de alrededor de 20 puntos porcentuales desde la correspondiente tasa de disolución in-vitro medida en una Aparato 1 USP (canasta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado, sin etanol a 37° C sin trituración.

52. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo la Reivindicación 51, CARACTERIZADA porque la cantidad porcentual del agente activo liberado a 1 hora de la disolución no se desvía más que alrededor de 10 puntos porcentuales.

53. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 41 a 52, CARACTERIZADA porque el agente activo es clorhidrato de oxicodona.

54. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 41 a 52, CARACTERIZADA porque el agente activo es clorhidrato de hidromorfona.

55. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 41 a 52, CARACTERIZADA porque el agente activo es clorhidrato de oximorfona.

56. Una forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida, CARACTERIZADA porque es resistente a la molienda y a la trituración.

57. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida según la Reivindicación 56, CARACTERIZADA porque la forma de dosificación es resistente a la extracción por alcohol.

58. Un método de tratamiento CARACTERIZADO porque una forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 57 es administrada para el tratamiento del dolor en un paciente con necesidad de la misma, donde la forma de dosificación comprende un analgésico opioide.

59. El uso de una forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 57, CARACTERIZADO porque sirve para la elaboración de un medicamento que comprende una forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida para el tratamiento del dolor, donde la forma de dosificación comprende un analgésico opioide.

60. El uso de poli(ϵ -caprolactona) como un material formador de matriz, CARACTERIZADO porque sirve para la elaboración de una forma de dosificación de liberación prolongada oral sólida que comprende un agente activo seleccionado de de opioides para impartir a la forma de dosificación de liberación prolongada oral sólida resistencia a la molienda.

61. Un proceso para preparar una forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida, CARACTERIZADA porque comprende los pasos de:

- Fundir y mezclar la poli(ϵ -caprolactona) y posibles ingredientes adicionales excepto el agente activo en una Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura alrededor de 90° - alrededor de 160°C) para obtener una mezcla;
- Agregar el agente activo a la mezcla en la Placa Caliente Thermodyne (rango de temperatura alrededor de 90° - alrededor de 160°C) hasta que la mezcla parece homogénea para obtener una mezcla;
- Colocar el mezcla fundida en una placa de acero inoxidable y presionar con una segunda placa de acero inoxidable y enfriar a temperatura ambiente para obtener una lámina con un espesor dado; y
- Peletizar las láminas cortándolas en pellets.

62. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 61, CARACTERIZADO porque el espesor de la lámina es aproximadamente 2 mm y los pellets tienen aproximadamente 2 mm en longitud y ancho.

63. Un proceso para preparar una forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida, CARACTERIZADA porque comprende los pasos de:

- 5 - Tamizar el agente activo, poli(ε-caprolactona) y opcionalmente otros ingredientes a través de un tamiz número 20 US mesh;
- Mezclar los materiales tamizados a temperatura ambiente;
- Extruir los materiales tamizados y mezclados en un extrusor de doble tornillo equipado con un dado y configurado en contrarotación con temperaturas de zona (barril) que varían desde alrededor de 18°C hasta alrededor de 110°C para
10 obtener hebras;
- Enfriar las hebras a temperatura ambiente;
- Peletizar las hebras enfriadas en pellets.

15 64. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 63, CARACTERIZADO porque la forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida comprende óxido de polietileno y el óxido de polietileno es tamizado a través de un tamiz N° 100 US mesh o más fino.

20 65. Una forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada oral sólida, CARACTERIZADA porque se puede obtener mediante un proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicación 61 a 64.

RESUMEN

P 10498 / DJB

La presente invención se refiere a formas de dosificación farmacéutica, por ejemplo formas de dosificación farmacéutica que comprenden poli(ϵ -caprolactona) y procesos de elaboración, usos y métodos de tratamientos de las mismas.

TÍTULO: **FORMAS DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA QUE
COMPRENDEN POLI (ϵ -CAPROLACTONA)**

Notaría
Sexta

6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 1

DE LA ESCRITURA NUMERO: 1115
FECHA: 09/Marzo/2011

ACTO O CONTRATO:
PODER ESPECIAL
OTORGANTES:
CAVELIER ABOGADOS
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ



CERTIFICADO SC 3960-1
PRESTACION DEL
SERVICIO PUBLICO
NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000

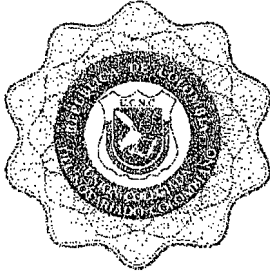


AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41

Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co



ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1115
No. MIL CIENTO QUINCE
DE FECHA: MARZO NUEVE (9)
DEL AÑO DOS MIL ONCE (2011).
OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6ª) DEL
CÍRCULO NOTARIAL DE BOGOTÁ, D.C.

