

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-031185-00000-0000

Fecha: 2007-09-09 15:04:18 Dep. 020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE/II Evt. 000 FASENACIONALI
Act. 4.11 PRESENTACION Folios 107

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

28 agosto 2007

1

SOLICITUD DE:

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒ X

Capítulo I

☐

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: EURO-CELTIQUE S.A.

Dirección: 122, Boulevard de la Petrusse

Nacionalidad o domicilio: Luxemburgo

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12

Teléfono: 285 74 60 Fax: 285 92 67

E-mail: info@castillograu.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

OTRO ☐

Cual _____

Número 79.397.879 de TP 68.995 del
Bogotá C.S.J.

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: Richard O. MANNION - William H. MCKENNA - Edward P. O'DONNELL - Helen
Kathleen DANAGHER - Geoffrey Gerard HAYES - Hassan MOHAMMAD - Derek Allan
PRATER - Harjit TAMBER - Malcolm WALDEN - Steve WHITELOCK - Wolfgang
FLEISCHER - Udo HAHN - Christof SPITZLEY - Christian LEUNER

Dirección: 43 Wyndham Lane Carmel, NY 10512 / 10 Long Meadow Road Yonkers, NY 10704 / 38
Chestnut Court Basking Ridge, NJ 07920 / Cambridge Science Park, Milton Road Cambridge
CB4 0GW / Cambridge Science Park, Milton Road Cambridge CB4 0GW / Cambridge Science
Park, Milton Road Cambridge CB4 0GW / Cambridge Science Park, Milton Road Cambridge
CB4 0GW / Cambridge Science Park, Milton Road Cambridge CB4 0GW / Cambridge Science
Park, Milton Road Cambridge CB4 0GW / Cambridge Science Park, Milton Road Cambridge
CB4 0GW / Posener Strasse 6 55218 Ingelheim; Nordstrasse 1 56412 Nentershausen; Am
Linsengraben 2 65626 Elbgrund; Am Stockborn 16 60439 Frankfurt

Nacionalidad o

Domicilio: New York; New York; New Jersey, USA; United Kingdom; United Kingdom; United
Kingdom; United Kingdom; United Kingdom; United Kingdom; United Kingdom;
Ingelheim, Germany; Nentershausen, Germany; Elbgrund, Germany; Frankfurt, Germany.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/000727

Fecha: 27/01/2006

Publicación Internacional No. WO 2006/079550 A2

Fecha: 03/08/2006

6

Título (54) FORMAS DE DOSIS RESISTENTE AL ALCOHOL

7

Clasificación Internacional (51) A61K 9/16 ; 9/10

8

Prioridad

(33) País de origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

Si

☒ X

No

☐

INGLATERRA -
E.U.A.

28.01.2005-
11.02.2005-
12.04.2005-
26.10.2005

0501638.1 - PCT/GB2005/050014 -
60/670,506 - 60/730,339

9

Comprobante de pago N°:

63532

Fecha:

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

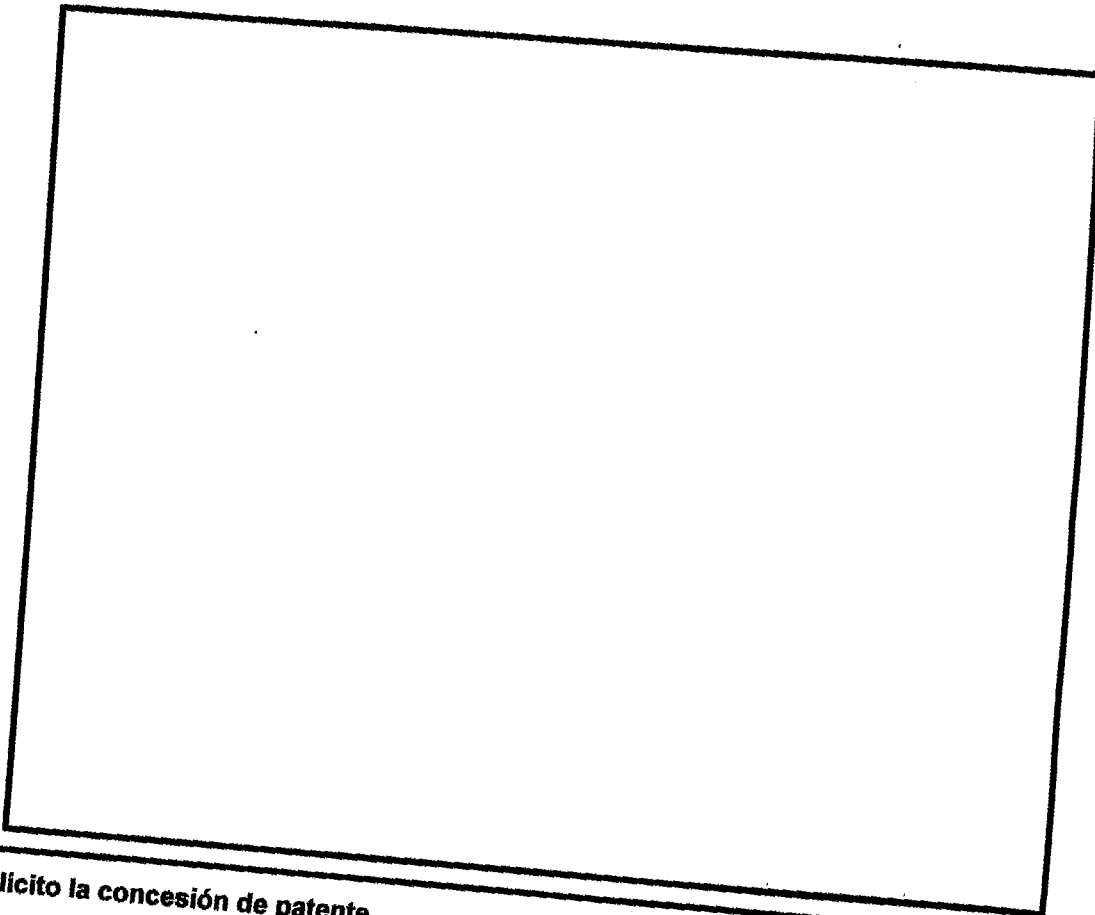
10.

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de patente,

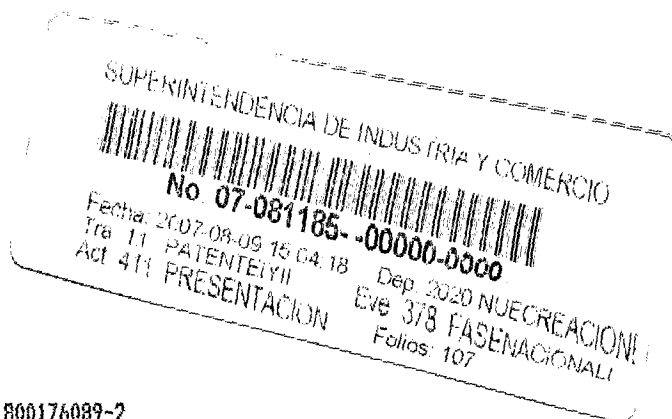
NOMBRE: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONEFIRMA: C.C. 79'397.879 Bogotá T.P. 68.995
de Bogotá del C.S.J.

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 63,532
FECHA : AGOSTO 8 DE 2007



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	64658224	08/08/2007	4,706,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

FOR PATENTS AND TRADE MARKS IN

COLOMBIA

PODER GENERAL

GENERAL POWER OF ATTORNEY

(1) EURO-CELTIQUE S.A.

(1) EURO-CELTIQUE S.A.

1 Applicant's name

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

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

2 Applicant's Address

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

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

Leave blank

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

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

4 Date

5 Applicant's signature

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

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

Dado y firmado en (4)

Given and signed in (4) Zurich
24 November 2004

(5)

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

1 AGO 2007

Corporate Seal to be affixed

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTIEIS

J. Fischer
Toesg FISCHER
Director

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

DECLARACION NOTARIAL

(Individual)

A los . . . días del mes . . . de 19 . . .
comparecí . . . personalmente ante mí, No-
tario Público . . .

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

El Notario Público,

NOTARIAL CERTIFICATE

(Individual)

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

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

Notary Public

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

(Sociedades)

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

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

de

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

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

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

Dado y firmado en . . .

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

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

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

and actually exists and is organized in accor-
dance with the laws of . . .

all the foregoing facts are known to the No-
tary due to his having examined the respective
documents to which he, the Notary attests

Granted and signed in . . .

El Notario Público

Notary Public

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

(Con legalización Consular)

(With Consular legalization)

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

-1 AGO 2007

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

Official Certification

Seen for authentication of the reverse side signature, acknowledged in our presence by
Mr. Georg Fischer, born 30.08.1951, citizen of Grosswangen LU, residing at
Froburgstrasse 21, 8832 Wollerau, according to his information,
who has identified himself by identity card.

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

Zurich, this 24. november 2004

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



NOTARIAT WIEDIKON-ZÜRICH

Andreas Widmer, Notariatsassistent

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

-1 AGO 2007

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

APOSTILLE / APOSTILHA

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

1. País: Confederación Suiza, cantón de Zurich
Confederação Sulça, Cantão de Zurique
El presente documento público / Este documento público
 2. Ha sido firmado por
foi assinado por *Andreas Widmer*
 3. Actuando en calidad de
na sua qualidade de *Notariatsassistent*
 4. Se halla sellado/timbrado con/está provisto do selo/ carimbo do (da)
Notariat Wiedikon-Zürich
- Certificado
5. En/em 8090 Zurich/Zurique
 6. El/no día **25 Nov. 2004**
 7. Por la Cancillería de Estado del cantón de Zurich
pela Chancelaria do Estado do Cantão de Zurique
 8. Con el número/selo o No. *12882/2004*



Sello/timbre/selo/carimbo

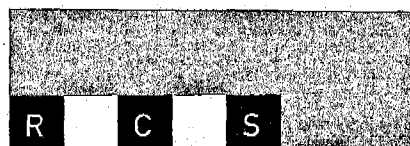
10. Firma/Assinatura

L. Schärer
L. Schärer

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

-1 AGO 2007

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS



6

EXTRAIT

EURO - CELTIQUE S.A.

Numéro d'immatriculation : B 17846

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

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

Forme juridique : Société anonyme

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

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

Capital social / fonds social :

Montant : 30.986,69 EUR

Etat de libération: Entièrement libéré

Date de constitution : 07/11/1980

Durée :
Illimitée

Administrateur(s)/gérant(s) :

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

Organe : Conseil d'administration

Nom : FISCHER Prénom(s) : Jörg

Fonction : Administrateur

Adresse privée ou professionnelle de la personne physique :

Im Tiergarten 7 - Postfach 770, CH - 8055 Zürich

Durée du mandat : Déterminée

Date de nomination : 17/03/2005

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

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

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

-1 AGO 2007

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS



Nom : MITCHELL Prénom(s) : Christopher B.
 Fonction : Administrateur
 Adresse privée ou professionnelle de la personne physique :
 15, North Audley Street, GB - W1K 6WZ Londres
 Durée du mandat : Déterminée Date de nomination : 17/03/2005
 Jusqu'à l'assemblée générale qui se tiendra en l'année : 2010
 Pouvoir de signature : Signature isolée d'un des administrateurs de la société.

Nom : DOCHERTY Prénom(s) : Douglas
 Fonction : Administrateur
 Adresse privée ou professionnelle de la personne physique :
 14, Par-le-Ville Place, BER - HMJX Hamilton, Bermuda
 Durée du mandat : Déterminée Date de nomination : 17/03/2005
 Jusqu'à l'assemblée générale qui se tiendra en l'année : 2010
 Pouvoir de signature : Signature isolée d'un des administrateurs de la société.

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

Nom : JONES Prénom(s) : Marc
 Fonction : Commissaire
 Adresse privée ou professionnelle de la personne physique :
 122, Bd de la Pétrusse, L - 2330 Luxembourg
 Durée du mandat : Déterminée Date de nomination : 17/03/2005
 Jusqu'à l'assemblée générale qui se tiendra en l'année : 2006

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

Pour extrait conforme

Luxembourg, le 19/04/2006

Pour le gestionnaire du registre de commerce et des sociétés

Nadia BOUDELIOU

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

1 AGO 2007

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
 NOTARIO VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays: Grand-Duché de Luxembourg

Le présent acte public

2. a été signé par M. Boudillon

3. agissant en qualité de Employé N.C.S.

4. est revêtu du sceau / timbre de

Attesté 6. le **21 AVR. 2006**

5. à Luxembourg

7. par Ministère des Affaires Étrangères

8. sous No 13003A

9. Sceau / timbre: 10. Signature



Paul KIRTZ
Inspecteur Principal
Bureau des Passeports,
Visas et Légalisations

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

-1 AGO 2007

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

8

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

Registro de Comercio y Sociedades R C S

Luxemburgo

EXTRACTO

EURO – CELTIQUE S.A.

Número de matrícula : B 17846

Fecha de matrícula/inscripción : 19/11/1980

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

Forma jurídica : Sociedad anónima

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

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

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

Situación de liberación: Totalmente liberado

Fecha de constitución : 07/11/1980

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

-1 AGO 2007

GUSTAVO SÁMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISÉIS

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

Duración

: ilimitada

Administrador(es) / gerente(s)

: Régimen de firma estatutario:

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

Órgano

: Junta Directiva

Apellido: FISCHER

Nombre(s): Jörg

Cargo: Administrador

Dirección personal o profesional de la persona natural:

Im Tiergarten 7 – Postfach 770, CH – 8055 Zurich

Duración del mandato: Determinada

Fecha de nombramiento: 17/03/2005

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

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

Apellido: MITCHELL

Nombre(s): Christopher B.

Cargo: Administrador

Dirección personal o profesional de la persona natural:

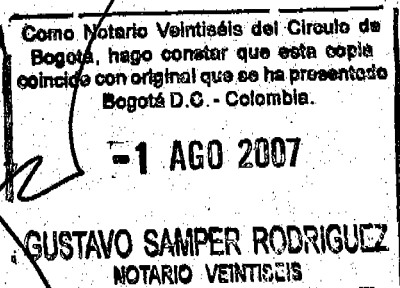
15, North Audley Street, GB – W1K 6WZ Londres

Duración del mandato: Determinada

Fecha de nombramiento: 17/03/2005

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

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



Apellido: DOCHERTY Nombre(s): Douglas

Cargo: Administrador

Dirección personal o profesional de la persona natural:

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

Duración del mandato: Determinada

Fecha de nombramiento: 17/03/2005

Hasta la asamblea general la cual

tendrá lugar en el año 2010

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

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

Apellido: JONES

Nombres: Marc

Cargo: Revisor fiscal

Dirección personal o profesional de la persona jurídica: 122, Boulevard de la

Pétrusse L – 2330 Luxemburgo

Duración del mandato: Terminada

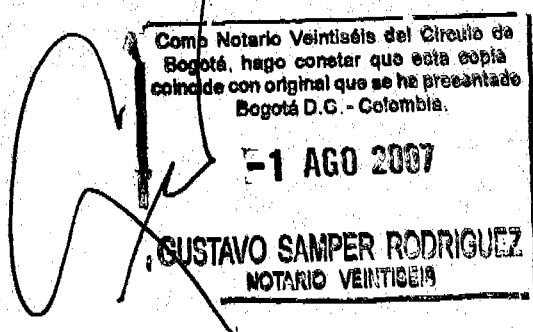
Fecha de nombramiento: 17/03/2005

Hasta la asamblea general la cual

tendrá lugar en 2006

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

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



3

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

APOSTILLA

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

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

CERTIFICADO

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

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

Traducción oficial No. 065/06

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Bogotá, D.C., el 17 de mayo de 2006.

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCÉS - ESPAÑOL
Res. Min. Justicia No. 2480/91

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

-1 AGO 2007

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 MAY 22 P 12:00

JEFES DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

947845

Juan Turpin

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

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

1469 2007

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

12

FORMAS DE DOSIS RESISTENTE AL ALCOHOL

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente GB no. 0501638.1, solicitada el 28 de enero de 2005, de la solicitud de patente PCT no. 5 PCT/GB2005/050014 solicitada el 11 de febrero de 2005, de la solicitud provisional de los Estados Unidos de América no. 60/670,506, solicitada el 12 de abril de 2005 y de la solicitud provisional de los Estados Unidos de América no. 60/730,339, solicitada el 26 de octubre de 2005.

10

CAMPO TECNICO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a formulaciones de liberación controlada resistentes a la extracción de alcohol, particularmente en formulaciones opioides de liberación controlada resistentes a extracción de alcohol.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Algunas veces los productos farmacéuticos están sujetos a abuso. Por ejemplo, una dosis en particular de un agonista opioide puede ser más potente al administrarse 20 parenteralmente en comparación con la misma dosis administrada oralmente. Algunas formulaciones pueden ser manipuladas para utilizar el agonista opioide ahí contenido en forma ilícita. Formulaciones de opioides agonistas de liberación controlada pueden ser molidas o sujetas a extracción con solventes (por ejemplo, etanol) por consumidores de drogas para proporcionar el opioide ahí contenido para liberación 25 inmediata al administrarse de forma oral o parenteral.

Formas de dosis de agonista opioide de liberación controlada que pueden liberar una porción del opioide al ser expuestos a etanol pueden resultar en que el paciente reciba la dosis en forma más rápida que la prevista si el paciente no sigue las instrucciones de 30 uso y utiliza alcohol conjuntamente con la forma de dosis.

Purdue Pharma L.P. actualmente comercializa oxicodona de liberación sostenida en formas de dosis que contienen 10, 20, 40 y 80 mg clorhidrato de oxicodona bajo la marca OxyContin.

5

Las Patentes de los Estados Unidos de América Nos. 5.266.331; 5.508.042; 5.549.912 y 5.656.295 describen formulaciones de oxicodona de liberación sostenida.

10

Purdue Pharma L.P. es el titular NDA de hidromorfona de liberación sostenida en formas de dosis que contienen 12, 16, 24 y 32 mg clorhidrato de hidromorfona bajo la marca Palladone®.

15

Durante el desarrollo de Palladone®, extracción in-vitro y estudios de disolución indicaron que la exposición de la formulación a etanol incrementó la liberación de hidromorfona, en comparación a su liberación en agua. Posteriormente, estudios farmacocinéticos en sujetos sanos han indicado que el consumo en conjunto de etanol con Cápsulas de Palladone® pueden resultar en la rápida liberación y absorción de hidromorfona a partir de la formulación.

20

Las Patentes de los Estados Unidos de América Nos. 5.958.452; 5.965.161; 5.968.551; 6.294.195; 6.335.033; 6.706.281; y 6.743.442 describen formulaciones de hidromorfona de liberación sostenida.

25

Las publicaciones de Patentes de los Estados Unidos de América Nos. 2003/0118641 y 2005/0163856 de Maloney et al. Describe una formulación opioide que utilice una resina de intercambio de iones en conjunto con una matriz hidrofóbica que es supuestamente resistente a la extracción de opioide con solventes comúnmente disponibles.

30

La Publicación de la Patente de los Estados Unidos de América No. 2004/0052731 de Hirsh et al. Describe una composición farmacéutica que puede supuestamente utilizarse para reducir la probabilidad de una administración incorrecta de drogas.

14

Existe todavía la necesidad dentro del arte para una forma de dosis oral que comprenda un agonista opioide con una liberación reducida de opioide al ser expuesto con alcohol.

5

Todas las referencias aquí citadas, incluyendo las patentes antes mencionadas, solicitudes de patentes y documentos prioritarios, se encuentran íntegramente incorporados en este documento por referencia.

10

OBJETOS Y RESUMEN DE LA INVENCION

Es un objeto de ciertas modalidades de la presente invención proporcionar una forma de dosis oral de liberación controlada que comprenda un analgésico opioide resistente a métodos comunes de extracción, particularmente con soluciones etanólicas, con el propósito de liberar el analgésico opioide para uso ilícito.

15

Es un objeto de ciertas modalidades de la presente invención proporcionar una forma de dosis oral de liberación controlada que comprenda un analgésico opioide resistente a la liberación del analgésico opioide al utilizarse conjuntamente con alcohol.

20

Es un objeto de ciertas modalidades de la presente invención proporcionar una forma de dosis oral de liberación controlada que comprenda un analgésico opioide de mayor dureza y resistente a ser molido.

25

En ciertas modalidades, la presente invención está dirigida a una forma de dosis de liberación controlada comprendiendo un analgésico opioide y un material de liberación controlada; en donde la razón de cantidad de analgésico opioide liberado luego de 1 hora de disolución in-vitro de la forma de dosis en 500 ml y/o 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con 20% etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 grados C° para la cantidad de analgésico opioide liberado luego de 1 hora de disolución in-vitro de la forma de dosis en 500 ml y/o 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con 0% etanol utilizando un Aparato I (cesta) a 100 rpm a 37 grados C° es de 2:1 o inferior, o

30

menos de alrededor de 2:1; 1.5:1 o inferior, o menos de alrededor de 1.5:1; o 1:1 o inferior, o menos de alrededor de 1:1. En ciertas modalidades, el límite inferior de dicha razón es de 0.5:1 o 1:1.

- 5 En ciertas modalidades, la presente invención esta dirigida a una forma de dosis de liberación controlada comprendiendo un analgésico opioide y una material de liberación controlada; en donde la razón de cantidad de analgésico opioide liberado luego de 1 hora de disolución in-vitro de la forma de dosis en 500 ml y/o 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con 30% etanol utilizando un Aparato I (cesta) a 100 rpm a 37 grados C° para la cantidad de analgésico opioide liberado luego de 1 hora de disolución in-vitro de la forma de dosis en 500 ml y/o 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con 0% etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 grados C° es de 4:1 o inferior, o menos de alrededor de 4:1; 3:1 o inferior, o menos de alrededor de 3:1; o 2:1 o inferior o menos de alrededor de 2:1. En ciertas modalidades, el límite inferior de esta razón es de 0.5:1 o 1:1; o 1.7:1.

- En ciertas modalidades, la presente invención está dirigida a una forma de dosis de liberación controlada comprendiendo un analgésico opioide y un material de liberación controlada; en donde la razón de cantidad de analgésico opioide liberado luego de 1 hora de disolución in-vitro de la forma de dosis en 500 ml y/o 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con 40% etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 grados C° para la cantidad de analgésico opioide liberado luego de 1 hora de disolución in-vitro de la forma de dosis en 500 ml y/o 900 ml de Fluidos Gástrico Simulado con 0% etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 grados C° es de 5:1 o inferior, o menos de alrededor de 5:1; 4:1 o inferior o menos de alrededor de 4:1; o 3:1 o inferior o menos de alrededor de 3:1. En ciertas modalidades, el límite inferior de esta razón es de 0.5:1 o 1:1; o 2.6:1.