ACTO: PODER

PODERDANTE: CAVELIER ABOGADOS NIT. No. 860041367-3

APODERADOS:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	C.C. No. 35.456.344
NIDIA OSORIO LOPEZ	C.C. No. 39.787.682
OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA	C.C. No. 79.524.634
EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY	C.C. No. 52.006.265
JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL	C.C. No. 16.209.380

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital Departamento de Cundinamarca, República de Colombia, en la Notaria Sexta (6a) del círculo de Bogota, Distrito Capital, cuyo Notario(a) es el(la) doctor(a) AMPARO QUINTERO ARTURO a los NUEVE (9) días del mes MARZO del año dos mil once (2011) se otorga la escritura pública que se consigna en los siguientes términos:

Compareció con minuta escrita, la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**, mayor de edad, vecina de esta ciudad, casada, identificada con la cédula de ciudadanía No. 51.680.061 de Bogotá, y dijo:

ESTIPULACIONES:

PRIMERA.- Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

SEGUNDA: Que **PURDUE PHARMA L.P.**, sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América domiciliada en One Stamford Forum, 201 Tresser Boulevard, Stamford, CT, 06901-3431, Estados Unidos de América, designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que se



protocoliza. -----

TERCERA.- Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **PURDUE PHARMA L.P.**, confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de Usaquen, **NIDIA OSORIO LOPEZ**, T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número 39.787.682 de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.380 de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, acción por infracción, concesión de licencias, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; acciones populares, de tutela y de cumplimiento; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. -----

CUARTO.- Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. -----



01



* 1 0 1 5 8 0 7 7 4 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

3 DE MARZO DE 2011 HORA 11:48:29

R030684524

PAGINA: 1 de 3

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS

N.I.T. : 860041367-3

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA).-

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO. 93.261

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

- 9 MAR. 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO.	2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO.	2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO.	3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO.	3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA.	27-VIII-1991 NO.	4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA.	16-III -1992 NO.	4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO.	4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO.	4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO.	4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO.	4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO.	5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO.	5.077
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO.	5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO.	5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO.	6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO.	6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO.	6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243
1336	2010/03/16	0006	BOGOTA D.C.	2010/03/24	00012506
915	2011/02/28	0006	BOGOTA D.C.	2011/03/03	00013022

CERTIFICA:

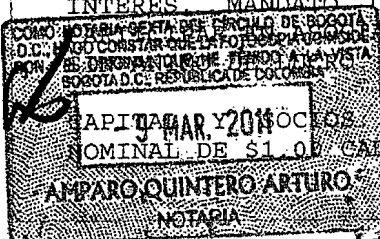
VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

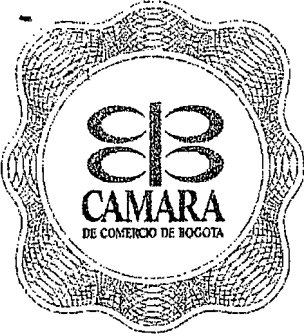
CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO, CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO ACCIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES

CERTIFICA:

\$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :





01



* 1 0 1 5 8 0 7 7 5 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

3 DE MARZO DE 2011

HORA 11:48:29

R030684524

PAGINA: 2 de 3

- SOCIO CAPITALISTA (S)

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

N.I.T. 000008001722568

NO. CUOTAS: 8,800.00

VALOR: \$8,800.00

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 000000000131100

NO. CUOTAS: 1,200.00

VALOR: \$1,200.00

- SOCIO INDUSTRIAL (S)

CHAVARRO JORGE

C.C. 000000016209380

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

C.C. 000000035456344

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

TOTALES

NO. CUOTAS: 10,000.00

VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS: GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTAN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

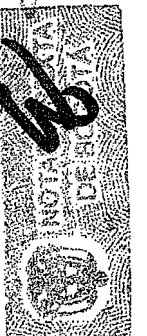
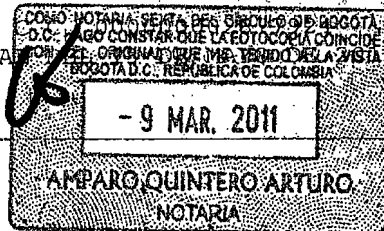
NOMBRE

IDENTIFICACION

PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO

CAVELIER GAVIRIA GERMAN

QUE POR ACTA NO. 26 DE ASAMBLEA GENERAL



INSCRITA EL 24 DE MAYO DE 2010 BAJO EL NUMERO 00012618 DEL LIBRO XIII,

FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
DIRECTORA	
ZAPATA GIRALDO ADRIANA	C.C. 0000000051680061
REPRESENTANTE LEGAL	
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568
REPRESENTANTE LEGAL	
GALLON GIRALDO CARLOS	C.C. 0000000019066425
REPRESENTANTE LEGAL	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 0000000000131100
SOCIO COLECTIVO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 0000000000131100
SOCIO COLECTIVO	
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 0000000000131100

CERTIFICA:

QUE EL NOMBRAMIENTO DE GALLÓN GIRALDO CARLOS INSCRITO BAJO EL REGISTRO 00012618 DEL LIBRO XIII, SE DA EN SU CONDICIÓN DE REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO.

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

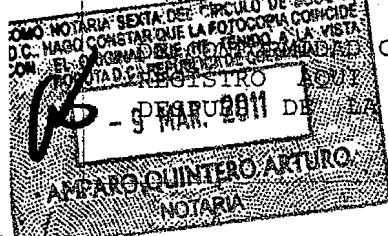
** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
RINCON FERRAZ NO MIGUEL ALFONSO	C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESDE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE





01



* 1 0 1 5 8 0 7 7 6 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

3 DE MARZO DE 2011

HORA 11:48:29

R030684524

PAGINA: 3 de 3

RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

*** EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE ***
*** FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO ***

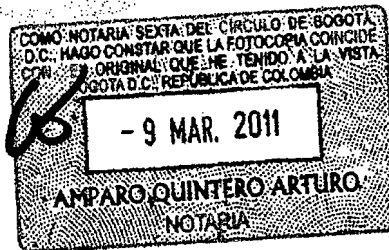
SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,
VALOR : \$ 3,700

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

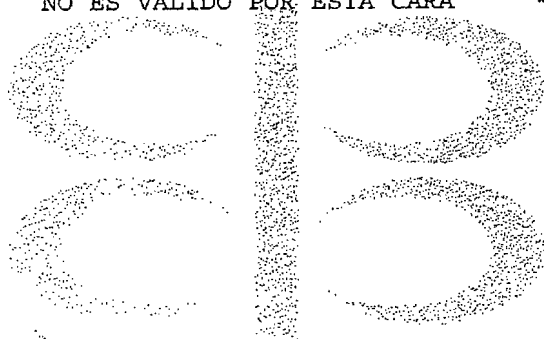
Amparo Quintero



* * *

NO ES VALIDO POR ESTA CARA

* * *



id

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

PURDUE PHARMA L. P.

domiciliado	(s)	One Stamford Forum, 201 Tresser Boulevard,
en/of		Stamford, CT 06901-3431, U.S.A./Estados Unidos de América

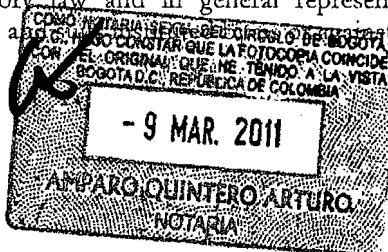
Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Circulo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera

© CAVELIER ABOGADOS

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and in general represent us in any



acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this January 5, 2011

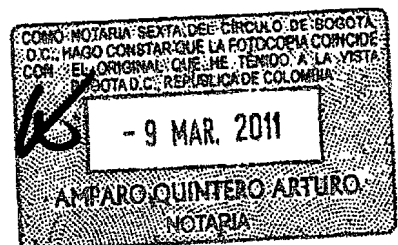
En/in Stamford, Connecticut 06901 (USA)

Por/by Philip C. Strassburger

V.P., Intellectual Property Counsel

Firma/Signature

Philip C. Strassburger



Nota:

PARA SOCIEDADES

El documento de Representación deberá ser firmado por el representante legal de la compañía. Deberá ser presentado ante Notario Público para que certifique que la persona que firma es quien dice ser. La firma del señor Notario deberá ser legalizada*.

Adicionalmente deberá anexarse copia legalizada* del documento que pruebe la existencia y representación legal de la sociedad.