- En ciertas modalidades, la presente invención está dirigida a una forma de dosis de liberación controlada comprendiendo una pluralidad de matrices comprendiendo una cantidad terapéuticamente efectiva de hidromorfona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, dispersa en un material de liberación controlada; en donde la

razón de cantidad de hidromorfona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma liberada luego de 1 hora de disolución in-vitro de la forma de dosis en 500 ml y/o 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con 20% etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 grados C° para la cantidad de hidromorfona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma liberada luego de 1 hora de disolución in-vitro de la forma de dosis en 500 ml y/o 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con 0% etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 grados C° es inferior a alrededor de 2:1. En mayor detalle: En ciertas modalidades, la presente invención está dirigida a una forma de dosis de liberación controlada comprendiendo una pluralidad de matrices extruidas comprendiendo una cantidad terapéuticamente efectiva de hidromorfona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, dispersado en alquilcelulosa. En dichas modalidades, la presente invención está dirigida a una forma de dosis de liberación controlada comprendiendo una pluralidad de matrices extruidas comprendiendo una cantidad terapéuticamente efectiva de hidromorfona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, dispersado en etilcelulosa. En ciertas modalidades, la presente invención está dirigida a una forma de dosis de liberación controlada comprendiendo una pluralidad de matrices extruidas comprendiendo una cantidad terapéuticamente efectiva de hidromorfona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, dispersa en alquilcelulosa, siendo el alquilcelulosa al menos un 50 %, p/p de las matrices. En ciertas modalidades, la presente invención está dirigida a una forma de dosis de liberación controlada comprendiendo una pluralidad de matrices extruidas consistentes esencialmente de hidromorfona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, dispersa en alquilcelulosa. En ciertas modalidades, la presente invención está dirigida a una forma de dosis controlada comprendiendo una pluralidad de matrices extruidas consistentes esencialmente de hidromorfona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, dispersa en alquilcelulosa, un ligante opcional y un plasticizador opcional. En ciertas modalidades, la presente invención está dirigida a una forma de dosis de liberación controlada comprendiendo una pluralidad de matrices extruidas comprendiendo hidromorfona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, dispersa en alquilcelulosa, en donde las matrices no comprenden un polímero acrílico.

- En ciertas modalidades, la presente invención está dirigida a una forma de dosis de liberación controlada comprendiendo una matriz comprendiendo una sal farmacéuticamente aceptable de un analgésico opioide en un material de liberación controlada; en donde menos de un 25% de la sal opioide es liberada luego de 1 hora de disolución in-vitro de la forma de dosis en 500ml y/o 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con 20% etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 grados C°. En mayor detalle: En tales modalidades, la presente invención está dirigida a una forma de dosis de liberación controlada comprendiendo una pluralidad de matrices comprendiendo una sal farmacéuticamente aceptable de un analgésico opioide en un material de liberación controlada. En tales modalidades, la presente invención está dirigida a una forma de dosis de liberación controlada comprendiendo una matriz comprendiendo una sal farmacéuticamente aceptable de un analgésico opioide en un excipiente farmacéuticamente aceptable; y una capa comprendiendo un material de liberación controlada dispuesto alrededor de la matriz, por ejemplo, en tales modalidades, la presente invención está dirigida a una forma de dosis de liberación controlada comprendiendo una pluralidad de matrices comprendiendo una sal farmacéuticamente aceptable de un analgésico opioide en un excipiente farmacéuticamente aceptable, y una capa comprendiendo un material de liberación controlada dispuesta alrededor de cada una de las matrices.
- En ciertas modalidades la presente invención está dirigida al uso de un polímero termoplástico escasamente permeable al agua o un polímero hidrofóbico como material matriz de liberación controlada en la manufacturación de una formulación matriz opioide de liberación controlada a fin de otorgar resistencia a extracción de alcohol del opioide, en donde dicha formulación conteniendo el polímero termoplástico escasamente permeable al agua o polímero hidrofóbico como material matriz de liberación controlada libera menos opioide en un análisis de extracción de alcohol en comparación a la misma formulación pero con el polímero termoplástico escasamente permeable al agua o polímero hidrofóbico sustituido en parte o íntegramente por otros materiales matrices.

En ciertas modalidades la presente invención está dirigida al uso de un polímero termoplástico escasamente permeable al agua como material matriz de liberación controlada en la manufacturación de un formulación matriz opioide de liberación controlada para otorgar resistencia a la extracción de alcohol, en donde dicha formulación luego de 15 minutos de agitación en 40 % etanol a temperatura ambiente utilizando un Frasco de Agitación Stuart Scientific Modelo SF1 fijado en 500 a 600 oscilaciones por minuto, libera menos de un 35% de opioide. En tales modalidades, dicha formulación libera menos de un 30 %, más preferentemente menos de un 25 % de sal opioide, o desde un 15 a un 25 % sal opioide.

10

En ciertas modalidades la presente invención está dirigida al uso de un material polímero hidrofóbico como material matriz de liberación controlada en la manufacturación de una formulación matriz opioide de liberación controlada para otorgar resistencia a la extracción de alcohol, en donde menos de un 25 % de opioide es liberado luego de 1 hora de disolución in-vitro de una forma de dosis comprendiendo dicha formulación en 500 ml y/o 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 20 % etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) operando a 100 rpm a 37 °C.

15

En ciertas modalidades, la presente invención está dirigida al uso de un material hidrofóbico como material matriz de liberación controlada en la manufacturación de una formulación matriz opioide de liberación controlada a fin de otorgar Resistencia a la extracción de alcohol, en donde la razón de la cantidad de opioide liberado luego de 1 hora de disolución in-vitro de la forma de dosis comprendiendo dicha formulación en 900 y/o 500 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 20 % etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 °C, para la cantidad de opioide liberado luego de 1 hora de disolución in-vitro de la forma de dosis comprendiendo dicha formulación en 900 y/o 500 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 0 % etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 °C, es inferior de alrededor de 2:1.

20

25

En ciertas modalidades, la presente invención está dirigida a un método para tratar dolor que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una forma de dosis de acuerdo a lo aquí descrito.

30

En ciertas modalidades, la presente invención está dirigida a un método para impedir el abuso de un opioide agonista comprendiendo preparar una forma de dosis de acuerdo a lo aquí descrito.

5

Las formulaciones aquí descritas pretenden liberar la droga durante un período de tiempo prolongado para proporcionar un efecto terapéutico. En ciertas modalidades, las formulaciones de liberación controlada proporcionan un efecto terapéutico de al menos 12 horas o 24 horas.

10

El término "liberación controlada" en la medida que se aplica a un agonista opioide se define para propósitos de la presente invención como la liberación del opioide desde la formulación a una razón que proporcione una mayor duración de acción que una única dosis de la formulación normal (esto es, liberación inmediata). Por ejemplo, una

15

formulación oral de liberación inmediata puede liberar la droga durante un intervalo de tiempo de 1 hora, en comparación con la formulación oral de liberación controlada la que puede liberar la droga durante un intervalo de tiempo de 4 a 24 horas.

20

Para propósitos de la presente invención, el término "analgésico opioide" es intercambiable con el término "opioide" e incluye un agonista o una combinación de más de un agonista opioide, y también incluye el uso de un agonista-antagonista en forma combinada; un agonista parcial y combinaciones de un agonista opioide y un antagonista opioide, en donde la combinación proporciona un efecto analgésico, estereoisómeros de los mismos; y éter o éster de los mismos; o una mezcla de

25

cualquiera de los anteriores. Respecto de ciertas modalidades de la presente invención, el término "agonista opioide" es intercambiable con el término "analgésico opioide" e incluye un agonista o combinación de más de un agonista opioide, y también incluye el uso de un agonista-antagonista en forma combinada; un agonista parcial; estereoisómeros de los mismos; un éter o éster de los mismos; o una mezcla de

30

cualquiera de los anteriores.

La presente invención aquí descrita pretende abarcar el uso de cualquier sal farmacéuticamente aceptable del opioide. El término "sal opioide" se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable del opioide. Cualquier modalidad de la invención haciendo referencia a un opioide se entiende que también se refiere a sal opioide.

5

Sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, sales metálicas tales como sal sódica, sal potásica, sal de cesio y similares; metales alcalinos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales amina orgánicas tales como sal trietilamina, sal piridina, sal picolina, sal etanolamina, sal trietanolamina, 10 sal dicitclohexilamina, sal N,N'-dibenziletilenediamina y similares; sales ácidas inorgánicas tales como clorhidrato, hidrobromida, sulfato, fosfato y similares; sales ácidas orgánicas tales como formeato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, benzenosulfonato, p-toluenosulfonato, y similares; sales amino ácidos tales como arginato, asparginato, 15 glutamato y similares.

Los opioides utilizados de acuerdo a la presente invención pueden contener uno más centros asimétricos los que pueden proporcionar enantiómeros, diastereómeros u otras formas estereoisoméricas. La presente invención también pretende abarcar el uso de 20 todas tales posibles formas como también sus formas racémicas y resueltas y combinaciones de los mismos. Cuando los compuestos aquí descritos contienen doble enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, se pretende que incluye tanto el isómero geométrico E como el Z. Asimismo, todos los tautómeros pretenden ser abarcados por la presente invención.

25

En ciertas modalidades, la matriz o pluralidad de matrices de la forma de dosis aquí descrita consiste esencialmente de un analgésico opioide disperso en una alquilcelulosa; y un ligante opcional, y un plasticizador opcional.

30

En ciertas modalidades, la forma de dosis aquí descrita no comprende un polímero acrílico. En ciertas modalidades, la matriz o pluralidad de matrices de la forma de dosis aquí descrita no comprende un polímero acrílico.

21

De acuerdo a la utilización aquí dada, el término "estereoisómeros" es un término general utilizado 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 sean contraímagenes uno del otro (diastereómeros).

El término "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono a los que cuatro grupos diferentes se encuentran adjuntos.

10

El término "enantiómero" o "enantiomérico" se refiere a una molécula que no se encuentra superimpuesta sobre su contraíimagen y en consecuencia ópticamente activa mientras que el enantiómero rota el plano de luz polarizada en una dirección y su contraíimagen rota el plano de luz polarizada en dirección opuesta.

15

El término "racémico" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros, ópticamente inactivo.

El término "resolución" se refiere a la separación o concentración o agotamiento de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.

20

El término "capa" significa un material dispuesto alrededor de un sustrato (el que puede ser el mismo y uno o más capas intermediarias opcionales tales como, por ejemplo, una capa de sellado), el que puede aplicarse, por ejemplo, con un revestimiento. La disposición de las capas sobre los sustratos puede ser efectuada por procedimientos conocidos en el arte, por ejemplo, revestimiento spray, sumergidas o revestidas.

25

El término "dispuesto alrededor" significa que el material en capa dispuesto alrededor de una partícula cubre al menos una porción de la partícula, con o sin una capa intermedia o capas entre la sustancia y la partícula. En ciertas modalidades, el material cubre un promedio de al menos un 50% del área de superficie de la partícula. En ciertas modalidades, el material cubre completamente la partícula.

30

22

El término "resistente a la extracción de alcohol" en su sentido más amplio se refiere a la habilidad de la formulación de liberar una menor cantidad de opioide al ser expuesto a una solución comprendiendo etanol que una formulación comparativa, a pesar del hecho que "resistencia a la extracción de alcohol" puede definirse alternativamente o más aún respecto a modalidades específicas de la invención. Dentro del significado de la presente invención resistencia a la extracción de alcohol se puede analizar y definir mediante varios "análisis de extracción de alcohol" que involucran someter la formulación a una solución comprendiendo etanol como se describe en este documento.

El término "formulación matriz de liberación controlada" se refiere a la composición incluyendo los materiales de liberación controlada y el opioide. A menos que se indique específicamente, el término "formulación matriz de liberación controlada" se refiere a dicha formulación en forma intacta.

El término "forma de dosis de liberación controlada" se refiere a la forma de administración comprendiendo el opioide en forma de liberación controlada, por ejemplo, en forma de "formulación matriz de liberación controlada" o en cualquier otra forma de liberación controlada a que se haga referencia en este documento. A menos que se indique específicamente, el término "forma de dosis de liberación controlada" se refiere a dicha forma de dosis en forma intacta. La forma de dosis puede, por ejemplo, ser una tableta comprendiendo la formulación matriz de liberación controlada comprimida o una cápsula comprendiendo la formulación matriz de liberación controlada en la forma de multi partículas.

La resistencia a extracción de alcohol puede, por ejemplo, analizarse sometiendo la formulación a Fluido Gástrico Simulado (SGF) con un 20% etanol. Una manera típica de obtener "900 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF) con un 20% etanol" es mezclando 800 ml de SGF con 210 ml de 95% etanol/agua (lo que proporciona 200 ml etanol) y sacando 900 ml de la mezcla. El efecto de los 10 ml de agua adicionales del 95% etanol será mínimo en los porcentajes de SGF y etanol en la mezcla de 900 ml.

24

La resistencia a la extracción de alcohol también puede analizarse utilizando una solución acuosa comprendiendo un 40% de etanol.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

5

La Figura 1 ilustra los resultados de disolución in-vitro de las composiciones A-F del Ejemplo 5.

Las Figuras 2 y 3 ilustran los resultados de disolución in-vitro del Ejemplo 9.

10 La Figura 4 ilustra los resultados de la prueba de trituración utilizando un Triturador de Píldoras o Cucharas del Ejemplo 14.

La Figura 5 ilustra los resultados de la prueba de trituración utilizando una Mano y Mortero del Ejemplo 14.

La Figura 6 ilustra los resultados de la prueba de extracción de alcohol del Ejemplo 14.

15 La Figura 7 ilustra los resultados de la prueba de extracción de alcohol de los Ejemplos 15 a 21 descritos en el Ejemplo 25.

La Figura 8 ilustra los perfiles de disolución en Fluido Gástrico Simulado con un 40% alcohol de los Ejemplos 15 a 21 descrito en el Ejemplo 25.

La Figura 9 ilustra los perfiles de disolución en Fluido Gástrico Simulado de los Ejemplos 15 a 20 descrito en el Ejemplo 25.

20 La Figura 10 ilustra los perfiles de disolución en Fluido Gástrico Simulado en un 40% de alcohol de los Ejemplos 22 a 24 descrito en el Ejemplo 25.

La Figura 11 ilustra los perfiles de disolución en Fluido Gástrico Simulado de los Ejemplos 22 a 24 descritos en el Ejemplo 25.

25

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los consumidores de drogas a veces tratan de lograr efectos eufóricos manipulando formulaciones de drogas para acelerar el comienzo.

30 La manera más rudimentaria de lograr esto es machacando la forma de dosis en un polvo fino a fin de tratar de lograr que el ingrediente activo se torne disponible.

Abusadores orales mastican y/o se tragan el material, y abusadores nasales machacan las formulaciones para inhalarlas.

- 5 Para manipulación parenteral o intravenosa, el material machacado es a veces disuelto en agua con calor y filtrado a una jeringa para inyectar.

- Además de las antes mencionadas técnicas de "manipulación directa", consumidores más determinados también pueden utilizar una variedad de "química de cocina", a fin de tratar de aislar completamente el ingrediente activo de una formulación matriz. Un
- 10 método involucra extracciones de un-paso a medios comúnmente disponibles tales como agua o etanol o mezclas de los mismos.

- En ciertas modalidades, la presente invención está dirigida a una forma de dosis de liberación controlada comprendiendo una matriz comprendiendo una sal
- 15 farmacéuticamente aceptable de un analgésico opioide en un material de liberación controlada; en donde menos de un 25%, o menos de un 20% de la sal opioide es liberada luego de 1 hora de disolución in-vitro de la forma de dosis en 500 ml y/o 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 20% etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 grados C°. En ciertas modalidades, al menos un 5%, o un 10% de
- 20 analgésico opioide es liberado bajo estas condiciones de disolución. A mayor abundamiento, la presente invención está dirigida a una forma de dosis de liberación controlada comprendiendo una pluralidad de matrices comprendiendo una sal farmacéuticamente aceptable de un analgésico opioide en un material de liberación controlada. En ciertas modalidades, la presente invención está dirigida a una forma de
- 25 dosis de liberación controlada comprendiendo una matriz comprendiendo una sal farmacéuticamente aceptable de un analgésico opioide en un excipiente farmacéuticamente aceptable; y una capa comprendiendo un material de liberación controlada dispuesto alrededor de la matriz. En ciertas modalidades, la presente invención está dirigida a una forma de dosis de liberación controlada comprendiendo
- 30 una pluralidad de matrices comprendiendo una sal farmacéuticamente aceptable de un analgésico opioide en un excipiente farmacéuticamente aceptable; y una capa

comprendiendo un material de liberación controlada dispuesto alrededor de cada una de las matrices.

- 5 En ciertas modalidades la forma de dosis de liberación controlada comprende una formulación matriz de liberación controlada la cual no contiene más de un 15% (en peso), preferentemente no contiene más de un 20 % (en peso) C_{12} a C_{36} alcohol alifático seleccionado del grupo consistente de alcohol estearílico, alcohol cetílico y alcohol cetoestearílico.
- 10 En ciertas modalidades, la presente invención está dirigida a una forma de dosis de liberación controlada comprendiendo un analgésico opioide y un material de liberación controlada; en donde la razón de la cantidad de analgésico opioide liberado luego de 1 hora de disolución in-vitro de la forma de dosis en 500 ml y/o 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 20% etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 grados
- 15 C° para la cantidad de analgésico opioide liberado luego de 1 hora de disolución in-vitro de la forma de dosis en 500 ml y/o 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 0% etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 grados C° es de 2:1 o inferior, o menos a alrededor de 2:1; 1.5:1 o inferior, o menos de alrededor de 1.5:1; o 1:1 o inferior o menos de alrededor de 1:1. En ciertas modalidades, el límite más bajo
- 20 de esta razón es de 0.5:1 ó 1:1.

- 25 { En ciertas modalidades la forma de dosis de liberación controlada comprende una formulación matriz de liberación controlada la cual no contiene más de un 15% (en peso), preferentemente no contiene más de un 20 % (en peso) C_{12} a C_{36} alcohol alifático seleccionado del grupo consistente de alcohol estearílico, alcohol cetílico y alcohol cetoestearílico.

- 30 En ciertas modalidades la presente invención está dirigida al uso de un polímero termoplástico escasamente permeable al agua como material matriz de liberación controlada en la manufacturación de una formulación matriz opioide de liberación controlada para otorgar resistencia a la extracción de alcohol, en donde dicha formulación luego de 15 minutos de agitación en un 40 % etanol a temperatura

ambiente utilizando un Frasco de Agitación Stuart Scientific Modelo SF1 ajustado de 500 a 600 oscilaciones por minuto, libera menos de un 35 % de opioide. En ciertas modalidades, dicha formulación libera menos de un 30 %, más preferentemente menos de un 25 % de sal opioide, o desde un 15 a un 25 % de sal opioide.

5

En ciertas modalidades la presente invención está dirigida al uso de un polímero de material hidrofóbico como material matriz de liberación controlada en la manufacturación de una formulación matriz opioide de liberación controlada para otorgar resistencia a la extracción de alcohol, en donde menos de un 25 % del opioide es liberado luego de 1 hora de disolución in-vitro de una forma de dosis comprendiendo dicha formulación en 500ml y/o 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 20 % etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) operando a 100 rpm a 37 °C.

10

En ciertas modalidades la presente invención está dirigida al uso de un material hidrofóbico como material matriz de liberación controlada en la manufacturación de una formulación matriz opioide de liberación controlada a fin de otorgar resistencia a la extracción de alcohol, en donde la razón de la cantidad de opioide liberado luego de 1 hora de disolución in-vitro de la forma de dosis comprendiendo dicha formulación en 900 y/o 500 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 20 % etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 °C, para la cantidad de opioide liberado luego de 1 hora de disolución in-vitro de la forma de dosis comprendiendo dicha formulación en 900 y/o 500 ml de Fluido Gástrico Simulado con 0 % etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 °C, es inferior a alrededor de 2:1.

15

20

25

30

En cualquiera de las modalidades aquí descritas, la forma de dosis puede comprender una matriz comprendiendo el analgésico opioide y el material de liberación controlada; una pluralidad de matrices comprendiendo el analgésico opioide y el material de liberación controlada; una matriz comprendiendo el analgésico opioide y un excipiente farmacéuticamente aceptable y una capa comprendiendo un material de liberación controlada dispuesto alrededor de la matriz; o una pluralidad de matrices comprendiendo el analgésico opioide y un excipiente farmacéuticamente aceptable y una capa comprendiendo un material de liberación controlada dispuesta alrededor de

21

cada una de las matrices. Esta lista no pretende ser exclusiva.

- 5 En ciertas modalidades, la forma de dosis puede comprender un analgésico opioide en un centro osmótico con una membrana semipermeable envolviendo el centro. La forma de dosis puede tener un paso opcional para la entrega osmótica del analgésico opioide al administrarse.

- 10 En ciertas modalidades de la presente invención, el material de liberación controlada comprende un material hidrofóbico, preferentemente una alquilcelulosa, y más preferentemente etilelulosa. En ciertas modalidades de la presente invención, el material de liberación controlada comprende un polímero termoplástico escasamente permeable al agua, preferentemente alquilcelulosa y más preferentemente etilcelulosa.

- 15 En ciertas modalidades de la invención el antes mencionado material hidrofóbico o dicho polímero termoplástico escasamente permeable al agua es utilizado para otorgar resistencia a la extracción de alcohol como se describe en este documento. Las modalidades descritas más abajo proporcionan una descripción más detallada acerca del uso de dicho material hidrofóbico o dicho polímero termoplástico escasamente permeable al agua para otorgar resistencia a la extracción de alcohol.

- 20 En ciertas modalidades, el etilcelulosa se encuentra presente en peso en una cantidad de al menos un 40%, al menos un 45%, al menos un 50%, al menos un 55% o al menos un 60% de la matriz o matrices. En otras modalidades, el etilcelulosa se encuentra presente en peso en una cantidad de a lo más un 70%, a lo más un 80% o a lo más un 90% de la matriz o matrices.

- 30 En ciertas modalidades la presente invención está dirigida al uso de alquil celulosa, preferentemente etil celulosa, en una cantidad desde 5 a 60 % (en peso) de la formulación matriz de liberación controlada, preferentemente desde 10 a 50 % (en peso), más preferentemente desde 20 a 45 % (en peso) de la formulación matriz de liberación controlada.

28

En ciertas modalidades la presente invención está dirigida al uso de etil celulosa en combinación con al menos un segundo material matriz de liberación controlada, seleccionado de un polímero polimetacrilato, preferentemente copolímero insoluble al agua poli (etil acrilato, metil metacrilato).

5

En ciertas modalidades, comprendiendo un alquilcelulosa, el material de liberación controlada comprende además un polímero polimetacrilato en una cantidad de peso de al menos un 5%, al menos un 10%, al menos un 15%, al menos un 20% o al menos un 25% de la matriz o matrices. En otras modalidades, el polímero polimetacrilato se encuentra presente en una cantidad de peso de a lo más un 30%, o a lo más un 35% de la matriz o matrices.

10

En ciertas modalidades comprendiendo alquil celulosa, preferentemente etil celulosa, la formulación matriz de liberación controlada comprende además un polímero polimetacrilato, preferentemente un copolímero neutro insoluble al agua poli(etil acrilato, metil acrilato) en una cantidad de 5 % a 66 % (en peso), preferentemente 15 % a 50 % (en peso), más preferentemente 20 % a 45 % (en peso) y más preferentemente 25 % a 45 % (en peso) de la formulación matriz de liberación controlada.

15

En un aspecto, la formulación farmacéutica de liberación controlada puede obtenerse o es obtenible mediante extrusión por fusión y puede incluir un copolímero neutro poli(etil acrilato, metil metacrilato) y un ingrediente activo. Las características tipo-goma de este polímero proporcionan multi partículas las que son típicamente elásticas y comprimibles sin romperse, y son preferentemente resilientes.

20

En una forma preferida, las multi partículas pueden comprimirse por mano entre dos superficies rígidas, por ejemplo una moneda y un mesón o entre dos cucharas, sin romperse. Las multi partículas pueden distorsionarse pero no romperse o destruirse y pueden restablecer, en forma relativa, su forma original.

25

30

Las características de goma ayudan a otorgar Resistencia a la manipulación. La resistencia a la manipulación es de especial relevancia para productos que contienen

analgésicos opioides u otros ingredientes activos sujetos a abuso. La resistencia a abuso de multi partículas preferidas de la invención puede demostrarse agitando la cantidad de dosis de las multi partículas en agua y/o etanol, por ejemplo en un 40% etanol.

5

Al analizarse de esta forma, las multi partículas preferidas demostrarán al menos una de las siguientes características de agente activo:

10 15 minutos de agitación en agua a temperatura ambiente: menos de un 15, menos de un 10% de liberación del agente activo, preferentemente menos de un 7,5% de liberación de agente activo, más preferentemente, menos de un 5% de liberación de agente activo, por ejemplo 1,5 a 4% de liberación de agente activo.

15 5 minutos en agua a 50°C seguido por 15 minutos de agitación a la misma temperatura: menos de un 20% de liberación de agente activo, preferentemente menos de un 15% de liberación de agente activo, más preferentemente menos de un 12% de liberación de agente activo, por ejemplo 4 a 12% de liberación de agente activo.

5 minutos a 75°C seguido por 15 minutos de agitación a la misma temperatura: menos de un 25% de liberación de agente activo, preferentemente menos de un 20% de liberación de agente activo, más preferentemente menos de un 15% de liberación de agente activo, por ejemplo 10 a 15% de liberación de agente activo.

20 5 minutos a 100°C seguido por 15 minutos de agitación a la misma temperatura: menos de un 30% de liberación de agente activo, preferentemente menos de un 25% de liberación de agente activo, más preferentemente menos de un 20% de liberación de agente activo, por ejemplo 12 a 20% de liberación de agente activo.

25 15 minutos de agitación en 40% etanol a temperatura ambiente: menos de un 35% de liberación de agente activo, preferentemente menos de un 30% de liberación de agente activo, más preferentemente menos de un 25% de liberación de agente activo, por ejemplo 15 a 20% de liberación de agente activo.

30 Alternativamente, la resistencia a la manipulación de multi partículas de la invención puede ser demostrada sometiendo una cantidad de dosis de multi partículas a molido en una mano y mortero con 24 rotaciones de la mano y colocando el producto en 900 ml de agua a 37°C durante 45 minutos. Las cantidades de agente activo extractado

20

pueden determinarse mediante HPLC y detección UV por ejemplo a una longitud de onda de 210 nm.

5 Al analizarse utilizando este método, multi partículas preferidas de acuerdo a la invención arrojarán las siguientes características de liberación de agente activo: inferior a un 12,5% de liberación de agente activo, preferentemente inferior a un 10% de liberación de agente activo, más preferentemente menos de un 7,5% de liberación de agente activo, por ejemplo 2 a 7,5% de liberación de agente activo.

10 En un método adicional, la resistencia a manipulación de multi partículas preferidas de la invención puede demostrarse machacando una cantidad de dosis de multi partículas entre dos cucharas o en un machacador de píldoras, tal como un Pulverizador de Píldoras comercializado por Apex Healthcare Products, y luego extractando en 2 ml de agua calentada a punto de ebullición en una cuchara y luego filtrada. Las cantidades
15 de agente activo extractado pueden luego determinarse mediante HPLC y detección UV por ejemplo a una longitud de onda de 210 nm.

Al analizarse utilizando este método, multi partículas preferidas de acuerdo a la invención arrojarán las siguientes características de liberación de agente activo; menos
20 de un 27,5% de liberación de agente activo, preferentemente menos de un 15% de liberación de agente activo, más preferentemente menos de un 5% de liberación de agente activo, por ejemplo 1 a 5% de liberación de agente activo.

25 Para otorgar tal resistencia a la manipulación, la presente invención puede incluir el uso de un copolímero neutro poli(etil acrilato, metilacrilato) en la preparación de una formulación farmacéutica para proporcionar resistencia a la manipulación. Un copolímero neutro poli(etil acrilato, metil metacrilato) puede ser incorporado con el ingrediente activo en la formulación.

30 En ciertas modalidades de la presente invención, la forma de dosis incluye además un ligante en una cantidad de peso de al menos un 1%, al menos un 3%, o al menos un 5% de la matriz o matrices. En otras modalidades, el ligante se encuentra en una

31

cantidad de peso de a lo más un 7%, o a lo más un 10% de la matriz o matrices. En ciertas modalidades, el ligante es un hidroxialquilcelulosa tal como hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa.

- 5 En ciertas modalidades de la presente invención, la forma de dosis comprende además un plasticizador en una cantidad de peso de al menos un 3%, al menos un 5%, al menos un 15%, o al menos un 25% de la matriz o matrices. En otras modalidades, el plasticizador se encuentra en una cantidad de peso de a lo más un 30%, o a lo más un 40% de la matriz o matrices.
- 10 En ciertas modalidades, el plasticizador tiene un punto de fusión de al menos 80° C. Esto ayuda a minimizar la disolución de la forma de dosis en agua caliente en un intento de liberar el analgésico opioide ahí contenido. En ciertas modalidades, el plasticizador es aceite de castor.
- 15 Un análisis de extracción por agua caliente se puede conducir de la siguiente forma: colocar una unidad de dosis de cada producto de droga dentro de dos recipientes vibratorios separados y etiquetados como 1 y 2, respectivamente. Añadir 10 mL de solvente de extracción a cada recipiente. Si se especifica, colocar los recipientes en un
- 20 baño de agua regulada a una temperatura específica (50, 75 o 100 °C) durante 5 minutos. Colocar ambos recipientes en un laboratorio agitador articulado y remover el recipiente 1 después de 15 minutos y el recipiente 2 después de 120 minutos. Las muestras a temperatura ambiente son colocadas directamente sobre el agitador.
- 25 En ciertas modalidades, la razón en peso porcentual de la cantidad de analgésico opioide liberado a 50°C, 120 minutos de agitación, basado en la cantidad total de opioide en la formulación o forma de dosis de liberación controlada analizada, para el peso porcentual de la cantidad de analgésico opioide liberado luego de RT 120 minutos de agitación, basado en la cantidad total de opioide en la forma de dosis o formulación
- 30 de liberación controlada analizada es de 1,2 o menos, preferentemente 1 o menos o 0,9 o menos.

23

- En ciertas modalidades, porque la razón en peso porcentual de la cantidad de analgésico opioide liberado a 75°C, 15 minutos de agitación, basado en la cantidad total de opioide en la formulación o forma de dosis de liberación controlada, para el peso porcentual de la cantidad de analgésico opioide liberado luego de RT 15 minutos de agitación, basado en la cantidad total de opioide en la forma de dosis o formulación de liberación controlada analizada es de 1,2 o menos, preferentemente 1 o menos o 0,9 o menos.

- En ciertas modalidades, la razón en peso porcentual de la cantidad de analgésico opioide liberado a 100°C, 15 minutos de agitación, basado en la cantidad total de opioide en la formulación o forma de dosis de liberación controlada, para el peso porcentual de la cantidad de analgésico opioide liberado luego de RT 15 minutos de agitación, basado en la cantidad total de opioide en la forma de dosis o formulación de liberación controlada analizada es de 1,3 o menos, preferentemente 1,2 o menos o 0,9 o menos.

- En ciertas modalidades, la razón en peso porcentual de la cantidad analgésico opioide liberado a 100°C, 120 minutos de agitación, basado en la cantidad total de opioide en la formulación o forma de dosis de liberación controlada, para el peso porcentual de la cantidad de analgésico opioide liberado luego de RT 120 minutos de agitación, basado en la cantidad total de opioide en la forma de dosis o formulación de liberación controlada analizada es inferior a 2, preferentemente, 1,5 o menos ó 1 o menos ó 0,9 o menos.

- En ciertas modalidades la cantidad de alquil celulosa, preferentemente etil celulosa, es inferior a un 20 % (en peso), preferentemente inferior a un 15 % (en peso), más preferentemente inferior a un 10 % (en peso) pero superior a un 5% (en peso) de la formulación matriz de liberación controlada.

- En más detalle: en tales modalidades preferentemente se utiliza alquil celulosa, especialmente etil celulosa en la forma de partículas o dispersiones acuosas de alquil celulosa.

En el caso de partículas de etil celulosa, ésta tiene preferentemente una viscosidad dentro del rango de 3 a 110 cP, al medirse en un solución de un 5 % a 25 °C en un viscosímetro Ubbelohde con un solvente en un 80 % de tolueno y un 20 % alcohol.

- 5 Preferentemente, la viscosidad se encuentra dentro del rango de 18 a 110 cP y más preferentemente dentro del rango de 41 - 49 cP. Etil celulosa adecuado es proporcionado por Dow Chemical Company bajo la marca Ethocel™ Standard 45. Una alternativa de etil celulosa es Ethocel™ Standard 7.

- 10 En el caso de dispersiones acuosas de etil celulosa, una dispersión de etil celulosa 20 cP con dibutilo/sebacato, hidróxido de amonio, ácido oléico y sílice coloidal anhidro es preferible, lo que se encuentra disponible bajo la marca Surlease™ E-7-7050.

- 15 En ciertas modalidades, la presente invención está dirigida al uso de etil celulosa en combinación con al menos un plasticizador o un Segundo material matriz de liberación controlada seleccionado de alcoholes alifáticos C₁₂ a C₃₆ y los correspondientes ácidos alifáticos, preferentemente alcohol estearílico, alcohol cetílico y alcohol cetoestearílico y los correspondientes ácidos esteáricos y palmíticos y mezclas de los mismos, en donde la cantidad de alcohol alifático C₁₂ a C₃₆ o ácido alifático es preferentemente de
20 al menos un 5 %, más preferentemente al menos un 10 % (en peso), más preferentemente al menos un 15 % (en peso) y más preferentemente un 20 % a un 25 % (en peso) de la formulación matriz de liberación controlada.

- 25 En ciertas modalidades de la invención, la forma de dosis comprende, además de alquil (etil) celulosa y/o el alcohol graso, saturadores y sustancias adicionales, tales como ayudantes de granulación, lubricantes, troqueladores, agentes de fluido y plasticizadores.

- 30 Se puede utilizar como saturadores lactosa, glucosa, o sacarosa, almidones y sus hidrolisatos, celulosa microcristalina, celatosa, alcoholes dulces tales como sorbitol o manitol, sales poli solubles al calcio tales como calciohidrogenofosfato, dicalcio o tricalciofosfato.

34

Se puede utilizar povidona como ayudante de granulación.

5 Preferentemente, se puede utilizar como agente de fluido o lubricantes sílice altamente-dispersada (Aerosil®), talco, almidón de maíz, óxido de magnesio y estearato de magnesio o calcio.

Preferentemente, se puede utilizar estearato de magnesio y/o calcio como lubricantes. Grasas tales como aceite de castor hidrogenado también puede utilizarse.

10

De acuerdo a tales modalidades, una formulación especialmente preferida es aquella que comprende etilcelulosa, alcohol estearílico, estearato de magnesio como lubricante, lactosa como saturador y povidona como ayudante de granulación.

15

En ciertas modalidades de la presente invención, la formulación matriz de liberación controlada no contiene un copolímero neutro insoluble al agua poli (etil acrilato metil acrilato) y/o un copolímero de cloruro de poli(met)acrilato trimetilamonimetilacrilato.

20

En ciertas modalidades de la presente invención, el material hidrofóbico en un polímero entérico. Ejemplos de polímeros entéricos adecuados incluyen celulosa acetato ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, polivinilacetato ftalato, copolímero metacrílico ácido, laca, succinato hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa acetato trimelitato, y mezcla de cualquiera de los anteriores.

25

La forma de dosis de la presente invención puede prepararse mediante extrusión o granulación de acuerdo con las enseñanzas de, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos de América Nos. 5.266.331; 5.958.452; y 5.965.161.

30

En ciertas modalidades, en modalidades particulares comprendiendo alquil celulosa, por ejemplo etil celulosa en combinación con alcoholes grasos o ácidos grasos como se describe anteriormente (esto es, los alcoholes alifáticos C_{12} a C_{36} y los correspondientes ácidos alifáticos), la producción de formulaciones farmacéuticas o

65

etapas preliminares del mismo, los que se encuentran conforme con la invención, es especialmente ventajosa por medio de tecnología de extrusión. En una modalidad preferida, formulaciones farmacéuticas o etapas preliminares del mismo se producen mediante extrusión por fusión con extrusores en contra-rotación que comprenden dos tornillos. En otra modalidad preferida la producción se realiza mediante extrusión, con extrusores con uno o más tornillos. Estos extrusores también pueden comprender elementos amasadores.

La extrusión es también un proceso de producción bien establecido dentro de la tecnología farmacéutica es conocido para la persona versada en el arte. La persona versada en el arte está conciente que durante el proceso de extrusión, varios parámetros, tales como velocidad de alimentación, velocidad del tornillo, temperatura de calentamiento de las diferentes zonas del extrusor (en caso de encontrarse disponible), contenido de agua, etc. pueden variar a fin de producir productos con las características deseadas.

Los parámetros antes mencionados dependerán del tipo de extrusor utilizado. Durante la extrusión la temperatura de las zonas de calentamiento, en donde los componentes de la formulación inventiva se funden, puede ser entre 40 a 120 °C o entre 40 a 160 °C, preferentemente entre 50 a 100 °C o preferentemente entre 50 a 135 °C, más preferentemente entre 50 a 90 °C, aún más preferentemente entre 50 a 70 °C y más preferentemente entre 50 a 65 °C, particularmente si se utilizan extrusores de dos tornillos en contra rotación (tal como un Leistritz Micro 18 GGL). La persona versada en el arte sabe que no cada zona de calentamiento debe calentarse. Particularmente detrás del alimentador en donde los componentes se mezclan, puede ser necesario enfriar a alrededor de 25 °C. La velocidad del tornillo puede variar entre 100 a 500 revoluciones por minuto (rpm), preferentemente entre 100 a 250 rpm, más preferentemente entre 100 a 200 rpm y más preferentemente alrededor de 150 rpm, específicamente si se utilizan extrusores dos tornillos en contra rotación (tal como un Leistritz Micro 18 GGL). La geometría y diámetro de la boquilla puede seleccionarse de acuerdo a los requerimientos. El diámetro de la boquilla de extrusores comúnmente utilizados es típicamente entre 1 a 10 mm, preferentemente entre 2 a 8 mm y más

36

preferentemente entre 3 a 5 mm. La razón de largo versus diámetro del tornillo de los extrusores que pueden utilizarse para la producción de preparaciones inventivas es típicamente alrededor de 40 : 1.

- 5 Generalmente, las temperaturas de las zonas de calentamiento deben seleccionarse de manera que la temperatura que se desarrolla no destruya los compuestos farmacéuticamente activos. La razón de alimentación y velocidad del tornillo se seleccionará de manera que los compuestos farmacéuticamente activos sean liberados de las preparaciones producidas por extrusión de manera sostenida, independiente e
- 10 invariable. Si, por ejemplo, la razón de alimentación es aumentada, puede ser necesario aumentar la velocidad del tornillo a fin de asegurar la misma retardación.

- La persona versada en el arte sabe que todos los parámetros antes mencionados dependen en la condición específica de producción (tipo de extrusor, geometría del
- 15 tornillo, número de componentes, etc.) y puede ser necesario adaptarlo de manera que las preparaciones producidas por extrusión proporcionen la liberación deseada.

- De acuerdo a ciertas modalidades el alcohol alifático C_{12} a C_{36} o ácido alifático se funde y puede disolverse etilcelulosa en dicho alcohol alifático C_{12} a C_{36} o ácido alifático
- 20 durante el proceso de fusión por extrusión.

- Sales de agonistas opioides útiles en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, benzil morfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol,
- 25 clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetilo butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo y derivados, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona,
- 30 levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopona, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona,

42

oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidino, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanilo, tilidino, tramadol, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos de los mismos, mezclas de cualquiera de los anteriores, y similares. En ciertas modalidades, la cantidad de agonista opiode en la forma de dosis puede ser alrededor de 75 ng a 750 mg.

Antagonistas opioides o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con agonistas opioides o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como se describe anteriormente son naloxona, naltrexona y nalorfina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se prefiere la combinación de HCl oxicodona y HCl naloxona en una razón de cantidad de 2:1.

En ciertas modalidades, el opiode se selecciona a partir de codeína, morfina, oxicodona, hidrocodona, hidromorfona u oximorfona o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otras modalidades se pueden utilizar otros agentes / activos terapéuticos de acuerdo con la presente invención, ya sea en combinación de opioides o en lugar de opioides. Ejemplos de tales agentes terapéuticamente activos incluyen antihistaminas (por ejemplo, dimenhidrinato, difenhidramina, clorfeniramina y dexclorfeniramina maleato), agents no esteroidales anti inflamatorios (por ejemplo, naproxeno, diclofenaco, indometacina, ibuprofeno, sulindaco), anti-eméticos (por ejemplo, metoclopramida, metilnaltrexona), anti-epilepticos (por ejemplo, fenitoina, meprobmato y nitrazepam), vasodilatadores (por ejemplo, nifedipina, papaverina, diltiazem y nicardipina), agents anti tusivos y expectorantes (por ejemplo, fosfato de codeine), anti asmáticos (por ejemplo teofilina), antiácidos, anti espasmódicos (por ejemplo, atropine, scopolamine), antidiabéticos (por ejemplo, insulina), diuréticos (por ejemplo, ácido etacrínico, bendroflutiazida), anti-hipotensivos (por ejemplo, propranolol, clonidina), anti hipertensivos (por ejemplo, clonidina, metildopa), broncodilatadores (por ejemplo, albuterol), esteroides (por ejemplo, hidrocortisona, triamcinolona, prednisona), antibióticos (por ejemplo, tetraciclina), antihemoroidales, hipnóticos, sicotrópicos,

JD

antidiarreicos, mucolíticos, sedativos, descongestionantes, laxantes, vitaminas, estimulantes (incluyendo supresores del apetito tal como fenilpropanolamina), como también sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos de los mismos.

5 La presente invención también está dirigida a las formas de dosis utilizando agentes activos tales como, por ejemplo, benzodiazepinas, barbitúricos o anfetaminas. Estos pueden combinarse con sus respectivos antagonistas.

10 El término "benzodiazepinas" se refiere a benzodiazepinas y drogas derivados de benzodiazepinas capaces de deprimir el sistema nervioso central. Benzodiazepinas incluyen, pero no están limitados a, alprazolam, bromazepam, clordiazepoxiedo, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, ketazolam, lorazepam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam, metilfenidato
15 como también sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solventes y mezclas de los mismos. Benzodiazepinas antagonistas que pueden utilizar en la presente invención incluyen, pero no están limitados a flumazenilo como también a sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos.

20 Barbitúricos se refiere a drogas sedantes-hipnóticas derivadas de ácido barbitúrico (2, 4, 6,-trioxohexahidropirimidina). Barbitúricos incluyen, pero no están limitados a, amobarbital, aprobarbotal, butabarbital, butalbital, metohexital, mefobarbital, metarbital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital como también a sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solventes y mezclas de los mismos. Barbitúricos antagonistas que pueden utilizarse en la presente invención incluyen, pero no están limitados a
25 anfetaminas como también a sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos.

Estimulantes se refiere a drogas que estimulan el sistema nervioso central. Estimulantes incluyen, pero no están limitados a, anfetaminas, tales como anfetamina, complejo de resina de dextroamfetamina, dextroamfetamina, metamfetamina,
30 metilfenidao como también sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, hidratos, y solvatos y mezclas de los mismos. Estimulantes antagonistas que pueden utilizarse en la presente invención incluyen, pero no están limitados a benzodiazepinas,

39

como también a sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos como se describe en este documento.

5 En ciertas modalidades, el opioide es clorhidrato de hidromorfona en una cantidad de, por ejemplo, 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 48 mg o 64 mg clorhidrato de hidromorfona.

10 En ciertas modalidades, el opioide es clorhidrato de oxicodona en una cantidad de, por ejemplo, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, o 80 mg, 90 mg, 120 mg o 160 mg clorhidrato de oxicodona. En ciertas modalidades, en modalidades que comprenden alquil celulosa, por ejemplo, etilcelulosa en combinación con alcohol grado, el clorhidrato de oxicodona se combina en las cantidades antes mencionadas con clorhidrato de naloxona en una razón de 2:1.

15 La presente invención se describirá ahora en más profundidad haciendo referencia a los ejemplos que la acompañan. Debe entenderse, sin embargo, que la siguiente descripción es meramente ilustrativa y no debe tomarse como restricción alguna de la invención.

20 EJEMPLOS DE LA INVENCION ➔

EJEMPLO 1 (EJEMPLO COMPARATIVO)

25 El Ejemplo 1 es la formulación aprobada de Paladona (clorhidrato de hidromorfona de liberación sostenida) y contiene los siguientes ingredientes:

Hidromorfona HCl	12,0mg
Eudragit RSPO*	76,5mg
Etilcelulosa	4,5mg
Alcohol estearílico	27,0mg

30 * (poli(met)acrilato con un 5% cloruro de trimetilamonometacrilato)

40

La formulación se preparó de acuerdo al siguiente procedimiento:

- 1. Moler al alcohol estearílico.
- 2. Mezclar el HCl hidromorfona, etilcelulosa, Eudragit RSPO y alcohol estearílico molido en una licuadora v-.
- 3. Extruir la mezcla de (1) utilizando un extrusor ZSE-218 adaptado con tornillos en contra rotación y un platillo de troquelado de 1mm. Utilizar un peletizador, cortar las tiras para crear pelets cilíndricos de aproximadamente 1mm de largo y de 1mm en diámetro.

EJEMPLO 2.1

EJEMPLO 2.1

La composición del Ejemplo 2.1 se resume a continuación.

Ingrediente (Marca)	Cantidad/unidad (mg)	Cantidad /lote (g)
HCl Hidromorfona	12,0	221,1*
Etilcelulosa (Ethocel Std. Premium 7)	61,0	1.118,3
Glicerilo palmitoestearato (Precirol ATO 5)	27,0	495,0
Hidroxipropil Celulose (Klucel EF)	20,0	366,7
Total	120,0	2201,1

41

* Peso corregido por agua e impurezas (99,5% basado en Certificados de Análisis)

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

Extrusor: Leistritz ZSE 27

Configuración de tornillo: contra-rotación

Zona de calentamiento	1	2	3-6	7-8	9-10	11-12
Temperatura (°C)	15	40	125	125	125	124-125

Condición #1

- Par de torsión (%): 25
- Presión de fusión (psi): 480
- Razón de alimentación (kg/hour): 2,9
- Velocidad de tornillo (rpm): 90
- Diámetro del orificio del platillo troquelador (mm): 1,0 (8-orificio de platillo troquelador)

Condición #2

- Par de torsión (%): 25
- Presión de fusión (psi): 520
- Razón de alimentación (kg/hour): 4,2
- Velocidad del tornillo (rpm): 90
- Diámetro del orificio del platillo troquelador (mm): 1.0 (8-orificio de platillo troquelador)

Los pasos de procesamiento para la manufacturación de multi partículas extruidas por fusión de 12 mg de HCl Hidromorfona son las siguientes:

1. Separación: La Etilcelulosa, HCl Hidromorfona, Hidroxipropil Celulosa y Glicerilo Palmitoestearato fueron separados a través de una malla #20 (en ese orden).