*La legalización podrá ser por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Consúl de Colombia en caso contrario. Una sola legalización que incluya ambos documentos sería suficiente.

PARA PERSONAS NATURALES

El documento de Representación deberá ser firmado por el otorgante: El Notario Público deberá certificar que la persona que firma es quien dice ser.

Posteriormente el documento de Representación deberá ser legalizado por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Consúl de Colombia en caso contrario.

Note:

FOR CORPORATIONS

The Representation document should be signed by the Legal Representative of the company. It should be produced before a Notary Public, who should certify that the person signing the same is in fact who he/she purports to be. The Notary's signature should then be legalized*.

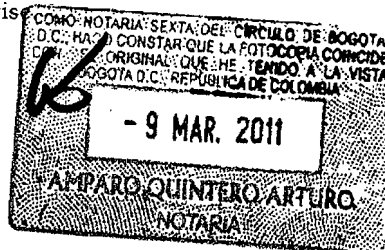
In addition a legalized copy* of the document proving the existence and legal representation of the company should also be attached.

*Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise. A single legalization that would include both documents would be sufficient.

FOR INDIVIDUALS

The Representation should be signed by the grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

Subsequently, the Representation document should be legalized by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961 or before the Colombian Consulate if otherwise.



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: The United States of America

THIS PUBLIC DOCUMENT

2. has been signed by J BARBARA. SEIXAS

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC

4. in the State of Connecticut for the term of November 1, 2007 to October 31, 2012

CERTIFIED

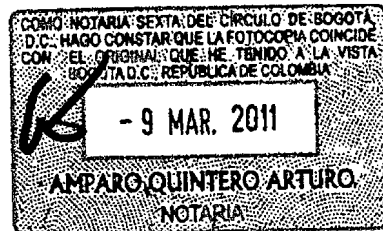
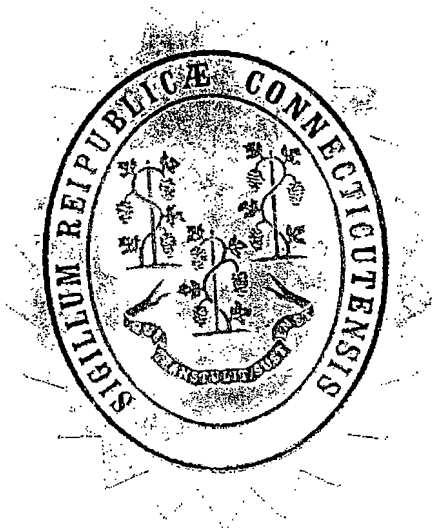
5. at Hartford, Connecticut

6. on January 19, 2011

7. by DENISE W. MERRILL Secretary of the State of Connecticut

8. Number : 2011-0437

9. Seal :



10. Signature

A handwritten signature in dark ink, appearing to read "Denise W. Merrill", written over a horizontal line.

Secretary of the State

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de _____
es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de _____
de la compañía **PURDUE PHARMA L. P.**
sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Estados Unidos de América
que la dirección de dicha compañía es One Stamford Forum, 201 Tresser Boulevard, Stamford, CT 06901-3431, Estados Unidos de América
y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.
Dado y firmado en _____

El _____

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of Philip C. Strassburger
is authentic, that the signatory currently acts in the position of _____
Vice President, Intellectual Property Counsel
of the company **PURDUE PHARMA L. P.**
a company currently existing and organized under the laws of U.S.A.,
that the address is One Stamford Forum, 201 Tresser Boulevard, Stamford, CT 06901-3431, U.S.A.

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.
Given and signed in Stamford, Connecticut (USA)

On JANUARY 5, 2011 ✓

El Notario Público
(Firma-sello)

Barbara Seixas
The Notary Public
(Signature-seal)

J. BARBARA SEIXAS
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION EXPIRES OCT. 31, 2012

APOSTILLE

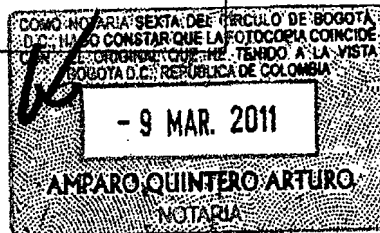
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. Country:
This public document
- 2. has been signed by
- 3. acting in the capacity of
- 4. bears the seal/stamp of

Certified

- 5. at 6. the
- 7. by
- 8. No.
- 9. Seal/stamp 10. Signature

© CAVELIER ABOG.