2
4

2. Mezcla: Los materiales separados en el Paso 1 fueron cargados a una licuadora V de 8 cuartos con una barra intensificadora y mezclados durante 10 minutos a temperatura ambiente.
3. Extrusión: Los materiales mezclados en el Paso 2 fueron dosificados en un extrusor de dos tornillos adaptado con un troquelador y procesador de hebras de aproximadamente 1 mm. El extrusor se fijó en contra rotación con zonas (barril) en rangos de temperatura de 15°C a 125°C.
4. Enfriamiento: Las hebras fueron enfriadas en un transportador a temperatura ambiente.
5. Peletización: Las hebras enfriadas fueron cortadas en pelets de aproximadamente 1 mm de largo utilizando un peletizador.
6. Separador: Los pelets fueron separados a través de una maya #16 y una maya #20. Los pelets retenidos sobre la malla #20 fueron recolectados.

EJEMPLO 2.2

El Ejemplo 2.2 compara el impacto de varias concentraciones de etanol en fluido gástrico simulado (500 ml en el Ejemplo 1; 900 ml en el Ejemplo 2.1) utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 grados C° en la disolución de la presente formulación de Paladona y la formulación del Ejemplo 2.1 conteniendo la misma concentración de hidromorfona (19% p/p). La presente formulación de Paladona contiene copolímero de amonio metacrilato como el principal excipiente controlador de razón de liberación mientras que la formulación del Ejemplo 2.1 contiene etilcelulosa.

Los resultados se resumen a continuación.

Baño	Vehículo	60 minutos
Ejemplo 1	1 (Medio SGF)	11%
	2 (10% EtOH en SGF)	39%
	3 (15% EtOH en SGF)	64%
	4 (20% EtOH en SGF)	88%



	5 (40% EtOH en SGF)	97%
Ejemplo 2.1	1 (Medio SGF, pH=1,27)	13%
	2 (11% EtOH en SGF)	15%
	3 (20% EtOH en SGF)	19%
	4 (25% EtOH en SGF)	23%
	5 (35% EtOH en SGF)	33%
	6 (Medio SIF, pH=7,43)	13%

La información señala que la formulación del Ejemplo 2.1 es más resistente a incrementos en la liberación de droga en presencia de etanol. Por ejemplo, para la presente formulación de Paladona, concentraciones de un 20% etanol en SGF resultaron en 8x la cantidad de hidromorfona a ser liberada en una hora comparado a la cantidad liberada en SGF. La misma concentración de etanol resulta en un aumento de aproximadamente 1,5x la cantidad de hidromorfona liberada para la formulación del Ejemplo 2.1 conteniendo etilcelulosa como la razón límite polímero.

10

EJEMPLO 3

EJEMPLO 3.1

15 La composición del Ejemplo 3.1 se resume a continuación.

44

Ingrediente (Marca)	Cantidad/unidad (mg)	Lote (gm)
HCl Hidromorfona	12,0	168,84*
Etilcelulosa (Ethocel Std. Premium 7)	61,0	854,0
Aceite de Castor Hidrogenado	27,0	378,0
Hidroxipropil Celulosa (Klucel EF)	20,0	280,0
Total	120,0	1680,84

* peso corregido por agua e impurezas- 99.5% basado en Certificado de Análisis

Las condiciones de procesamiento al tiempo del análisis se resumen a continuación.

5

Extrusor: Leistritz ZSE 27
Configuración de Tornillo: Contra rotación

Zona de	1	2	3-6	7-8	9-10	11-12
Calentamiento						
Temperatura (°C)	15	45	100-125	100-125	100-125	100-125

10 **Condición #1 (Temp. del barril 100C)**

Par de torsion (%): 46
Presión de fusión (psi): 2000
Razón de alimentación (kg/hour): 2,9
Velocidad de tornillo (rpm): 90

15 Diámetro del Orificio del Platillo Troquelador (mm): 1,0 (8-orificio de platillo troquelador)

Condición #2 (Temp. De Barril 125C)

Par de Torsión (%): 25

20 Presión de Fusión (psi): 690

Razón de alimentación (kg/hour): 2.9

Velocidad de Tornillo (rpm): 90

Diámetro del Orificio del Platillo Troquelador (mm): (8- orificio de platillo troquelador)

5 Los pasos de procesamiento para la manufacturación de multi partículas extruidas por fusión de HCl Hidromorfona 12 mg son las siguientes:

7. Separación: Etilcelulosa, HCl Hidromorfona, Hidroxipropil Celulosa y aceite de castor hidrogenado fueron separados a través de una malla #20 (en ese orden).
- 10 8. Mezcla: Los materiales separados en el Paso 1 fueron cargados a una licuadora V- de 8 cuartos con barra intensificador y mezclados durante 10 minutos a temperatura ambiente.
- 15 9. Extrusión: Los materiales mezclados en el Paso 2 fueron dosificados a un extrusor de dos tornillos adaptado con un troquelador y procesado en hebras de aproximadamente 1 mm. El extrusor se fijo en contra rotación con temperaturas de zona (barril) dentro del rango de 15°C a 125°C.
- 20 10. Enfriamiento: Las hebras fueron enfriadas en un transportador a temperatura ambiente.
11. Peletización: Las hebras enfriadas fueron cortadas en pelets de aproximadamente 1 mm de largo utilizando un peletizador.
12. separación: Los pelets fueron separados a través de una malla #16 y una malla #20. Los pelets retenidos en la malla #20 fueron recolectados.

25 **Análisis – Extracción en agua bajo RT y Temperatura Elevada**
Procedimiento

EJEMPLO 3.2

30 El Ejemplo 3.2 compara la resistencia a extracción bajo agua caliente. Colocar una unidad de dosis de cada droga en dos recipientes vibratorios separados y etiquetar los frascos 1 y 2. Añadir 10 mL de solvente de extracción a cada recipiente. En caso de

46

especificarse, colocar los recipientes en un baño de agua regulada a una temperatura específica (50, 75 ó 100 °C) durante 5 minutos. Colocar ambos recipientes en laboratorio agitador articulado y remover el recipiente 1 después de 15 minutos y el recipiente 2 después de 2 horas. Las muestras a temperatura ambiente son colocadas directamente sobre el agitador. La organización experimental se indica a continuación.

Experimento:	Solvente de Extracción	Temperatura de Extracción	Tiempo de Calentamiento	Tiempos de Agitación
A	Agua	Temperatura Ambiente	N/A	15 minutos & 2 horas
B	Agua	50 °C	5 minutos	15 minutos & 2 horas
C	Agua	75 °C	5 minutos	15 minutos & 2 horas
D	Agua	100 °C	5 minutos	15 minutos & 2 horas

Los resultados del análisis de extracción se indican a continuación.

		% de HCl hidromorfona liberado (múltiplo de RT en paréntesis)	
Temperatura	Tiempos	Ejemplo 2.1	Ejemplo 3.1
RT	15 min.	6,6	11,2
	120 min.	6,3	12,9
50C	15 min.	4,9 (<1)	9,0 (<1)
	120 mins	7,9 (1,3)	9,6 (<1)
75C	15 mins	8,9 (1,3)	9,5 (<1)
	120 mins	6,2 (<1)	11,0 (<1)
100C	15 mins	9,1 (1,4)	12,4 (1.1)
	120 mins	12,9 (2,0)	11,8 (<1)

10

EJEMPLO 4

47

El Ejemplo 4 está dirigido a formulaciones comprendiendo etilcelulosa y polimetacrilato.

EJEMPLO 4.1 (Profético)

5 En el Ejemplo 4.1, se pueden preparar las siguientes formulaciones. Las formulaciones pueden consistir de una combinación de los siguientes ingredientes: droga, etilcelulosa, polimetacrilato e hidroxipropil celulosa. Un ejemplo de formulación es presentada a continuación.

Ingrediente	g por lote	% por lote	Función del Ingrediente	Ejemplos
Droga	120 g	13,6%	Ingrediente Farmacéutico Activo	Opioides
Etilcelulosa	520 g	59,1%	Agente formador de película hidrofóbica, agente de liberación controlada	Etocel
Polimetacrilato (dispersion acuosa)	200 g ¹ (500 g)	22,7%	Permeable, agente formador de película flexible, agente de liberación controlada	Eudragit NE40D
Hidroxipropil Celulosa	40 g	4,6%	Ligante Granulador	Klucel

10

¹ 200 g de sólidos de una dispersión acuosa conteniendo un 40% de sólidos.
El rango de materiales que puede utilizarse dentro de es formulación puede incluir otros agentes de liberación controlada tales como copolímeros de ácido metacrílico (Eudragits), y otros agentes ligantes en base a celulosa tal como metilcelulosa (Methocel) o hidroxietil celulosa (Natrosol).

15

El proceso de manufacturación utiliza procesos farmacéuticos estándares / convencionales: granulación húmeda, secado, molido y compresión. El proceso de granulación produce una granulación típica (esto es, asemeja un polvo granular de caída libre); Sin embargo, cuando la granulación es comprimida, los gránulos se

20

48

fusionan creando una tableta dura resistente a la manipulación. El proceso de manufacturación se describe a continuación.

- 5 a. Mezclar en seco etilcelulosa, API (o lactosa pulverizada en seco para evaluación placebo) e hidroxipropil celulosa en un mezclador de cizallas bajo/alto.
- b. Al mezclar, añadir polimetacrilato (dispersión acuosa) y continuar mezclando en la mezcladora de cizallas bajo/alto hasta que se forme una granulación.
- 10 c. Secar la granulación húmeda en un lecho fluido de secado (o rejilla sobre bandejas para horno y secar).
- d. Basado en las necesidades, la granulación seca puede ser:
- Directamente comprimida utilizando un prensador de tabletas.
 - Tamizado para proporcionar fracciones específicas de tamaño de partículas para compresión o para mezcla adicional (por ejemplo, lubricante, ligante adicional).
 - 15 • Molido para reducir el tamaño de la partícula (creando un perfil de tamaño de partícula más uniforme) que pueda ser directamente comprimida, mezclada con otros ingredientes (por ejemplo, lubricante, ligante adicional), o analizado para proporcionar fracciones específicas
 - 20 de tamaño de partículas o para mezcla adicional.
- La molienda se puede lograr utilizando un molino separador (tal como un propulsor rotatorio o barra oscilante).
- e. Comprimir tabletas al peso deseado sobre una prensa de tabletas rotatoria.

- 25 Ejemplos adicionales 4.2 a 4.8 incluyendo etilcelulosa y polimetacrilato se indican a continuación.

EJEMPLO 4.2

- 30 La composición para el EJEMPLO 4.2 se encuentra más abajo.

49

Ingrediente	g por lote	% por lote
HCl Hidromorfona	150 g	10 %
Celulosa Microcristalina, Avicel PH 101	150 g	10 %
Etilcelulosa, Ethocel Standard 7	600 g	40 %
Polimetacrilato (dispersion acuosa) Eudragit NE40D	450 g ¹ (1125 g)	30 %
Hidroxipropil Celulosa Klucel EF	150 g	10 %

¹ 450 g de sólidos de una dispersión acuosa conteniendo un 40% de sólidos.

- 5
- Los pasos de procesamiento para la manufacturación de tabletas de HCl Hidromorfana son los siguientes:
- f. Mezclar en seco etilcelulosa, HCl Hidromorfona, Celulosa Microcristalina e Hidroxipropil Celulosa mezclador de cizallas bajo/alto.
- 10
- g. Al mezclar, añadir polimetacrilato (dispersión acuosa) y continuar mezclando en la mezcladora de cizallas bajo/alto hasta que se forme una granulación.
- h. Secar la granulación húmeda en un lecho fluido de secado (o rejilla sobre bandejas para horno y secar).
- 15
- i. Moler la granulación seca utilizando un molino separador (tal como un propulsor rotatorio o barra oscilante).
- j. Comprimir la granulación molida para lograr el peso objetivo en una prensa de tabletas rotatoria.

50

Las tabletas fueron comprimidas a un peso de 120 mg para lograr una dosis de 12 mg.
La composición de la tableta resultante se proporciona a continuación.

	mg / unidad
Hidromorfona HCl	12
MCC (Avicel 101)	12
Ethocel Standard 7	48
Eudragit NE40D	36
HPC (Klucel EF)	12
	120 mg

5

Las tabletas fueron analizadas in vitro utilizando un Aparato USP 2 (pala) en fluido gástrico simulado, fluido intestinal simulado, en 11% Etanol y 35% Etanol. Los resultados se indican a continuación.

	SGF	SIF	11% EtOH	35% EtOH
1 hr	43	40	42	35
2 hr	60	56	59	47

10

EJEMPLOS 4.3 A 4.5

Composiciones de los Ejemplos 4.3, 4.4 y 4.5 se resumen a continuación.

Ejemplo	4.3		4.4		4.5	
Ingrediente	g por lote	% por lote	g por lote	% por lote	g por lote	% por lote
HCl Hidromorfona	100 g	11,8 %	100 g	11,8 %	100 g	11,8 %
Etilcelulosa	600 g	70,6 %	500 g	58,8 %	400 g	47,1 %

5

Polimetacrilato (dispersión acuosa)	100 g ¹ (250 g)	11,8 %	200 g ¹ (500 g)	23,5 %	300 g ¹ (750 g)	35,3 %
Hidroxipropil celulosa	50 g	5,9 %	50 g	5,9 %	50 g	5,9 %

¹ Cantidad de sólidos de una dispersión acuosa conteniendo un 40% de sólidos.

Los pasos de procesamiento para la manufacturación de tabletas de Hidromorfona HCl con las siguientes.

5

- a. Mezclar en seco Etilcelulosa, HCl Hidromorfona, e Hidroxipropil Celulosa en un mezclador de cizallas bajo/alto.
- b. Al mezclar, añadir Polimetacrilato (dispersión acuosa) y continuar mezclando en el mezclador de cizallas bajo/alto hasta que se forme una granulación.

10

- c. Secar la granulación húmeda en un lecho fluido de secado (o rejilla sobre bandejas y secar).
- d. Moler la granulación seca utilizando un un molino separador (tal como un propulsor rotatorio o barra oscilante).

15

- e. Comprimir la granulación molida al peso deseado sobre una estación única de prensa de tableta.
- f. Curar las tabletas en un horno.

Las tabletas fueron comprimidas a un peso de 102 mg para lograr una dosis de 12 mg como se indica a continuación.

20

Ejemplo	4.3		4.4		4.5	
Ingrediente	Granulación mg / unidad	Tableta mg / unidad	Granulación mg / unidad	Tableta mg / unidad	Granulación mg / unidad	Tableta mg / unidad
HCl	10	12	10	12	10	12

Hidromorfona		16		16		16.
Etilcelulosa	60	72	50	60	40	48
Polimetacrilato (dispersión acuosa)	10	12	20	24	30	36
Hidroxipropil celulosa	5	6	5	6	5	6
Total	85	102	85	102	85	102

- Las tabletas fueron analizadas in vitro utilizando un Aparato USP 2 (pala) a 50 rpm a 37 grados C en 900 ml de fluido gástrico simulado para aumentar la liberación de droga. La información respecto de la liberación de droga fue recogida utilizando un
- 5 sistema de flujo espectrométrico UV con una longitud de onda de 280 nm. Los resultados se indican a continuación.

Tiempo (horas)	4.3	4.4	4.5
0,5	15%	17%	16%
1	20%	24%	23%
1,5	24%	29%	28%
2	28%	34%	33%
2,5	31%	39%	37%

Las Composiciones de los Ejemplos 4.6, 4.7 y 4.8 se resumen a continuación.

10

EJEMPLO	4.6		4.7		4.8	
Ingrediente	g por lote	% por lote	g por lote	% por lote	g por lote	% por lote
HCl Oxycodona	100 g	10 %	100 g	10 %	100 g	10 %

57

Etilcelulosa	550 g	55 %	350 g	35 %	150 g	15 %
Polimetacrilado (dispersión acuosa)	250 g ¹ (625 g)	25 %	250 g ¹ (625 g)	25 %	250 g ¹ (625 g)	25 %
Hidroxipropil celulosa Cellulose	100 g	10 %	300 g	30 %	500 g	50 %

¹ Cantidad de sólidos de una dispersión acuosa conteniendo un 40% de sólidos.

Los pasos de procesamiento para la manufacturación de tabletas de HCl Oxycodone son los siguientes:

- 5
 - a. Mezclar en seco Etilcelulosa, HCl Oxycodona, e Hidroxipropil Celulosa en un mezclador de cizallas bajo/alta.
 - b. Al mezclar, añadir Polimetacrilato (dispersión acuosa) y continuar mezclando en el mezclador de cizallas bajo/alto hasta que se forme una granulación.
- 10
 - c. Secar la granulación húmeda en un lecho fluido de secado (o rejilla sobre bandejas de horno y secar).
 - d. Moler la granulación secada utilizando un un molino separador (tal como un propulsor rotatorio o barra oscilante).
- 15
 - e. Comprimir la granulación molida al peso deseado sobre una estación única de prensa de tableta.

Las Tabletass fueron comprimidas a un peso de 100 mg para lograr una dosis de 10 mg como se indica a continuación.

Ejemplo	4.6	4.7	4.8
Ingrediente	Tableta mg / unidad	Tableta mg / unidad	Tableta mg / unidad
HCl Hidromorfona	10	10	10
Etilcelulosa	55	35	15
Polimetacrilato	25	25	25

55

<u>Hidrogenado</u>						
<u>Hidroxipropil Celulosa</u> <u>(Klucel EF)</u>	<u>23.0</u>	<u>25.0</u>	<u>27.0</u>	<u>29.0</u>	<u>31.0</u>	<u>33.0</u>
<u>Total</u>	<u>120.0</u>	<u>120.0</u>	<u>120.0</u>	<u>120.0</u>	<u>120.0</u>	<u>120.0</u>

Las condiciones de procesamiento al momento del análisis se resumen a continuación:

Extrusor: Leistritz ZSE 27

5 Configuración de Tornillo: Contra rotación

Zona de Calentamiento	1	2	3-6	7-8	9-10	11-12
Temperatura (°C)	15	40	125	125	125	135

10 **Condiciones.**

Razón de alimentación (kg/hora): 4.2

Velocidad de tornillo (rpm): 90

Diámetro de orificio de platillo troquelador (mm): 1,0 (8-orificio platillo troquelador)

15 Los pasos de procesamiento para la manufacturación de multi partículas extruidas por fusión de HC1Hidromorforfona 12 mg son las siguientes:

1. Separación: Etilcelulosa, HC1 Hidromorforfona e Hidroxipropilcelulosa fueron separados a través de una malla #20.
- 20 2. Mezcla: Los materiales separados en el Paso 1 fueron cargados a una Licuadora V- de 8 cuartos con barra intensificadora y mezclados durante 10 minutos a temperatura ambiente.
- 25 3. Extrusión: Los materiales mezclados en el Paso 2 fueron dosificados a un extrusor de dos tornillos adaptado con un troquelador y procesado en hebras de aproximadamente 1 mm. El extrusor se fijo en contra rotación con temperaturas de zona (barril) dentro del rango de 15°C a 135°C.
4. Enfriamiento: Las hebras fueron enfriadas en un transportador a temperatura ambiente.

56

5. Peletización: Las hebras enfriadas fueron cortadas en pelets de aproximadamente 1 mm de largo utilizando un peletizador.
6. Separación: Los pelets fueron separados a través de una malla #16 y una malla #20. Los pelets retenidos en la malla #20 fueron recolectados.

5

Las formulaciones A, C y F fueron analizadas in vitro utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 grados °C en varias concentraciones de etanol en 500 ml de fluido gástrico simulado a fin de determinar el impacto de etanol en la liberación de droga. Los resultados se indican a continuación.

10

Concentración de Etanol (%)	% Hidromorfona liberada en 60 minutos (razón para cantidad liberada en SGF)			
	A	C	F	Ejemplo 1
0	15	14	20	11
5	14	16	20	18* (1,6)
10	14	15	22	39 (3,5)
20	14 (0,9)	17 (1,2)	20 (1)	88 (8,0)
30	27 (1,8)	30 (2,1)	34 (1,7)	-
40	39 (2,6)	45 (3,2)	55 (2,8)	97 (8,8)

- Los resultados anteriores indican que la liberación de hidromorfona de las formulaciones A, C, y F no cambiaron en concentraciones de etanol de hasta e
- 15 incluyendo 20% v/v. Esto representa una mejora respecto del Ejemplo 1 (la formulación actual de Paladona) que tiene un incremento de 8 veces en la liberación de hidromorfona bajo estas condiciones. En un 30% y un 40% v/v etanol hubo un aumento en la liberación para las formulaciones A, C y F pero los aumentos en relación a la liberación en SGF fueron más bajos que los obtenidos con el Ejemplo 1 (la actual
- 20 formulación de Paladona).

EJEMPLO 6

5

Forma de dosis de Oxycodona/naloxona comprendiendo 10 mg de clorhidrato de oxycodona y 5 mg clorhidrato de naloxona.

Componente	peso [mg/tableta]
Clorhidrato de oxycodona ¹⁾	10,50
Correspondiente a clorhidrato de oxycodona anhidro	10,00
Dihidrato de clorhidrato de naloxona correspondiente a clorhidrato de Naloxona anhidro	5,45 5,00
Povidona K30	5,00
Etil celulosa 45 cp	10,00
Alcohol estearílico	25,00
Lactosa monohidrato	64,25
Talco	2,50
Estearato de Magnesio	1,25
Película de recubrimiento opadry II HP blanco –85F18422°	3,72

- 1) Calculado en base a contenido de humedad esperada
° composición cualitativa: ver más abajo

10

EJEMPLO 7

Forma de dosis de oxycodona/naloxona comprendiendo 20 mg clorhidrato de oxycodona y 10 mg clorhidrato de naloxona.

Componente	Peso [mg/tableta]
Clorhidrato de oxycodona ¹⁾	21,00

58

Correspondiente a clorhidrato de oxycodona anhidro	20,00
Clorhidrato de naloxona correspondiente a clorhidrato de naloxona anhidro	10,90
	10,00
Povidona K30	7,25
Etil Celulosa 45 cp	12,00
Alcohol Estearílico	29,50
Lactosa monohidrato	54,50
Talco	2,50
Estearato de Magnesio	1,25
Película de recubrimiento opadry II HP rosado 85F24151°	4,17

- 2) Calculado en base a contenido de humedad esperado
- ° composición cualitativa: ver más abajo

5

EJEMPLO 8

Forma de dosis de oxycodona/naloxona comprendiendo 40 mg clorhidrato de oxycodona y 20 mg clorhidrato de naloxona.

Componente	peso [mg/tableta]
Clorhidrato de oxycodona ¹⁾	42,00
Correspondiente a clorhidrato de oxycodona anhidro	40,00
Dihidrato de clorhidrato de naloxona correspondiente a clorhidrato de naloxona anhidro	21,80
	20,00
Povidona K30	14,50
Etil celulosa 45 cp	24,00

5

Alcohol Estearílico	59,00
Lactosa monohidrato	109,00
Talco	5,00
Estearato de Magnesio	2,5
Película de recubrimiento opadry II HP amarillo 85F32109°	8,33

- 3) Calculado en base a contenido de humedad esperado
 ° composición cualitativa: ver más abajo

5

Composición Cualitativa de la película de revestimiento

Opadry II HP	blanco 85F18422	rosado 85F24151	amarillo 85F32109	Referencia Standard
Part. de polivinilalcohol hidrolizado	+	+	+	Ph. Eur. *
Dióxido de Titanio (E 171)	+	+	+	Ph. Eur. *
Macrogol 3350	+	+	+	Ph. Eur. *
Talco	+	+	+	Ph. Eur. *
Óxido de hierro rojo (E 172)		+		NF* /EC Directiva
Óxido de hierro amarillo (E 172)			+	NF* /EC Directiva
				* Edición Actual

- 10 Las formas de dosis antes descritas fueron preparadas mediante extrusión por fusión.
 Clorhidrato de Oxycodona y Clorhidrato de naloxona son mezclados con povidona,
 etilcelulosa, alcohol estearílico y lactosa, la mezcla es separada para remover

69

aglomeraciones y es nuevamente mezclada. La mezcla es extruida por fusión utilizando un extrusor caliente de dos tornillos, para formar hebras las cuales son molidas para producir gránulos. Los gránulos son mezclados con talco y estearato de magnesio, comprimidos en tabletas con forma de cápsulas los que son recubiertos.

5

EJEMPLO 9

Análisis de disolución

El aparato de disolución fue ensamblado de acuerdo con el método cesta USP /100rpm/900ml de promedio de disolución como se describe en, por ejemplo, USP 23. Los medios de disolución especificados fueron transferidos a un recipiente con temperatura de baño fijado a $37,0 \pm 0,5$ °C. Todos los medios etanólicos fueron preparados transfiriendo una cantidad apropiada de etanol en USP Fluido Gástrico Simulado (SGF) sin pepsina (esto es, 9 mL de etanol con 891 mL de SGF para un medio de un 1% etanol).

15

Una sola tableta fue transferida a cada recipiente. Se recogió una muestra de cada recipiente en cuatro puntos de tiempo: 10, 30, 60 y 120 minutos. Utilizando las muestras del método de análisis HPLC y estándares (correspondientes) fueron inyectados a las columnas para determinar la cantidad de HCl oxicodona y HCl naloxone disueltos.

20

Se analizaron 12 concentraciones diferentes de etanol, 0%, 2%, 4%, 8%, 12%, 16%, 20%, 24%, 28%, 32%, 36% y 40%.

25

Ejemplo 9 / resultados de disolución del Ejemplo 6

disolución (%)HCl naloxona (razón para la cantidad liberada en SGF 0 % alcohol)					disolución (%)HCl oxicodona (razón para la cantidad liberada en SGF 0 % alcohol)			
% etanol	10	30 min.	60 min.	120	10 min.	30 min.	60 min.	120

61

min.					min.			
0	17	29	40	53	16	28	39	53
2	17	29	39	53	15	28	38	52
4	18	29	39	52	15	27	37	51
8	16	27	37	50	14	26	36	49
12	16	27	36	52	13	25	34	47
16	14	27	38	50	12	24	33	45
20	15	25	34(0,9)	45	12	23	32(0,8)	44
24	13	25	34	45	10	23	32	44
28	14	25	34	45	11	22	32	44
32	13	24	33	44	10	22	32	44
36	13	24	33	45	11	22	31	44
40	13	24	33(0.8)	45	10	22	31(0.8)	44

Ejemplo 9 / resultados de disolución del Ejemplo 7

disolución (%)HCl naloxona (razón para la cantidad liberada en SGF)					disolución (%)HCl oxycodona (razón para con la cantidad liberada en SGF)			
% ethanol	10 min.	30 min.	60 min.	120 min.	10 min.	30 min.	60 min.	120 min.
0	16	28	39	52	16	28	39	53
2	16	28	39	52	15	28	38	52
4	16	28	38	52	15	28	38	52
8	14	26	36	51	14	25	36	49
12	16	26	37	49	13	25	34	47
16	15	26	36	49	13	24	34	47
20	15	24	33(0,8)	45	13	23	32(0,8)	43
24	14	23	33	45	12	22	32	44
28	14	24	33	45	13	23	32	44

32	13	24	32	44	12	22	31	43
36	14	24	33	44	12	22	32	44
40	14	24	34(0,9)	46	12	23	33(0,9)	45

Ejemplo 9 / resultados de disolución del Ejemplo 8

disolución (%)HCl naloxona (razón para la cantidad liberada en SGF)					disolución (%)HCl oxycodona (razón para la cantidad liberada en SGF)			
% ethanol	10 min.	30 min.	60 min.	120 min.	10 min.	30 min.	60 min.	120 min.
0	13	23	34	45	13	24	33	46
2	13	23	33	46	13	23	33	46
4	13	23	32	44	12	23	32	44
8	13	23	32	43	12	22	31	43
12	12	22	30	42	11	21	29	40
16	11	21	30	41	10	20	28	40
20	11	20	28(0,8)	39	11	19	27(0,8)	38
24	11	20	28	38	11	19	27	38
28	12	20	27	38	11	19	27	38
32	11	20	28	38	10	19	27	37
36	11	19	28	38	11	19	27	38
40	11	19	27(0,8)	38	10	19	27(0,8)	37

- 5 Los resultados de disolución de los Ejemplos 6 a 8 se ilustran en la Fig. 2 y 3. La Fig. 2 ilustra la disolución (%) de oxycodona luego de dos horas para el Ejemplo 6 (OX/N 10/5 PR), ejemplo 7 (OX/N 20/10 PR) y ejemplo 9 (OX/N 20/40 PR). La Fig. 3 ilustra la disolución (%) correspondiente de naloxona luego de dos horas.
- 10 Entre un 0 y un 20 % etanol, la cantidad de activo liberado disminuye, mientras que entre un 20 y un 40 % etanol la liberación es estable. Esto se puede observar para

3

clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona respecto de las tres formas de dosis de los ejemplos 6 a 8.

EJEMPLOS 10 A 13

5

La composición de los Ejemplos 10 a 13 se indica más abajo.

Material	Ejemplos (% p /p)			
	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13
HCl Oxicodona	10,0	10,0	10,0	100
Etil celulosa N10	41.8	nil	32.0	nil
Eudragit RS PO*	nil	41,8	nil	22,0
Eudragit RL PO*	nil	nil	10,0	20,0
Alcohol estearílico	14,0	14,0	14,0	14,0
Eudragit NE 40 D*	34,2 (S), [85,5 (D)]	34,2 (S), [85,5 (D)]	34,0 (S), [85,0 (D)]	34,0 (S), [85,0 (D)]
Total	100	100	100	100

S = peso sólido

D = peso de dispersión

- 10
 - * Eudragit RS PO: poli(met) acrilato con un 5% cloruro de trimetilamonimetacrilato
 - * Eudragit RL PO: poli(met) acrilato con un 10% cloruro de trimetilamonimetacrilato
 - * Eudragit NE 40 40% dispersión (% p /p), pérdida de agua por evaporación
 - Copolímero neutro poli(etilacrilato metil metacrilato)
- 15

Un procedimiento para preparar multi partículas del Ejemplo 10 a 13 en la forma de pelets es aproximadamente la siguiente:

Paso 1. Se mezcló oxicodona durante 5 minutos con etil celulosa y/o Eudragit RS PO/ RL PO y alcohol estearílico en un mezclador de cizalla Gral 10

64

Paso 2. La dispersión Eudragit NE 40 D fue lentamente añadida asistida por una bomba peristáltica a los materiales mezclado del Paso 1 en el bolo de mezcla Gral 10, pre-calentado para los Ejemplos 12 y 13 a 29°C, manteniendo la mezcla/picado.

5 Paso 3. La aplicación de Eudragit NE 40 D continuo hasta la formación de granulación – se añadió la totalidad de Eudragit NE 40 D.

Paso 4. La aplicación de Eudragit NE 40 D fue periódicamente detenida para permitir el raspado de los bordes del recipiente de mezcla.

10 Paso 5. Luego de que se añadió la totalidad de Eudragit NE 40 D, los gránulos húmedos fueron extruidos mediante un extrusor convencional y luego secados en un lecho fluido de secado a aproximadamente 44°C.

Paso 6. Los gránulos secos fueron enfriados a temperatura ambiente y recolectados.

15 Paso 7. Los gránulos fueron entonces alimentados a una razón controlada a un extrusor Leistritz Micro 18 equipado con un platillo troquelador de 1.0 mm, un transportador y un peletizador y estaciones de calor (zonas) par de torsión y presiones de fusión como sigue.

Ejemplo	Temperatura (°C) %		Presión de fusión (bar)	Par de torsión (%)
	Zones 3-8	Zones 9-10		
10	115-120	115-120	63-72	59-62
11	110-115	110-115	70-72	50-60
12	80-105	90-100	73-86	64-72
13	90-100	100-110	76-96	67-85

20 La razón de alimentación fue de 2,0 a 2,6 kg/hr y la velocidad de tornillo de 100 a 141 rpm. Las hebras extruídas fueron transportadas del cabezal del troquelador en un transportador y cortadas en multi partículas cilíndricas.

25 Hipotéticamente, se puede considerar un procedimiento de corte alternativo. El extruido emerge de los orificios del cabezal del troquelador de un extrusor Leistritz. Un cortador giratorio de dos hojas sería utilizado para cortar la mezcla extruída a medida que

emerge bajo presión y aún fundido de los orificios del platillo troquelador. Las hojas rasparían sobre la superficie del cabezal troquelador para traspasar los orificios. A medida que se expanden y enfrían, las partículas cortadas extruidas tenderían a formar superficies redondeadas.

5

Hipotéticamente, aunque en los Ejemplos anteriores se puede utilizar un extrusor Leistritz Micro 18, puede ser preferible un extrusor más grande, por ejemplo un extrusor Leistritz Micro 27, para manejar materiales que requieren un par de torsión más potente para el proceso.

10

EJEMPLO 14:

Las multi partículas de los Ejemplos 10 a 13 fueron analizadas para determinar su potencial a la resistencia a la manipulación de acuerdo a lo siguiente:

15

1) 400 mg de multi partículas de los Ejemplos 10 a 13 fueron ya sea machacadas entre dos cucharas o en un machacador de píldoras, tal como un Pulverizador de Píldoras vendido por Apex Healthcare Products, y luego extractado en 2 ml de agua calentado hasta ebullición en una cuchara y filtrado. Las cantidades de oxycodona extractados fueron entonces determinados por HPLC y detección UV a una longitud de onda de 210 nm y se ilustran en el cuadro de la Figura 4 y a continuación.

20

	Liberación Promedio de Oxycodona (mg)*			
	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13
Intacta	1,54	2,91	17,97	12,04
Machacador de Píldora	1,54	2,31	18,90	13,91
Cucharas	1,25	2,75	24,42	15,07

25

* Los valores son el promedio de dos repeticiones del análisis.

66

2) 400 mg de las multi partículas de los Ejemplos 10 a 13 fueron sometidos a molido en una mano y mortero con 24 rotaciones del mortero y el producto colocado en 900 ml de agua a 37 °C durante 45 minutos. La cantidad de oxicodona disuelta fue entonces determinada por el método descrito en 1) anterior y los resultados representados en el cuadro de barra de la Figura 5 y a continuación.

	Liberación Promedio de Oxicodona (mg)*			
	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13
Intacta	1,92	0,62	13,74	5,30
24x Mano y Mortero	1,32	0,81	9,53	4,02

* Los valores son el promedio de dos repeticiones del análisis.
 40% EC no pens 1 0% EC 40% EC 0% EC
 0% Eudr 76 76 76
 3A 44

- 10 3) En cada una de las extracciones a) a e) 400 mg de las multi partículas de uno de los Ejemplos 10 a 13 fue tratada respectivamente como sigue: Las multi partículas fueron colocadas en el solvente indicado en un frasco de vidrio el cual fue entonces calentado (si es que se indicó calentar) sobre un baño de agua. El frasco fue entonces sometido a agitación durante el tiempo indicado utilizando un Stuart Scientific Flask
- 15 Shaker Model SF1 establecido de 500 a 600 oscilaciones por minuto. Luego de la extracción la cantidad de oxicodona disuelta fue entonces determinada por los métodos utilizados en 1).
- 20 a) 15 minutos de agitación en 10 ml de agua a temperatura ambiente;
- b) Calentar durante 5 minutos en 10 ml de agua a 50 °C seguido por 15 minutos de agitación;
- c) Calendar durante 5 minutos en 10 ml de agua a 75 °C seguido por 15 minutos de agitación.
- 25 d) Calentar durante 5 minutos en 10 ml de agua a 100 °C seguido por 15 minutos de agitación.
- e) 15 minutos de agitación en 10 ml 40 % etanol a temperatura ambiente.

Los resultados del análisis se ilustran en el cuadro de barra de la Figura 6 y a continuación.

	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13
40% etanol a temperatura ambiente. 15 min agitación	8,54 mg (21,4% en peso)	28,26 mg (71,7% en peso)	23,91 mg (59,8% en peso)	31,85 mg (79,6% en peso)
Agua a temp. ambiente. 15 min agitación	1,22 mg (3,0% en peso)	1,39 mg (3,5% en peso)	3,47 mg (8,7% en peso)	3,11 mg (7,8% en peso)
Agua a 50 °C durante 5 min 15 min agitación	4,08 (10,2 % en peso)	2,71 (6,8 % en peso)	22,94 (57,4 % en peso)	16,02 (40,1 % en peso)
Agua 75 °C durante 5 min 15 min agitación	5,34 (13,3 % en peso)	5,28 (13,2 % en peso)	37,09 (72,3 % en peso)	35,78 (89,5 % en peso)
Agua a 100 °C durante 5 min 15 min agitación	6,60 (16,5 % en peso)	33,18 (82,9 % en peso)	37,92 (94,8 % en peso)	35,36 (88,4 % en peso)

5

EJEMPLOS 15 a 24

Los Ejemplos adicionales 15 a 24 se señalan en la Tabla 1 más abajo.

EJEMPLO 25

5 Análisis de Extracción de Alcohol y perfiles de disolución

400 mg de las multi partículas de uno de los Ejemplos 15 a 21 fueron colocadas en 10 ml 40% etanol a temperatura ambiente y sometidas a agitación durante 15 minutos utilizando un Stuart Scientific Flask Shaker Model SF1 fijado de 500 a 600 oscilaciones por minuto. Luego de la extracción la cantidad de oxicodona disuelta fue entonces determinada mediante HPLC con UV con una longitud de onda de 206 nm. Los resultados de la extracción son representados en la Tabla 2 y Figura 7. Los perfiles de disolución son determinados utilizando el Aparato Ph. Eur. Basket a 100 rpm a 37°C en 900 ml SGF opcionalmente con un 40% etanol y detección por HPLC con UV con una longitud de onda de 206 nm. Los resultados de disolución de los Ejemplos 15 a 21 en SGF con un 40% etanol son representados en la Tabla 3 y Figura 8. Los perfiles de disolución de los Ejemplos 15 a 21 en SGF son proporcionados en la Tabla 4 y de los Ejemplos 15 a 20 también en la Figura 9. Los resultados de disolución en SGF con un 40% etanol y en SGF para los Ejemplos 22 a 24 se proporcionan en las Tablas 5 y 6 y Figuras 10 y 11, respectivamente.

TABLA 1

Producto Extruido Lote No.	Porcentaje de Contenido (p/p)								Total (%)
	Oxycodo na HCl	Etilcelulosa N10	Kollidon SR	Avicel PH101	Eudragit NE (de NE 40 D)	Alcohol Estearílico	Acido Esteárico	Glicerol Dibehenat o	
15	30	24,67			34,66	8,67		2	100
16	30	30			32	6		2	100
17	30	26			30	12		2	100
18	30	22			40	6		2	100
19	30	30			30	8		2	100
20	30	20			36	12		2	100
21	30		26		30	12		2	100
22	30	35			24	9		2	100
23	30	20		7	32	9		2	100
24	30	27			32		9	2	100

70

TABLA 2

Resultados de Extracción para los Ejemplos 15 a 21 (40% etanol a temperatura ambiente con agitación durante 15 minutos)

Ejemplo	Promedio ¹⁾ de Oxycodona recuperada (mg)	Promedio ¹⁾ Porcentaje de Oxycodona recuperada (%)
15	8,3	20,8
16	7,7	19,3
17	7,6	18,9
18	7,5	18,8
19	6,6	16,4
20	7,1	17,8
21	18,8	46,9

5

1) Resultados promedio se toman de dos ensayos del análisis para cada uno de los Ejemplos 15 a 21

TABLA 3

Resultados de Disolución para los Ejemplos 15 a 21 en SGF con un 40% etanol

Tiempo (horas)	% Oxycodona Liberada ¹⁾						
	Ej. 15	Ej. 16	Ej. 17	Ej. 18	Ej. 19	Ej. 20	Ej. 21
0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	35,80	33,43	39,21	34,78	30,64	43,04	76,65
1	54,08	50,60	59,54	52,55	47,51	66,22	97,08
1,5	64,96	60,04	70,47	63,28	57,41	77,97	97,78
2	73,42	68,88	78,38	71,80	65,13	85,89	97,70
3	85,00	81,07	89,12	84,02	77,03	94,65	98,32

1) Resultados promedio se toman de dos ensayos del análisis para cada uno de los Ejemplos 15 a 21

15

71

TABLA 4
Resultados de Disolución para Ejemplos 15 a 21 en SGF

Tiempo (horas)	% Oxycodona Liberada						
	Ej. 15	Ej. 16	Ej. 17	Ej. 18	Ej. 19	Ej. 20	Ej. 21
0	0	0	0	0	0	0	0
1	18,88	14,54	25,6	18,79	13,5	34,18	57,2
2	26,43	20,46	38,3	27,25	19,52	51,44	86,51
3	32,38	25,05	46,83	34,04	24,11	63,47	96,59
4	37,36	28,92	54,31	39,56	28,16	72,51	98,77
5	41,38	32,34	60,32	45,14	31,62	78,84	99,12
6	45,47	35,46	67,94	48,82	34,54	83,79	99,01
7	48,53	37,91	70,05	52,39	37,49	87,99	98,82
8	51,68	40,86	74,41	56,22	40,14	91,46	99,03
9	54,23	43,06	78,81	59,2	42,56	93,75	99,02
10	56,51	44,83	80,81	61	44,76	95,73	98,9
11	59,33	47,08	83,64	64,68	47,06	96,79	98,9
12	61,14	48,89	85,61	68,2	48,74	97,92	99,14
13	63,54	50,95	88,43	70,76	51,06	98,97	98,81
14	65,14	52,43	89,84	71,7	52,54	98,41	98,53
15	66,99	53,83	92,51	72,51	54,22	98,87	98,72
16	68,67	55,13	94,51	77,03	55,7	98,38	98,9
17	70,52	56,67	93,8	78,96	57,49	99,04	99,09
18	73,18	58,21	96,81	79,48	58,71	98,91	98,89
19	74,36	59,83	96	81,41	59,88	98,89	98,77
20	74,78	60,41	96,94	82,94	61,24	98,65	98,67
21	76,73	61,74	98,68	84,18	62,72	99,13	99,09
22	75,76	61,26	97,7	83,56	64,19	99,17	98,81
23	78,34	63,46	98,07	86,81	65,06	98,92	98,51
24	79,53	64,69	98,16	86,55	66,13	99,07	98,66

72

TABLA 5
Resultados de Disolución para Ejemplos 22 a 24 en SGF con 40% etanol

Tiempo (horas)	% Oxycodona Liberada ¹⁾		
	Ejemplo 22	Ejemplo 23	Ejemplo 24
0	0,00	0,00	0,00
0,5	31,30	37,19	36,42
1	45,54	55,37	52,68
1,5	56,76	67,51	64,38
2	64,17	75,64	72,97
3	78,00	89,44	86,11
4	86,70	95,30	92,40

5 1)Valores promedios son tomados a partir de tomas de la prueba para cada
Ejemplo 22 a 24

TABLA 6
Resultados de Disolución para los Ejemplos 22 a 24 en SGF

10

Tiempo (horas)	% Oxycodona Liberada		
	Ejemplo 22	Ejemplo 23	Ejemplo 24
0	0,00	0,00	0,00
1	13,74	26,51	17,78
2	19,69	38,41	24,93
3	23,65	46,41	30,09
4	28,11	54,57	34,76
5	31,24	60,16	38,05
6	34,13	65,26	40,83
7	37,03	68,13	44,12
8	39,44	72,59	46,91
9	42,10	75,59	48,75
10	43,90	77,98	51,41

23

11	46,19	80,38	53,71
12	48,07	82,83	55,40
13	50,14	86,18	57,33
14	51,83	86,98	59,20
15	53,49	88,72	60,43
16	55,29	90,37	61,72
17	57,05	91,94	64,22
18	57,92	91,96	64,85
19	59,25	93,98	65,38
20	61,25	94,20	67,30
21	61,78	95,19	68,81
22	63,75	96,57	70,63
23	64,30	96,91	71,91
24	65,85	97,28	72,65

REIVINDICACIONES

1. Un polímero termoplástico escasamente permeable al agua o un
5 polímero hidrofóbico como material matriz de liberación controlada en la
manufacturación de una formulación matriz opioide de liberación controlada para
otorgar resistencia a la extracción de alcohol del opioide, **CARACTERIZADO**
porque dicha formulación que tiene un polímero termoplástico escasamente
permeable al agua o polímero hidrofóbico como material matriz de liberación
10 controlada libera una menor cantidad de opioide en un análisis de extracción de
alcohol en comparación con la misma formulación pero con el polímero
termoplástico escasamente permeable al agua o polímero hidrofóbico sustituido
totalmente o en parte por otros materiales matrices.
- 15 2. Un polímero termoplástico escasamente permeable al agua como
material matriz de liberación controlada en la manufacturación de una formulación
matriz de sal opioide de liberación controlada para otorgar resistencia a la
extracción de alcohol de la sal opioide, **CARACTERIZADO** porque dicha
formulación, luego de 15 minutos de agitación en un 40 % etanol a temperatura
20 ambiente libera meno de un 35 % de sal opioide.
3. Un polímero termoplástico de acuerdo a la Reivindicación 2,
CARACTERIZADO porque dicha formulación libera menos de un 30 %, más
preferentemente menos de un 25 % de sal opioide, o desde un 15 a un 25 % sal
25 opioide.
4. Un material hidrofóbico como material matriz de liberación controlada
en la manufacturación de una formulación matriz de sal opioide de liberación
controlada para otorgar resistencia a la extracción de alcohol de la sal opioide,
30 **CARACTERIZADO** porque menos de un 25 % de la sal opioide es liberada luego
de 1 hora de disolución in-vitro de una forma de dosis que comprende dicha
formulación en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 20 % etanol utilizando
un Aparato USP I (cesta) funcionando a 100 rpm a 37 °C.

75

5. Un material hidrofóbico como material matriz de liberación controlada en la manufacturación de una formulación matriz de sal opioide de liberación controlada para otorgar resistencia de alcohol de la sal opioide, **CARACTERIZADO** porque menos de un 25 % de la sal opioide es liberada luego de 1 hora de disolución in-vitro de una forma de dosis que comprende dicha formulación en 500 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 20 % etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) funcionado a 100 rpm a 37 °C.

6. Un material hidrofóbico de acuerdo a las Reivindicaciones 4 ó 5, **CARACTERIZADO** porque menos de un 20 % de sal opioide, más preferentemente menos de un 10 % sal opioide, aún más preferentemente menos de un 5 % sal opioide o entre un 10 % y un 25 % sal opioide es liberado luego de 1 hora.