Traducción Oficial No. 2011/426 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita, traductora oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio de Justicia y del Derecho por Resolución No. 323 de 1980.

(Se traduce del idioma Inglés la Certificación Notarial y la Apostilla anexas a un documento de Representación otorgado por PURDUE PHARMA L.P. el cual se encuentra escrito a doble columna en Inglés y Español, firmado el 5 de Enero de 2011 en Stamford, Connecticut 06901 (EE.UU.) por Philip C. Strassburger, VP, Asesor de Propiedad Intelectual)

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Público certifica: que la firma que antecede de Philip C. Strassburger es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de Vicepresidente, Asesor de Propiedad Intelectual de la compañía PURDUE PHARMA L.P., sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo con las leyes de Delaware, que la dirección de dicha compañía es One Stamford Forum, 201 Tresser Boulevard, Stamford, CT 06901-3431, Estados Unidos de América y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

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

Dado y firmado en Stamford, Connecticut, Estados Unidos de América

El 5 de Enero de 2011.

(Firmado)

El Notario Público.

(Firma-sello)

Sello a tinta: J Barbara Seixas, Notario Público, Mi Comisión expira Octubre 31, 2012.

APOSTILLA (Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)	
1. País:	
2. Este documento público ha sido firmado por	
3. Actuando en calidad de	
4. Lleva el sello/estampilla de	
CERTIFICADO	
5. En	
6. El	
7. Por	
8. Número	
9. Sello	10. Firma

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

- 9 MAR. 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

TRADUCCION OFICIAL No. 2011/426
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

APOSTILLA

(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

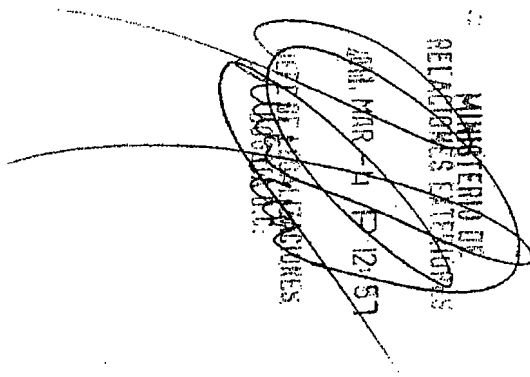
1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por J. Barbara Seixas
3. Actuando en calidad de Notario Público
4. en el Estado de Connecticut por el término de Noviembre 1, 2007 a Octubre 31, 2011

CERTIFICADO

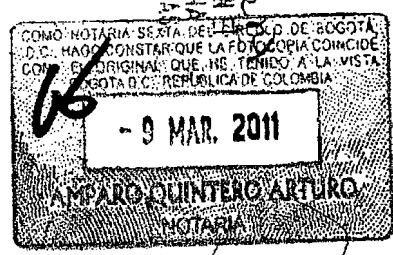
5. En Hartford, Connecticut
6. El 19 de Enero de 2011.
7. Por Denise W. Merrill, Secretario de Estado de Connecticut
8. Número **2011-0437**
9. Sello (Sello)
10. Firma (Firmado)
Secretario de Estado

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito, habiendo tenido a la vista el documento original.

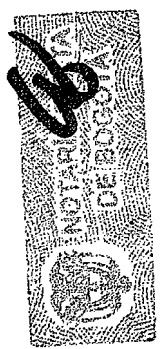
Bogotá, Marzo 2 de 2011.



NO SE ASUME RESPONSABILIDAD
DEL TEXT
055422
HILDA AGUILERA
UNA FOLIA MARCE EN
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FOLIAS INDICADAS



Hilda Aguilera de Piedrahita
TRADUCCION OFICIAL No. _____
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA





QUINTO- Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación

otorgado el día 5 de enero de 2011 por **PURDUE PHARMA L.P.** documento que está debidamente legalizado por Apostilla. _____

Presente la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**, domiciliada en Bogotá, identificada como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el contenido de esta escritura pública. _____

HASTA AQUI LAS DECLARACIONES DEL INTERESADO

NOTA 1. La Notaria les informa a los otorgantes : _____

1. Que únicamente responde de la regularidad formal de (los) instrumento (s) que autoriza, pero no de la veracidad de las Declaraciones de los interesados (Art. 9º. Decreto 960 de 1970). _____