7. Un material hidrofóbico como material matriz de liberación controlada en la manufacturación de una formulación matriz de sal opioide de liberación controlada para otorgar resistencia a la extracción de alcohol de la sal opioide, **CARACTERIZADO** porque la razón de la cantidad de sal opioide liberada luego de 1 hora de disolución in-vitro de la forma de dosis que comprende dicha formulación en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 20 % etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 °C, para la cantidad de sal opioide liberada luego de 1 hora de disolución in-vitro de la forma de dosis que comprende dicha formulación en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 0 % etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 °C, es inferior a alrededor de 2:1.

8. Un material hidrofóbico como material matriz de liberación controlada en la manufacturación de una formulación matriz de sal opioide de liberación controlada para otorgar resistencia a la extracción de alcohol de la sal opioide, **CARACTERIZADO** porque la razón de la cantidad de sal opioide liberada luego de 1 hora de disolución in-vitro de la forma de dosis que comprende dicha formulación en 500 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 20 % etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 °C, para la cantidad de sal opioide liberada luego de 1 hora de disolución in-vitro de la forma de dosis que comprende dicha formulación en 500 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 0 % etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 °C, es inferior a alrededor de 2:1.

9. Un material hidrofóbico de acuerdo a las Reivindicaciones 7 ó 8, **CARACTERIZADO** porque la razón es inferior a 1.5:1, preferentemente inferior a 1:1.

5

10. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, **CARACTERIZADO** porque el material hidrofóbico o el polímero termoplástico escasamente permeable al agua es un alquil celulosa.

10

11. Un material hidrofóbico de acuerdo a la Reivindicación 10, **CARACTERIZADO** porque el alquil celulosa es etil celulosa.

15

12. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **CARACTERIZADO** porque la sal opioide se selecciona de agonistas opioides, antagonistas opioides en combinación con agonistas opioides produciendo la combinación un efecto analgésico, y agonistas/antagonistas opioides combinados, agonistas opioides parciales o mezclas de los mismos en la forma de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20

13. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones Precedentes, **CARACTERIZADO** porque la sal opioide se selecciona de alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, benzil morfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dióxafetilo butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo y derivados, hidrocodona, hidromorfona, hidroxi petidina, isometadona, ketobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinaol, metazocina, metadona, metopona, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidino, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanilo, tilidino, tramadol, en la forma de sales

25

30

farmacéuticamente aceptables de los mismos y cualquier mezcla de los mismos, y similares, preferentemente de sales farmacéuticamente aceptables de codina, morfina, oxicodona, hidrocodona, hidromorfona u oximorfona.

- 5 14. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **CARACTERIZADO** porque la sal opioide es una combinación de una sal agonista opioide y una sal antagonista opioide, proporcionando la combinación un efecto analgésico, en donde el antagonista opioide se selecciona del grupo de naloxona, naltrexona y nalorfina en la forma de
- 10 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 15 15. Un material hidrofóbico de acuerdo a las Reivindicaciones 10 a 14, **CARACTERIZADO** porque el alquil celulosa, preferentemente etil celulosa, se utiliza en una cantidad desde un 5 a un 60 % (en peso) de la formulación matriz, preferentemente desde un 10 a un 50 % (en peso), más preferentemente desde un 20 a un 45 % (en peso) de la formulación matriz, o en una cantidad de al menos un 40 % (en peso), al menos un 45 % (en peso), al menos un 50 % (en peso), al menos un 55 % (en peso) o al menos un 60 % (en peso) de la formulación matriz.

- 20 16. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, **CARACTERIZADO** porque el etil celulosa se combina con el menos un segundo material matriz de liberación controlada seleccionado de un polímero polimetacrilato, preferentemente un copolímero neutro insoluble al agua poli (etil acrilato, metil metacrilato).

- 25 17. Un material hidrofóbico de acuerdo a la Reivindicación 16, **CARACTERIZADO** porque el polímero polimetacrilato, preferentemente el copolímero neutro insoluble al agua poli(etil acrilato, metil acrilato) se utiliza en una cantidad de un 5 % a un 66 % (en peso), preferentemente un 15 % a un 50 % (en peso), más preferentemente un 20 % a un 45 % (en peso) y más preferentemente un 25 % a un 45 % (en peso) o en una cantidad de peso de al menos un 5 % (en peso), al menos un 10 % (en peso), al menos un 15 % (en peso), al menos un 20 % (en peso) o al menos un 25 % (en peso) de la formulación matriz.
- 30

18. Un material hidrofóbico de acuerdo a las Reivindicaciones 10 a 17, **CARACTERIZADO** porque la sal opioide es clorhidrato de oxicodona o clorhidrato de hidromorfona.

5 19. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, **CARACTERIZADO** porque se incluye al menos un ligante, preferentemente hidroxí alquil celulosa, en la formulación matriz.

10 20. Un material hidrofóbico de acuerdo a las Reivindicaciones 10 a 14, **CARACTERIZADO** porque la cantidad de alquil celulosa, preferentemente etil celulosa, es inferior a un 20 % (en peso), preferentemente inferior a un 15 % (en peso), más preferentemente inferior a un 10 % (en peso) de la formulación matriz.

15 21. Un material hidrofóbico de acuerdo a la Reivindicación 20, **CARACTERIZADO** porque el alquilcelulosa, preferentemente etilcelulosa se combina con al menos un plasticizador o segundo material matriz de liberación controlada seleccionado de alcoholes alifáticos C_{12} to C_{36} o ácidos alifáticos correspondientes, preferentemente alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol cetoestearílico, ácido esteárico o ácido palmítico o mezclas de los mismos.

20 22. Un material hidrofóbico de acuerdo a la Reivindicación 21, **CARACTERIZADO** porque el alquil celulosa, preferentemente la cantidad de alcohol alifático C_{12} a C_{36} es de al menos un 5 %, más preferentemente al menos un 10 % (en peso), más preferentemente al menos un 15 % (en peso) y más
25 preferentemente un 20 % a un 25 % (en peso) de la formulación matriz.

30 23. Un material hidrofóbico de acuerdo a las Reivindicaciones 20 a 22, **CARACTERIZADO** porque la sal opioide es una mezcla de clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona en una razón de 2:1.

24. Un material hidrofóbico de acuerdo a las Reivindicaciones 19 a 23, **CARACTERIZADO** porque la formulación matriz no comprende un copolímero neutro insoluble al agua poli (etil acrilato metil acrilato).

25. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, **CARACTERIZADO** porque la formulación matriz no comprende un copolímero de cloruro de poli(met)acrilato trimetilamonio metilacrilato.

5 26. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, **CARACTERIZADO** porque la formulación matriz se prepara por medio de un proceso de extrusión por fusión.

10 27. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADO** porque las formulaciones matrices de liberación controlada luego de 15 minutos de agitación en agua a temperatura ambiente liberan menos de un 15%, menos de un 10% de sal opioide, preferentemente menos de un 7,5% sal opioide, más preferentemente menos de un 5% sal opioide.

15 28. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADO** porque la formulación matriz de liberación controlada luego de 5 minutos de reposo en agua a 50°C seguido por 15 minutos de agitación a la misma temperatura, libera menos de un 20% sal opioide, 20 preferentemente menos de un 15% sal opioide, más preferentemente menos de un 12% sal opioide.

25 29. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADO** porque la formulación matriz de liberación controlada luego de 5 minutos en reposo a 75°C seguido por 15 minutos de agitación a la misma temperatura libera menos de un 25% de sal opioide, preferentemente menos de un 20% sal opioide, más preferentemente menos de un 15% de sal opioide.

30 30. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADO** porque la formulación matriz de liberación controlada luego de 5 minutos en reposo a 100°C seguido por 15 minutos de agitación a la misma temperatura libera menos de un 30% sal opioide,

80

preferentemente menos de un 25% sal opioide, más preferentemente menos de un 20% sal opioide.

5 31. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADO** porque la razón en peso porcentual de la cantidad de la sal opioide liberada a 50°C, 120 minutos de agitación de la formulación matriz de liberación controlada para el peso porcentual de la cantidad de sal opioide liberada a RT 120 minutos agitación de la formulación matriz de liberación controlada es de 1,2 o menos, preferentemente, 1 o menos o 10 0,9 o menos.

15 32. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADO** porque la razón en peso porcentual de la cantidad de la sal opioide liberada a 75°C, 15 minutos de agitación de la formulación matriz de liberación controlada para el peso porcentual de la cantidad de sal opioide liberada a RT 15 minutos agitación de la formulación matriz de liberación controlada es de 1,2 o menos, preferentemente, 1 o menos o 0,9 o menos.

20 33. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADO** porque la razón en peso porcentual de la cantidad de la sal opioide liberada a 100°C, 15 minutos de agitación de la formulación matriz de liberación controlada para el porcentaje de cantidad de peso de sal opioide liberada a peso porcentual de la cantidad de sal opioide liberada a RT 15 minutos de agitación de la formulación matriz de liberación controlada es de 1,3 o menos, preferentemente, 1,2 o menos o 0,9 o 25 menos.

30 34. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADO** porque la razón en peso porcentual de la cantidad de la sal opioide liberada a 100°C, 120 minutos de agitación de la formulación matriz de liberación controlada para el peso porcentual de la cantidad de sal opioide liberada a RT 120 minutos agitación de la formulación

matriz de liberación controlada es inferior a 2, preferentemente 1,5 o menos, o 1 o menos o 0,9 o menos.

5 35. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADO** porque la formulación matriz de liberación controlada luego de molerse en una mano y mortero con 24 rotaciones de la mano y extractando en 900 ml de agua a 37°C durante 45 minutos se libera menos de un 12,5% sal opioide, preferentemente menos de un 10% sal opioide, más preferentemente menos de un 7,5% sal opioide.

10

36. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADO** porque la formulación matriz de liberación controlada luego de ser machacada entre dos cucharas o en un machacador de píldoras y extractando en 2 ml de agua calentada a ebullición en 15 una cuchara se libera menos de un 27,5% sal opioide, preferentemente menos de un 15% sal opioide, más preferentemente menos de un 5% sal opioide.

37. Forma de dosis de liberación controlada **CARACTERIZADA** porque comprende:

20 una matriz que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un analgésico opioide en un material de liberación controlada;

en donde menos de un 25% de la sal opioide es liberada luego de 1 hora de disolución in-vitro de la forma de dosis en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 20% etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 grados C°.

25

38. Forma de dosis de liberación controlada **CARACTERIZADA** porque comprende:

una matriz que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un analgésico opioide en un material de liberación controlada;

30 en donde menos de un 25% de la sal opioide es liberada luego de 1 hora de disolución in-vitro de la forma de dosis en 500 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 20% etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 grados C°.

39. Forma de dosis de las Reivindicaciones 37 ó 38 **CARACTERIZADA** porque comprende una pluralidad de matrices que comprenden una sal farmacéuticamente aceptable de un analgésico opioide en un material de liberación controlada.
- 5 40. Forma de dosis de las Reivindicaciones 37 ó 38 **CARACTERIZADA** porque comprende una matriz que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un analgésico opioide en un excipiente farmacéuticamente aceptable; y una capa que comprende un material de liberación controlada dispuesta alrededor de la matriz.
- 10 41. Forma de dosis de las Reivindicaciones 37 ó 38 **CARACTERIZADA** porque comprende una pluralidad de matrices que comprenden una sal farmacéuticamente aceptable de un analgésico opioide en un excipiente farmacéuticamente aceptable; y una capa que comprende un material de liberación controlada dispuesta alrededor de cada una de las matrices.
- 15 42. Forma de dosis de cualquiera de las Reivindicaciones 37 a 41, **CARACTERIZADA** porque el material de liberación controlada es un material hidrofóbico.
- 20 43. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 42, **CARACTERIZADA** porque el material hidrofóbico es etilcelulosa.
- 25 44. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 43, **CARACTERIZADA** porque el etilcelulosa se encuentra en una cantidad de peso de al menos un 40%, al menos un 45%, al menos un 50%, al menos un 55% o al menos un 60% de la matriz o matrices.
- 30 45. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 44, **CARACTERIZADA** porque el etilcelulosa se encuentra en una cantidad de peso de a lo más un 70%, a lo más un 80% o a lo más un 90% de la matriz o matrices.
46. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 44, **CARACTERIZADA** porque el material de liberación controlada comprende además un polímero polimetacrilato en una cantidad de peso de al menos un 5%, al menos

un 10%, al menos un 15%, al menos un 20% o al menos un 25% de la matriz o matrices.

47. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 46,
5 **CARACTERIZADA** porque el polímero polimetacrilato se encuentra en una cantidad de peso de a lo más un 25% o a lo más un 30%, o a lo más un 35% de la matriz o matrices.

48. Forma de dosis de acuerdo a las reivindicaciones 37 a 47,
10 **CARACTERIZADA** porque la matriz o matrices no contienen un copolímero neutro insoluble al agua poli (etilacrilato metil metacrilato).

49. Forma de dosis de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 37 a 38, **CARACTERIZA** porque la forma de dosis comprende además un ligante en una
15 cantidad de peso de al menos un 1%, al menos un 3%, o al menos un 5% de la matriz o matrices.

50. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 49, **CARACTERIZADA** porque el ligante se encuentran en una cantidad de peso de a
20 lo más un 7%, o a lo más un 10% de la matriz o matrices.

51. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 49 ó 50, **CARACTERIZADA** porque el ligante es un hidroxialquilcelulosa.

52. Forma de dosis de cualquiera de las Reivindicaciones 37 a 51, **CARACTERIZADA** porque la forma de dosis comprende además un plastificador en una cantidad de peso de al menos un 5%, al menos un 15%, o al menos un 25%
25 de la matriz o matrices.

53. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 52, **CARACTERIZADA** porque el plastificador se encuentra en una cantidad de peso
30 de a lo más un 30%, o a lo más un 40% de la matriz o matrices.

54. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 52 ó 53, **CARACTERIZADA** porque el plasticizador tiene un punto de fusión de al menos 80° C.

5 55. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 54, **CARACTERIZADA** porque el plasticizador es aceite de castor hidrogenado.

56. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 42, **CARACTERIZADA** porque el material hidrofóbico es un polímero entérico.

10 57. Forma de dosis de cualquiera de las Reivindicaciones 37-41, **CARACTERIZADA** porque la matriz o matrices se extruyen.

15 58. Forma de dosis de las Reivindicaciones 37 ó 39, **CARACTERZADA** porque la matriz es una granulación comprimida.

59. Forma de dosis de cualquiera de las Reivindicaciones 37 a 41, **CARACTERIZADA** porque la forma de dosis libera menos de un 20% sal opioide luego de 1 hora de disolución in-vitro de la forma de dosis en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 20% etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 grados C°.

20 60. Forma de dosis de cualquiera de las Reivindicaciones 37 a 41, **CARACTERIZADA** porque la forma de dosis libera más de un 5% o más de un 10% sal opioide luego de 1 hora de disolución in-vitro de la forma de dosis en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 20% etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 grados C°.

25 61. Forma de dosis de cualquiera de las reivindicaciones 37 a 60, en donde la sal opioide es clorhidrato de hidromorfona, y la forma de dosis comprende:
2 mg clorhidrato de hidromorfona,
4 mg clorhidrato de hidromorfona,
8 mg clorhidrato de hidromorfona,
12 mg clorhidrato de hidromorfona,

45

16 mg clorhidrato de hidromorfona,
24 mg clorhidrato de hidromorfona,
32 mg clorhidrato de hidromorfona,
48 mg clorhidrato de hidromorfona, o
64 mg clorhidrato de hidromorfona.

62. Forma de dosis de cualquiera de las Reivindicaciones 37 a 60, **CARACTERIZADA** porque la sal opioide es clorhidrato de oxicodona y la forma de dosis comprende:

5 mg clorhidrato de oxicodona,
10 mg clorhidrato de oxicodona,
15 mg clorhidrato de oxicodona
20 mg clorhidrato de oxicodona,
30 mg clorhidrato de oxicodona,
40 mg clorhidrato de oxicodona,
45 mg clorhidrato de oxicodona
60 mg clorhidrato de oxicodona,
80 mg clorhidrato de oxicodona,
90 mg clorhidrato de oxicodona
120 mg clorhidrato de oxicodona o
160 mg clorhidrato de oxicodona

5 63. Método para tratar dolor **CARACTERIZADO** porque comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una forma de dosis de cualquiera de las Reivindicaciones 37 a 62.

10 64. Método para impedir el abuso de un agonista opioide **CARACTERIZADO** porque comprende preparar una forma de dosis de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 37 a 62.

15 65. Método para manufacturar una forma de dosis de liberación controlada de cualquiera de las Reivindicaciones 37 a 62 **CARACTERIZADO** porque comprende extruir la sal farmacéuticamente aceptable del analgésico opioide y el material de liberación controlada.

66. Método de acuerdo a la Reivindicación 65, **CARACTERIZADO** porque comprende cortar el extruido en una pluralidad de partículas, opcionalmente comprimiendo las partículas en tabletas, o rellenando una cápsula farmacéuticamente aceptable con las partículas.

67. Forma de dosis de liberación controlada **CARACTERIZADA** porque comprende una sal de analgésico opioide y un material de liberación controlada:

En donde la razón de cantidad de sal de analgésico opioide liberada luego de 1 hora de disolución in-vitro de la forma de dosis en 500 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 20% etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 grados C° para la cantidad de sal de analgésico opioide liberado luego de 1 hora de disolución in-vitro de la forma de dosis en 500 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 0% etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 grados C° es inferior a alrededor de 2:1.

68. Forma de dosis de liberación controlada **CARACTERIZADA** porque comprende una sal de analgésico opioide y un material de liberación controlada:

En donde la razón de cantidad de sal de analgésico opioide liberada luego de 1 hora de disolución in-vitro de la forma de dosis en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 20% etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 grados C° para la cantidad de sal de analgésico opioide liberado luego de 1 hora de disolución in-vitro de la forma de dosis en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 0% etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 grados C° es inferior a alrededor de 2:1.

69. Forma de dosis de acuerdo a las Reivindicaciones 67 ó 68, **CARACTERIZADA** porque comprende una matriz que comprende la sal de analgésico opioide y el material de liberación controlada.

70. Forma de dosis de acuerdo a las Reivindicaciones 67 ó 68, **CARACTERIZADA** porque comprende una pluralidad de matrices que comprenden la sal de analgésico opioide y el material de liberación controlada.

71. Forma de dosis de liberación controlada de acuerdo a las Reivindicaciones 69 ó 70, **CARACTERIZADA** porque la sal de analgésico opioide no es una combinación de sal de oxicodona y sal de naloxona en donde la matriz comprende etil celulosa y alcohol estearílico.

5

72. Forma de dosis de acuerdo a las Reivindicaciones 67 ó 68, **CARACTERIZADA** porque comprende una matriz que comprende una sal de analgésico opioide y un excipiente farmacéuticamente aceptable; y una capa que comprende un material de liberación controlada dispuesta alrededor de la matriz.

10

73. Forma de dosis de las Reivindicaciones 67 ó 68, **CARACTERIZADA** porque comprende una pluralidad de matrices que comprende el analgésico opioide y un excipiente farmacéuticamente aceptable; y una capa que comprende un material de liberación controlada dispuesta alrededor de cada una de las matrices.

15

74. Forma de dosis de cualquiera de las Reivindicaciones 67 a 73, **CARACTERIZADA** porque el material de liberación controlada es un material hidrofóbico.

20

75. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 74, **CARACTERIZADA** porque el material hidrofóbico es etilcelulosa.

76. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 75, **CARACTERIZADA** porque el etilcelulosa se encuentra es una cantidad de peso de al menos un 40%, al menos un 45%, al menos un 50%, al menos un 55% o al menos un 60% de la matriz o matrices.

25

77. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 76, **CARACTERIZADA** porque el etilcelulosa se encuentra en una cantidad de peso de a lo más un 70%, a lo más un 80% o a lo más un 90% de la matriz o matrices.

30

78. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 77, **CARACTERIZADA** porque el material de liberación controlada comprende además un polímero

polimetacrilato en una cantidad de peso de al menos un 5%, al menos un 10%, al menos un 15%, al menos un 20% o al menos un 25% de la matriz o matrices.

5 79. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 78, **CARACTERIZADA** porque el polímero metacrilato se encuentra en una cantidad de peso de a lo más un 30%, o a lo más un 35% de la matriz o matrices.

10 80. La forma de dosis de cualquiera de las Reivindicaciones 37 a 79, **CARACTERIZADA** porque la forma de dosis comprende además un ligante en una cantidad de peso de al menos un 1 %, al menos un 3%, o al menos un 5% de la matriz o matrices.

15 81. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 80, **CARACTERIZADA** porque el ligante se encuentra en una cantidad de peso de a lo más un 7%, o a lo más un 10% de la matriz o matrices.

82. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 80 ó 81, **CARACTERIZADA** porque el ligante es un hidroxialquilcelulosa.

20 83. Forma de dosis de cualquiera de las Reivindicaciones 37 a 82, **CARACTERIZADA** porque la forma de dosis comprende un plastificador en una cantidad de peso de al menos un 5%, al menos un 15%, o al menos un 25% de la matriz o matrices.

25 84. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 83, **CARACTERIZADA** porque el plastificador se encuentra en una cantidad de peso de a lo más un 30%, o a lo más un 40% de la matriz o matrices.

30 85. Forma de dosis de las Reivindicaciones 83 ó 84, **CARACTERIZADA** porque el plastificador tiene un punto de fusión de al menos 80° C.

86. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 85, **CARACTERIZADA** porque el plastificador es aceite de castor hidrogenado.

87. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 74 **CARACTERIZADA** porque el material hidrofóbico es un polímero entérico.

5 88. Forma de dosis de cualquiera de las Reivindicaciones 67 a 73 **CARACTERIZADA** porque la matriz o las matrices son extruidas.

89. Forma de dosis de acuerdo a las Reivindicaciones 67 a 73, **CARACTERIZADA** porque la matriz es una granulación comprimida.

10 90. Forma de dosis de cualquiera de las Reivindicaciones 67 a 73, **CARACTERIZADA** porque la razón de cantidad de analgésico opioide liberado luego de 1 hora de disolución in-vitro de la forma de dosis en 500 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 20% etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 grados C° para la cantidad de analgésico opioide liberado luego de 1 de
15 disolución in-vitro de la forma de dosis en 500 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 0% etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 grados C° es inferior a alrededor de 1.5: 1 o inferior a alrededor de 1:1.

20 91. Forma de dosis de cualquiera de las Reivindicaciones 37 a 90, **CARACTERIZADA** porque la sal opioide en clorhidrato de hidromorfona, y comprende:

2 mg clorhidrato de hidromorfona,
4 mg clorhidrato de hidromorfona,
8 mg clorhidrato de hidromorfona,
25 12 mg clorhidrato de hidromorfona,
16 mg clorhidrato de hidromorfona,
24 mg clorhidrato de hidromorfona,
32 mg clorhidrato de hidromorfona,
48 mg clorhidrato de hidromorfona, o
30 64 mg clorhidrato de hidromorfona.

92. Forma de dosis de cualquiera de las Reivindicaciones 37 a 90, **CARACTERIZADA** porque la sal opioide es clorhidrato de oxicodona, y comprende:
5 mg clorhidrato de oxicodona,

90

- 10 mg clorhidrato de oxicodona,
- 15 mg clorhidrato de oxicodona,
- 20 mg clorhidrato de oxicodona,
- 30 mg clorhidrato de oxicodona,
- 5 40 mg clorhidrato de oxicodona,
- 45 mg clorhidrato de oxicodona,
- 60 mg clorhidrato de oxicodona,
- 80 mg clorhidrato de oxicodona,
- 90 mg clorhidrato de oxicodona,
- 10 120 mg clorhidrato de oxicodona, o
- 160 mg clorhidrato de oxicodona.