NOTA 2. El (Los) compareciente (s) hace (n) constar que: _____

1. Ha (n) verificado cuidadosamente su (s) nombre (s) y apellido (s), estado (s) civil (es), el número de su (s) documento (s) de identificación, y aprueba (n) esta escritura sin reserva alguna, en la forma como quedó redactado. _____

2. Las declaraciones consignadas en esta escritura corresponden a la verdad y en consecuencia asume (n) la responsabilidad de lo manifestado en caso de utilizarse esta escritura con fines ilegales. _____

3.-Conoce (n) la Ley y sabe (n) que el notario responde de la regularidad formal de (los) instrumento (s) que autoriza, pero no de la veracidad de las declaraciones del (los) otorgante (s). Ni de la autenticidad del (los) documento (s) que forma (n) parte de este instrumento. _____

EN CONSECUENCIA LA NOTARIA NO ASUME NINGUNA RESPONSABILIDAD POR ERRORES O INEXACTITUDES ESTABLECIDAS CON POSTERIORIDAD A LA FIRMA DEL (LOS) OTORGANTE (S) Y DE LA NOTARIA. EN TAL CASO, ESTOS DEBEN SER CORREGIDOS DE LA MANERA PREVISTA EN EL DECRETO 960 DE 1970. _____

CONSTANCIA NOTARIAL: (Artículo 9 Decreto Ley 960 de 1970). El Notario responde de la regularidad formal del instrumento que autoriza, pero no de la

veracidad de las declaraciones de los interesados. Tampoco responde de la capacidad o aptitud legal de estos para celebrar el acto o contrato respectivo. ---

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN. Leído, el presente instrumento público por el otorgante, dio su asentimiento y en prueba de ello lo firma junto con la suscrita Notaria quien en esta forma lo autoriza. _____

DERECHOS NOTARIALES: \$ 44.000 _____

RECAUDO SUPERINTENDENCIA: \$3.700.00

RECAUDO FONDO NACIONAL DE NOTARIADO: \$3.700.00

IVA: \$ 16.544 _____

RESOLUCIÓN 11621 DE DICIEMBRE 22 DE 2010, MODIFICADA POR LA RESOLUCION 11903 DE DICIEMBRE 30 DE 2010.

PAPEL NOTARIAL: El presente instrumento público se extendió y firmó en las hojas de papel notarial números: 7-700100 897106, 7-700100 897090.

EN BLANCO... EN BLANCO


ADRIANA ZARATA GIRALDO

C.C. 51680001

TEL. 3473611

DIRECCIÓN.

QUIEN OBRA EN SU CALIDAD DE REPRESENTANTE LEGAL DE LA SOCIEDAD DENOMINADA CAVELIER ABOGADOS



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA(O) SEXTA(O) (6)

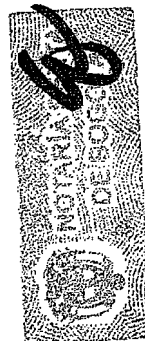
DE BOGOTÁ, D.C.

ELABORÓ: MILENA.R.1138

IDENTIFICÓ: _____

REVISÓ:  _____

CERRÓ:  _____



ES FIEL Y PRIMERA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1115 DE FECHA MARZO 09 DE 2011.

COPIA QUE EXPIDO CON DESTINO AL INTERESADO EN 09 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA, MODIFICACION, O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTÁ, D.C. MARZO 11 DE 2011

RESOLUCION 01 DE 2008

LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ D.C.



AMPARO QUINTANA ARTURO
NOTARIA

62

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0035800

Bogotá D.C., Abril 16 de 2013 - 16:50:20

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	196871846	16/04/2013	29.281.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
				\$450.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-105849- -00000-0000

Fecha: 2013-04-25 16:54:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 111

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-045846- -00010-0000

Fecha: 2013-04-25 16:54:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 111

010-15004-841-007-3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Abril 16 de 2013 - 16:50:37

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0038899

Bogotá D.C., Abril 25 de 2013 - 11:44:44

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	31471	04/04/2013		750.000.00
RECIBO DE CA	999999999	38020	23/04/2013		30.000.00
RECIBO DE CA	999999999	38424	24/04/2013		870.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
55 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	1.650.000.00
			\$1.650.000.00

SON: **UN MILL&OACUTE;N SEISCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5



No. 13-105849- -00000-0000

Fecha: 2013-04-25 16:54:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 111

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-045846- -00010-0000

Fecha: 2013-04-25 16:54:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 111

0010-15004-841-001-3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 25 de 2013 - 11:44:45