- 15 93. Forma de dosis de liberación controlada **CARACTERIZADA** porque comprende una pluralidad de matrices que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de hidromorfona farmacéuticamente aceptable dispersa en una material de liberación controlada;

- 20 En donde la razón de cantidad de sal de hidromorfona farmacéuticamente aceptable liberada luego de 1 hora de disolución in-vitro de la forma de dosis en 500 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 20 % etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 grados C° para la cantidad de una sal de hidromorfona farmacéuticamente aceptable liberada luego de 1 hora de disolución in-vitro de la forma de dosis en 500 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 0 % etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 grados C° es inferior a alrededor de 2:1.

- 25 94. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 93 **CARACTERIZADA** porque comprende una pluralidad de matrices extruidas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de hidromorfona farmacéuticamente aceptable dispersa en alquilcelulosa.

- 30 95. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 93 **CARACTERIZADA** porque comprende una pluralidad de matrices extruidas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de hidromorfona farmacéuticamente aceptable dispersa en etilcelulosa.

5 96 Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 93 **CARACTERIZADA** porque comprende una pluralidad de matrices extruidas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de hidromorfona farmacéuticamente aceptable dispersa en alquilcelulosa, siendo el alquilcelulosa al menos un 50 %, p/p de las matrices.

10 97. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 93 **CARACTERIZADA** porque comprende una pluralidad de matrices extruidas consistentes esencialmente de una sal de hidromorfona farmacéuticamente aceptable dispersa en alquilcelulosa.

15 98. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 93 **CARACTERIZADA** porque comprende una pluralidad de matrices extruidas consistente esencialmente de una sal de hidromorfona farmacéuticamente aceptable dispersa en alquilcelulosa, un ligante opcional y un plasticizador opcional.

20 99. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 93 **CARACTERIZADA** porque comprende una pluralidad de matrices extruidas que comprende una sal de hidromorfona farmacéuticamente aceptable dispersa en alquilcelulosa, en donde las matrices no comprende un polímero acrílico.

25 100. Forma de dosis de cualquiera de las Reivindicaciones 27 a 89 **CARACTERIZADA** porque comprende una formulación matriz de liberación controlada que no contiene más de un 15% (en peso) preferentemente más de un 20 % (en peso) de alcohol alifático C₁₂ a C₃₆ seleccionado del grupo consistente de alcohol estearílico, alcohol cetílico y alcohol cetoestearílico..

30 101. Forma de dosis de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADA** porque la forma de dosis luego de 15 minutos de agitación en agua a temperatura ambiente libera menos de un 15%, menos de un 10% de sal opioide, preferentemente menos de un 7,5% sal opioide, más preferentemente menos de un 5% sal opioide.

102. Forma de dosis de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADA** porque la forma de dosis luego de 5 minutos en reposo en agua a 50°C seguido por 15 minutos de agitación a la misma temperatura libera menos de un 20% sal opioide, preferentemente menos de un 15% sal opioide, más preferentemente menos de un 12% sal opioide.

103. Forma de dosis de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADA** porque la forma de dosis luego de 5 minutos en reposo en agua a 75°C seguido por 15 minutos de agitación a la misma temperatura libera menos de un 25% sal opioide, preferentemente menos de un 20% sal opioide, más preferentemente menos de un 15% sal opioide

104. Forma de dosis de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADA** porque la forma de dosis luego de 5 minutos en reposo en agua a 100°C seguido por 15 minutos de agitación a la misma temperatura libera menos de un 30% sal opioide, preferentemente menos de un 25% sal opioide, más preferentemente menos de un 20% sal opioide

105. Forma de dosis de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADA** porque la razón en peso porcentual de la cantidad de la sal opioide liberada a 50°C, 120 minutos de agitación de la forma de dosis para el peso porcentual de la cantidad de sal opioide liberada a RT 120 minutos agitación de la forma de dosis es de 1,2 o menos, preferentemente 1 o menos o 0,9 o menos.

106. Forma de dosis de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADA** porque la razón en peso porcentual de la cantidad de la sal opioide liberada a 75°C, 15 minutos de agitación de la forma de dosis para el peso porcentual de la cantidad de sal opioide liberada a RT 15 minutos agitación de la forma de dosis es de 1,2 o menos, preferentemente 1 o menos o 0,9 o menos.

107. Forma de dosis de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADA** porque la razón en peso porcentual de la cantidad de sal opioide liberada a 100°C, 15 minutos de agitación de la forma de dosis para

93

con el peso porcentual de la cantidad de peso de sal opioide liberada a RT 15 minutos agitación de la forma de dosis es de 1,3 o menos, preferentemente 1,2 o menos o 0,9 o menos.

- 5 108. Forma de dosis de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADA** porque la razón en peso porcentual de la cantidad de sal opioide liberada a 100°C, 120 minutos de agitación de la forma de dosis para el peso porcentual de la cantidad de sal opioide liberada a RT 120 minutos agitación de la forma de dosis es inferior a 2, preferentemente 1,5 o menos, 1 o
10 menos o 0,9 o menos.

109. Forma de dosis de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADA** porque luego de moler en una mano y mortero con 24 rotaciones de la mano y extractando en 900 ml de agua a 37°C durante 45
15 minutos se libera menos de un 12,5% de sal opioide, preferentemente menos de un 10% sal opioide, más preferentemente menos de un 7,5% sal opioide.

110. Uso de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones Precedentes, **CARACTERIZADO** porque luego de machacar entre dos cucharas o en un
20 machacador de píldoras y extraer en 2 ml de agua calentada a ebullición en una cuchara, se libera menos de un 27,5% sal opioide, preferentemente menos de un 15% sal opioide, más preferentemente menos de un 5% sal opioide.

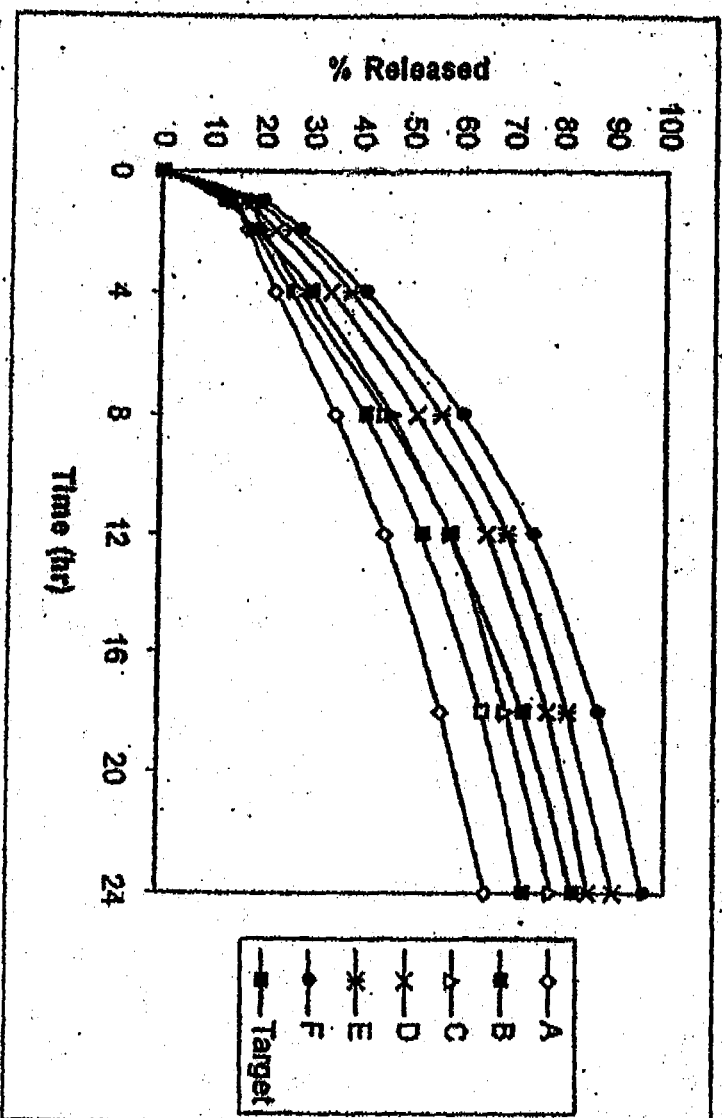
111. Método para tratar dolor **CARACTERIZADO** porque comprende
25 administrar a un paciente en necesidad del mismo una forma de dosis de cualquiera de las Reivindicaciones 37 a 109.

112. Una forma de dosis de acuerdo a las Reivindicaciones 37 a 109 **CARACTERIZADO** porque es útil en la manufacturación de un medicamento para
30 el tratamiento de dolor.

113. Método para impedir el abUn agonista opioide **CARACTERIZADO** porque comprende preparar una forma de dosis de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 37 a 109.

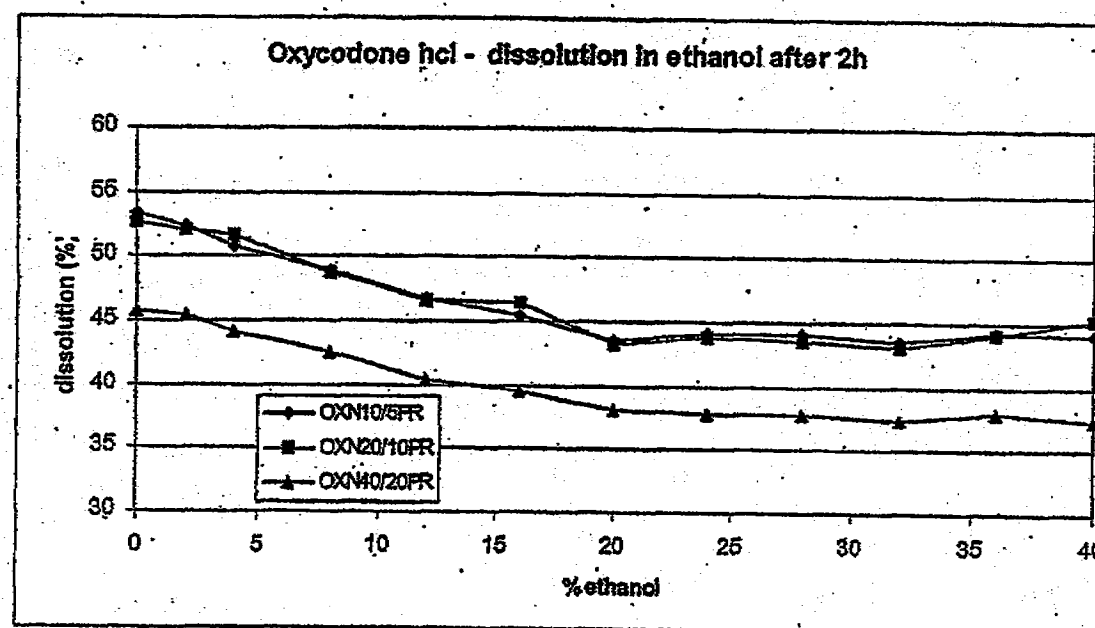
95

Figure 1



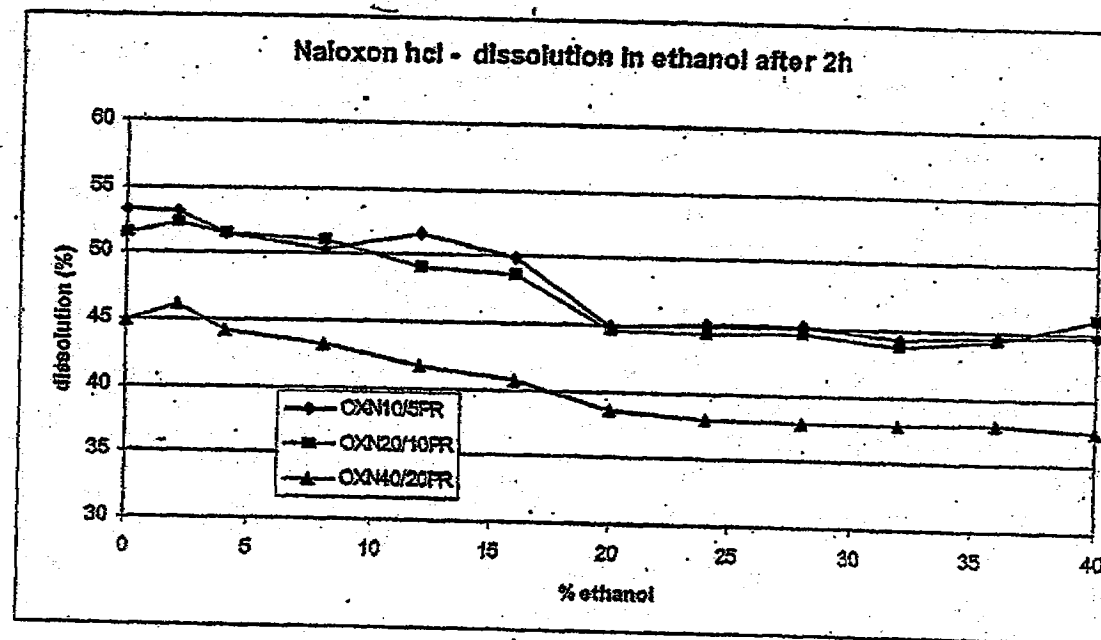
95

Figure 2



97.

Figure 3

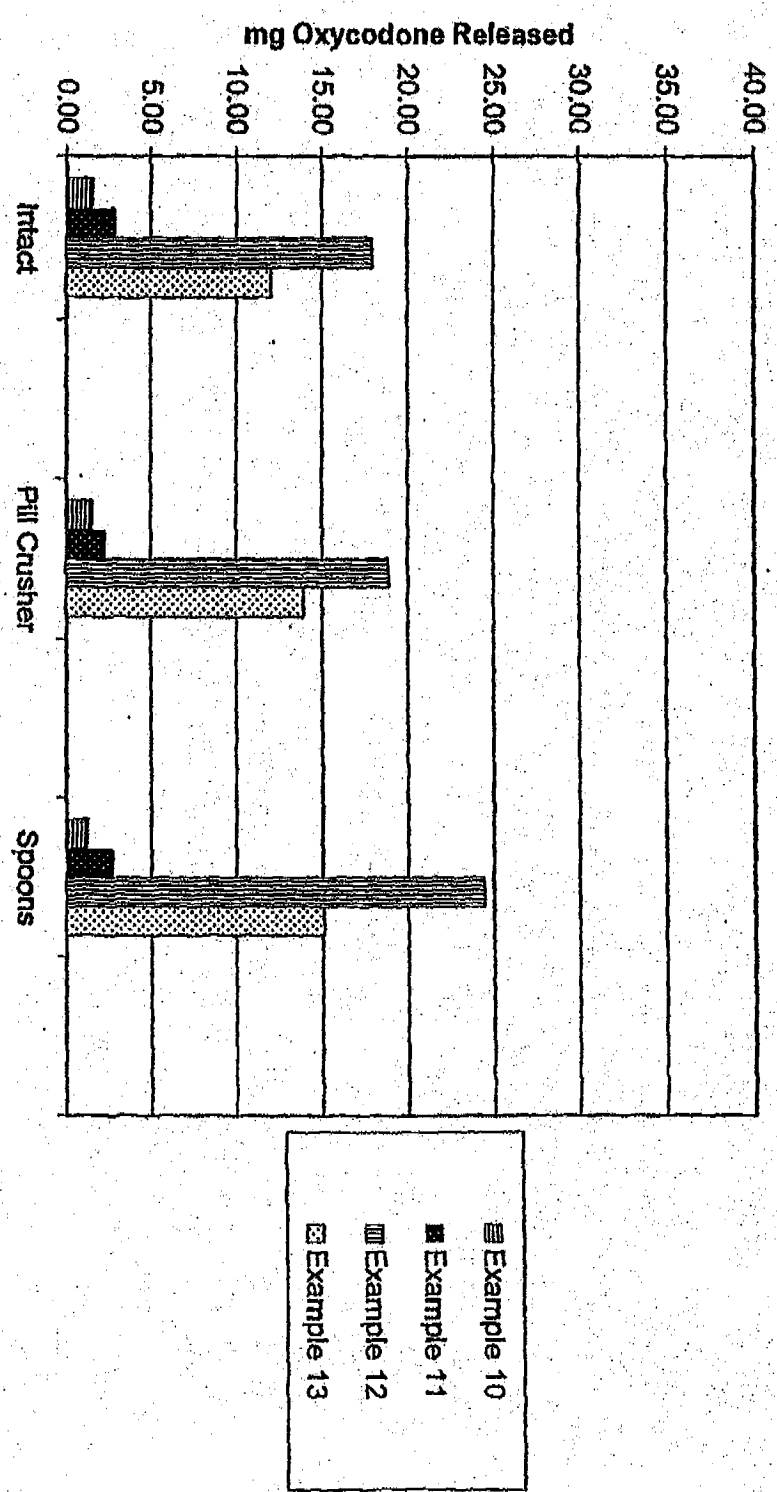


3/11

97

98.

Figure 4

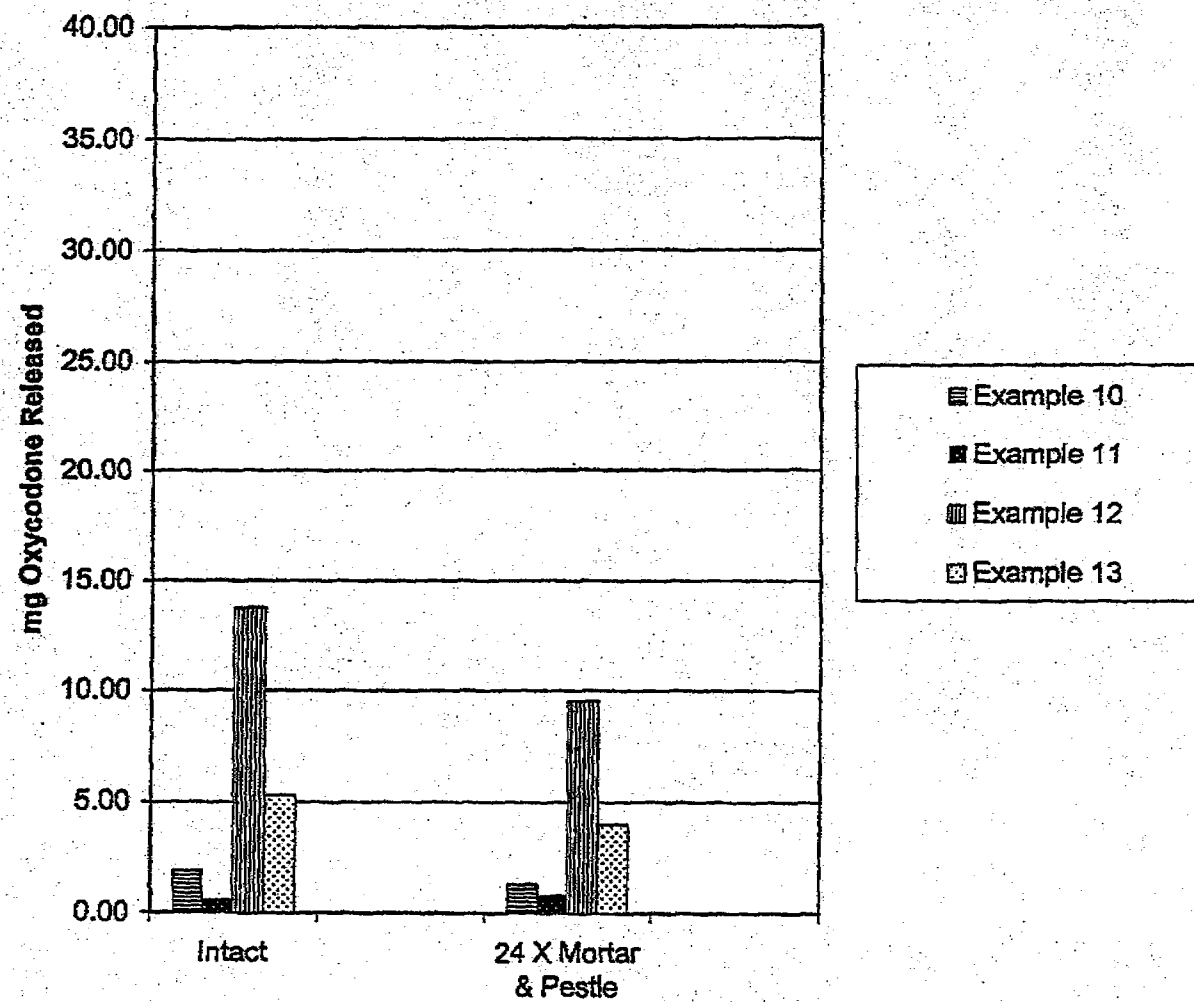


4/11

98

99.

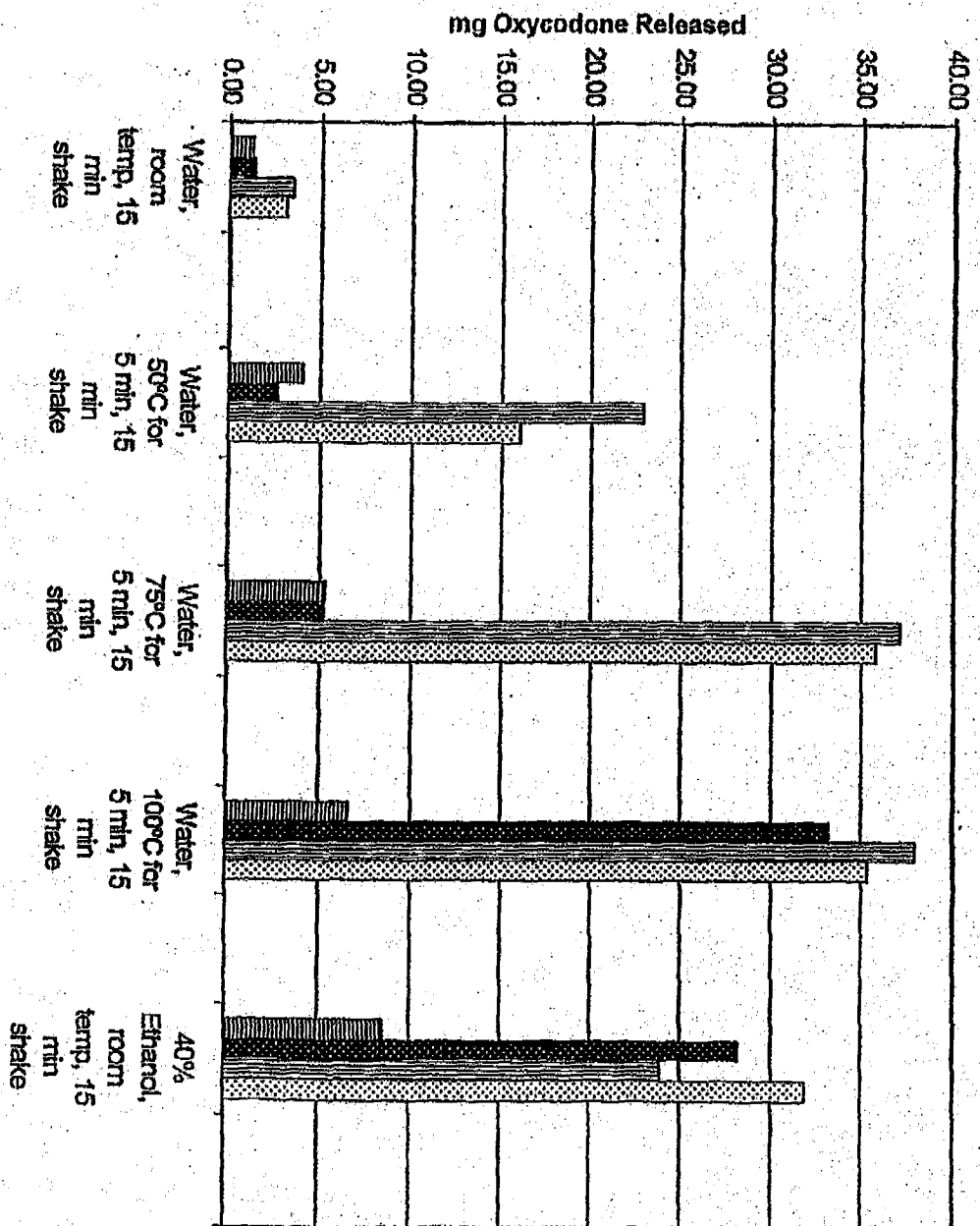
Figure 5



5/11

99

Figure 6

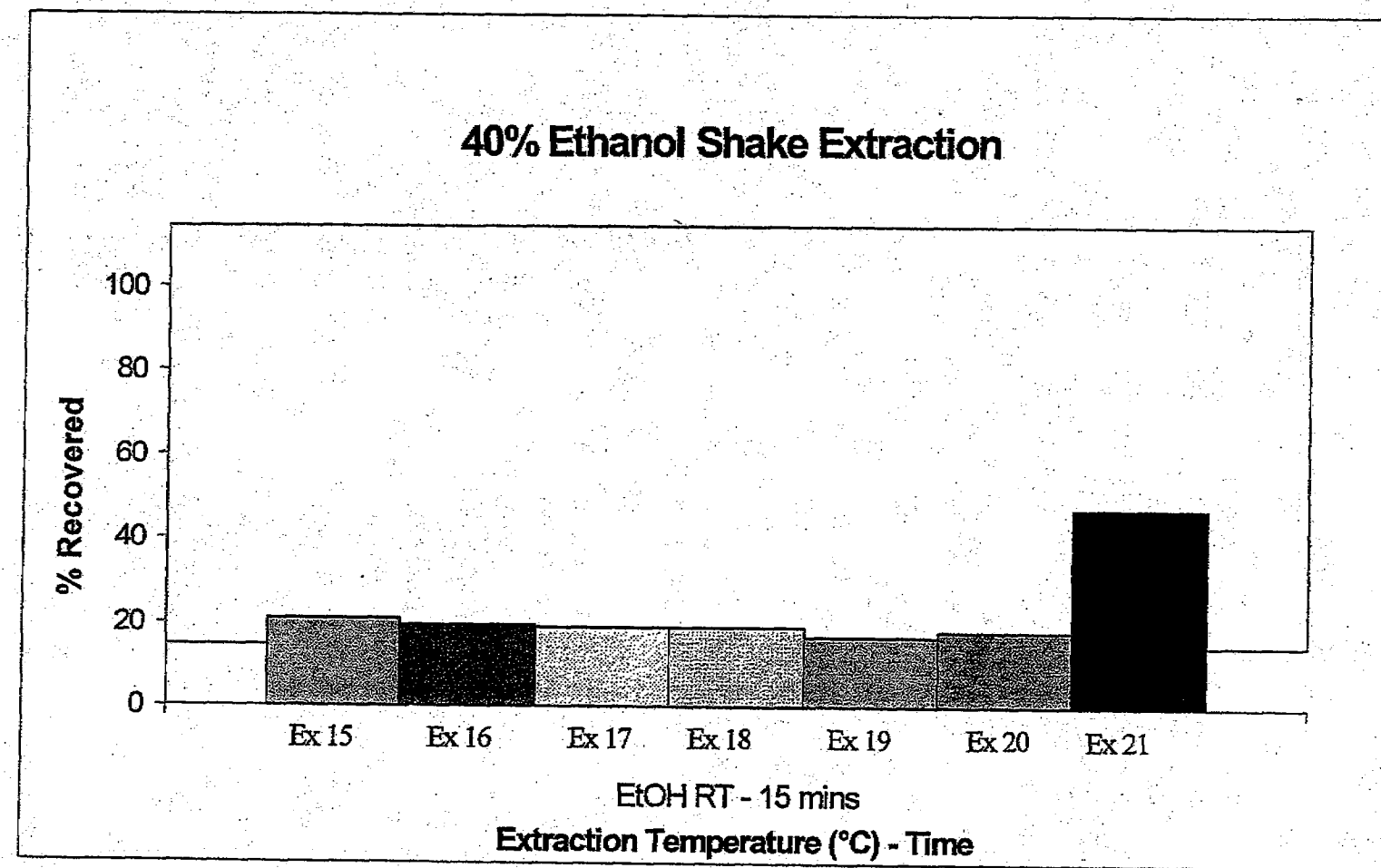


Example 10
Example 11
Example 12
Example 13

6/11

101

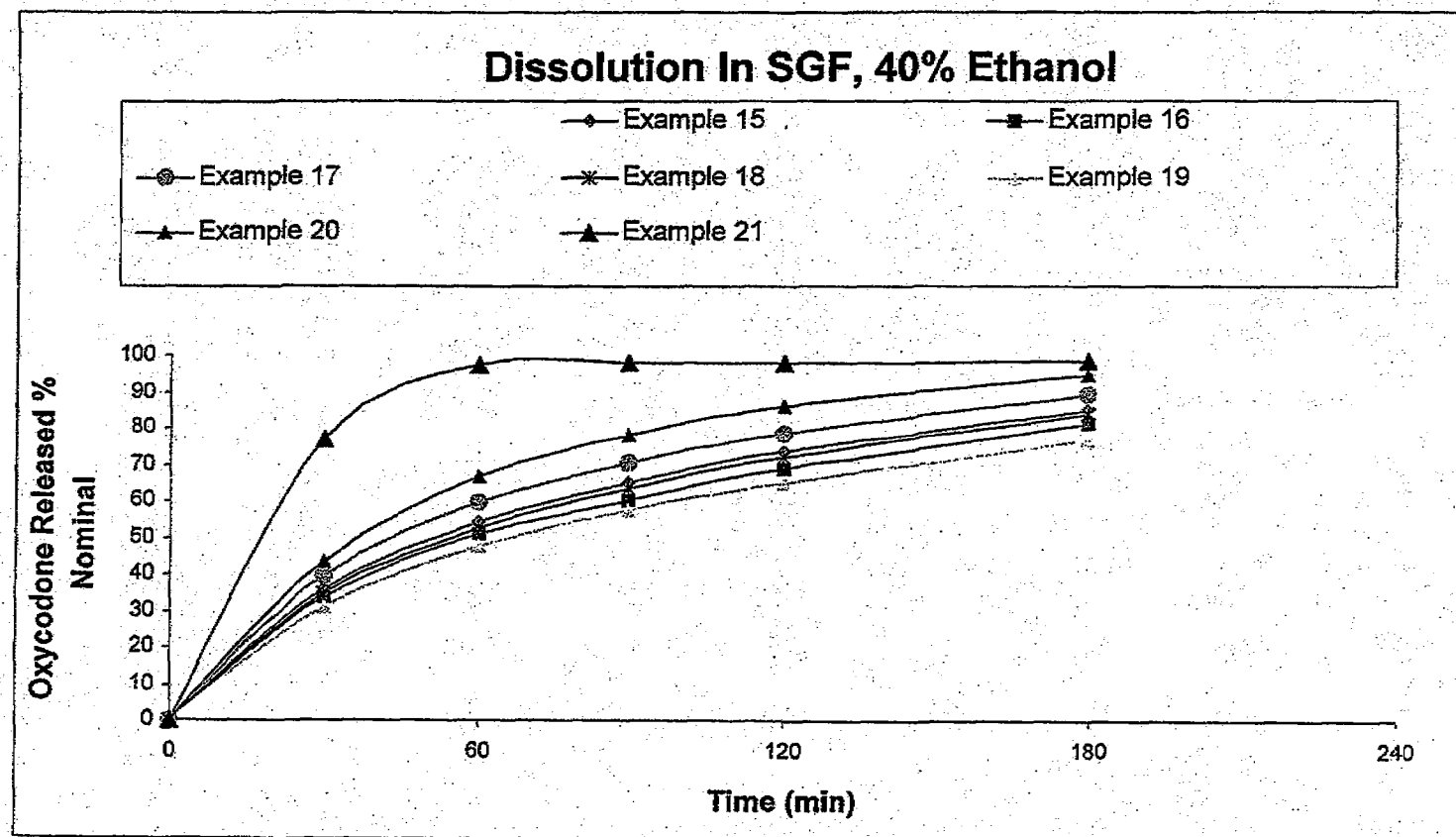
Figure 7



7/11

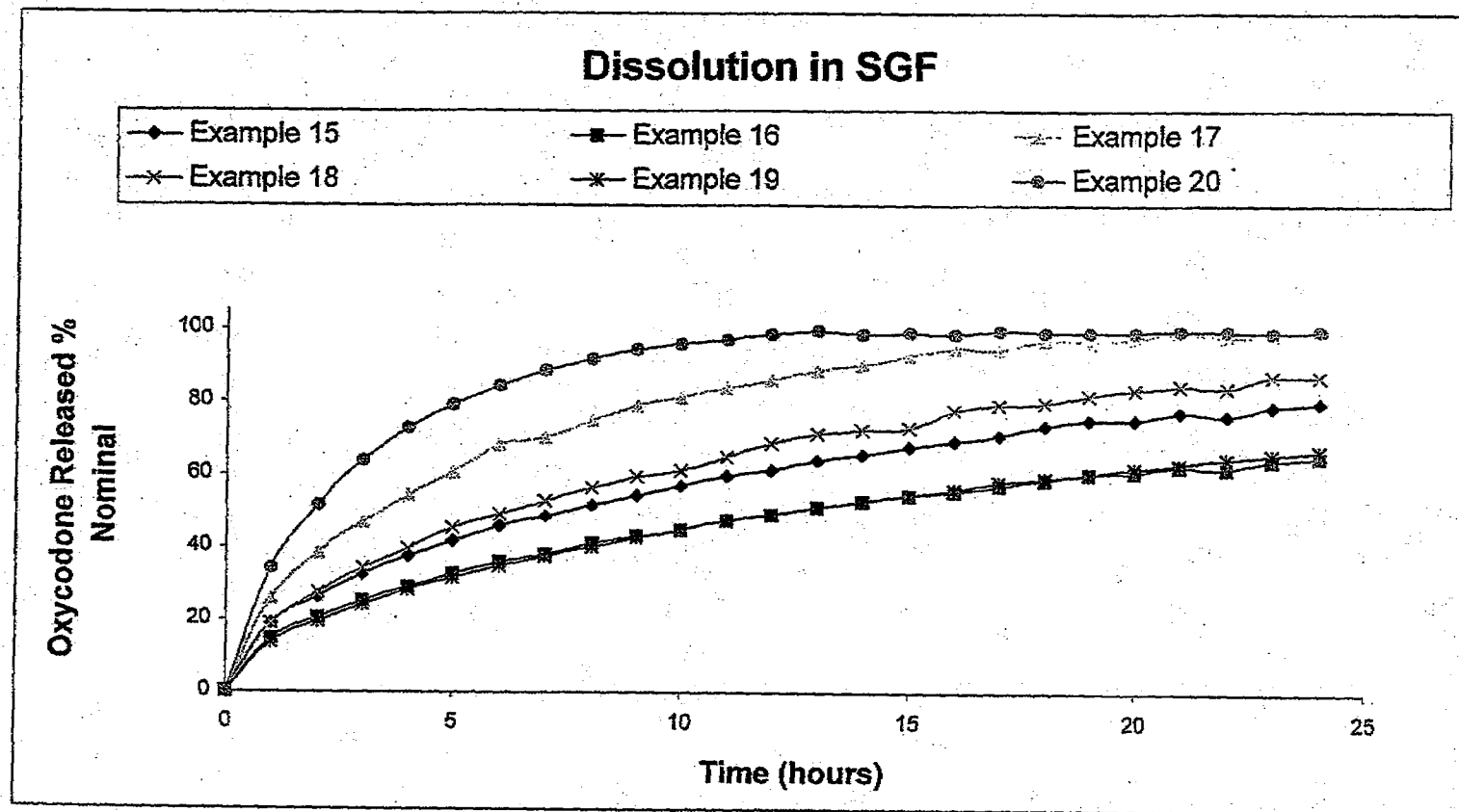
101

Figure 8



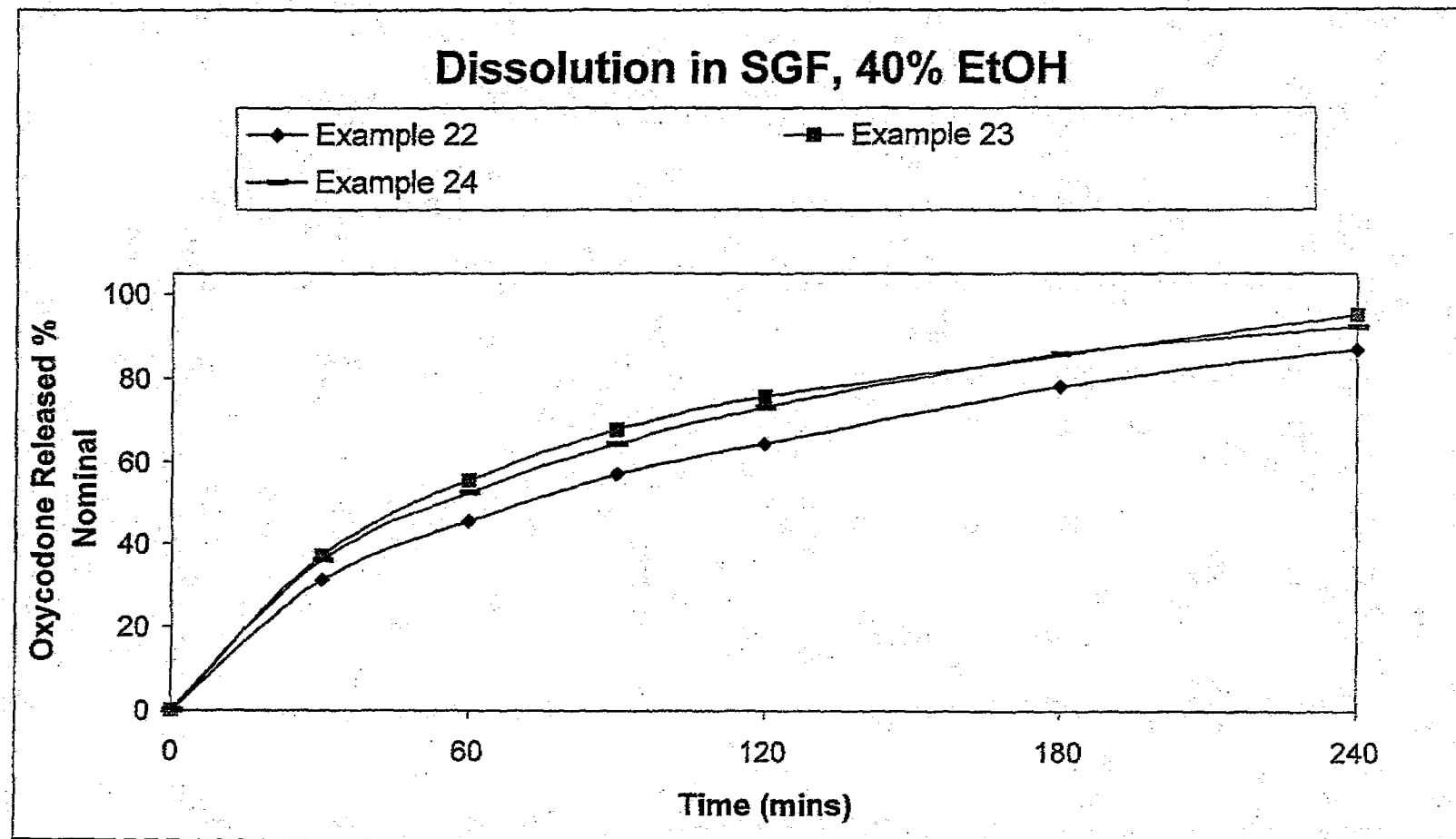
8/11

Figure 9



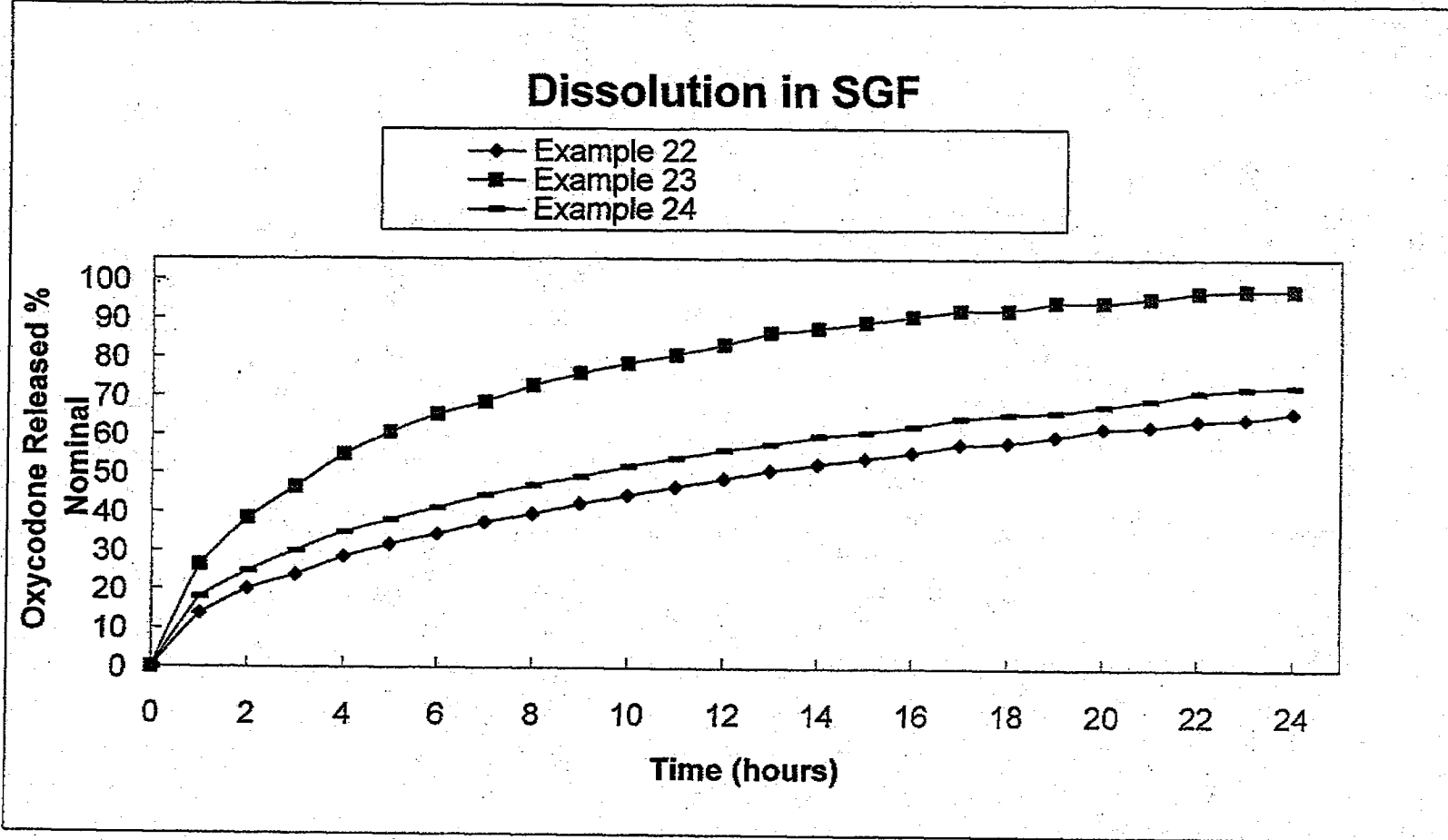
9/11

Figure 10



10/11

Figure 11



11/11

EXTRACTO PARA LA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

.(21) No. SOLICITUD

.(51) INT.CL:

.(22) FECHA DE
PRESENTACION

.(71) SOLICITANTE:

EURO-CELTIQUE S.A.

.(30) PRIORIDAD

.(31) No. DE SOLICITUD 0501638.1 -
PCT/GB2005/050014 - 60/670,506 - 60/730,339

.(72) INVENTOR(ES):

.(32) FECHA DE

PRESENTACION

En 28, 2005-Feb 11, 2005
Ab 12, 2005-Oct 26,2005

Richard O. MANNION - William H. MCKENNA -
Edward P. O'DONNELL - Helen Kathleen
DANAGHER - Geoffrey Gerard HAYES - Hassan
MOHAMMAD - Derek Allan PRATER - Harjit
TAMBER - Malcolm WALDEN - Steve
WHITELOCK - Wolfgang FLEISCHER - Udo
HAHN - Christof SPITZLEY - Christian LEUNER

.(33) PAIS INGLATERRA - E.U.A.

.(74) APODERADO:

LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

.(54) TITULO: FORMAS DE DOSIS RESISTENTE AL ALCOHOL

.(57) RESUMEN

1. Un polímero termoplástico escasamente permeable al agua o un polímero hidrofóbico como material matriz de liberación controlada en la manufacturación de una formulación matriz opioide de liberación controlada para otorgar resistencia a la extracción de alcohol del opioide, **CARACTERIZADO** porque dicha formulación que tiene un polímero termoplástico escasamente permeable al agua o polímero hidrofóbico como material matriz de liberación controlada libera una menor cantidad de opioide en un análisis de extracción de alcohol en comparación con la misma formulación pero con el polímero termoplástico escasamente permeable al agua o polímero hidrofóbico sustituido totalmente o en parte por otros materiales matrices.

4. Un material hidrofóbico como material matriz de liberación controlada en la manufacturación de una formulación matriz de sal opioide de liberación controlada para otorgar resistencia a la extracción de alcohol de la sal opioide, **CARACTERIZADO** porque menos de un 25 % de la sal opioide es liberada luego de 1 hora de disolución in-vitro de una forma de dosis que comprende dicha formulación en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 20 % etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) funcionando a 100 rpm a 37 °C.

108

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-081185- -00000-0000

Fecha: 2007-08-09 15:04:18 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE I/II Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

cio
CIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD

☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Edna Navarro

Firma Responsable

Fecha

09-08-02

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

109

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CASTILLO GIBSON LUIS FELIPE
Apoderado(a) y/o Representante de
EURO CELTIQUE S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	7 81185
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/000727
	Fecha inicio fase nacional	28/08/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	12531

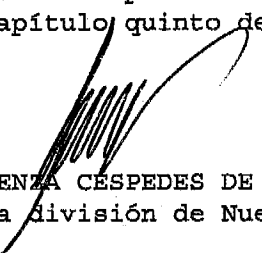
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 05 OCT 2007
adpa11