

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MF

SO

PATENTE



No. 13-157114-00011-0000

Fecha: 2015-01-30 17:01:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 92 -

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-019251-00000-0000

Fecha: 2015-01-30 17:01:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92 - 93

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO FORMAS DE DOSIS DE LIBERACIÓN CONTROLADA ENCERRADAS

RESISTENTES A MANIPULACIONES INDEBIDAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE PURDUE PHARMA L.P.

DOMICILIO STAMFORD, CONNECTICUT, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____



No. 15-019251- -00000 000

Fecha: 2015-01-30 17:01:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-157114- -00011-0000
2015-01-30 17:01:21
PATENT

NO. 13-157114--00011-0000
Fecha: 2015-01-30 17:01:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 92 -93

Conversión

 División

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad

 Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

Persona Natural



Persona Jurídica

☒

PURDUE PHARMA L.P.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

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

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

Apellidos y Nombre

De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación

C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional

T.P.A. 23.555

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4.

Datos del trámite

CONVERSION

Expediente

De:

A:

DIVISION

Expediente : 13.157.114

De:

A:

FUSION

Expediente

De:

A:

5.

Comprobante de Pago No: 15-003309

Comprobante de Pago No: 15-009418

Fecha: 2015/01/13

Fecha: 2015/01/26

6.

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$478.000.

☒

Comprobante de pago por 12 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$384.000.

☒

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

☒

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

☐

Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

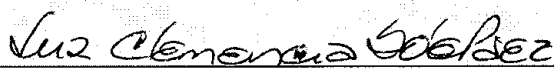
7. Firma

Nombre y apellidos

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 DE Usaquén

Firma



Tarjeta Profesional 23.555

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **13.157.114**. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 11937 notificado por fijación en lista del 23 de septiembre de 2014. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 03 de julio de 2013 y la prioridad que allí se reivindica el 22 de diciembre de 2010.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. **13.157.114**

4

FORMAS DE DOSIS DE LIBERACIÓN CONTROLADA ENCERRADAS RESISTENTES A MANIPULACIONES INDEBIDAS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención está relacionada con formas de dosis farmacéuticas de múltiples capas que son resistentes a manipulaciones indebidas y, de preferencia, proporcionan una liberación sustancialmente de orden cero del agente activo contenido en las mismas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

A veces, los productos farmacéuticos son objeto de abuso. Por ejemplo, una determinada dosis de agonista opioide puede ser más potente cuando se administra por vía parenteral en comparación con la misma dosis administrada oralmente. Algunas formulaciones pueden ser manipuladas indebidamente para obtener el agonista opioide contenido en las mismas para uso ilícito. Las formulaciones de agonista opioide de liberación controlada son a veces aplastadas o sometidas a extracción con disolventes (por ejemplo, etanol) por parte de toxicómanos con el fin de obtener el opioide contenido en ellas para su liberación inmediata en una administración oral o parenteral.

Las formas de dosis de agonistas opioides de liberación controlada que pueden liberar una fracción del opioide al ser expuestas al etanol, pueden dar como resultado que un paciente reciba la dosis más rápidamente que lo que se pretende si un paciente desatiende las instrucciones de uso y toma al mismo tiempo alcohol con la forma de dosis.

La Solicitud de Patente de Estados Unidos Publicación N° 2009/0081290 divulga formas de dosis resistentes a manipulaciones indebidas que, en ciertas modalidades, están relacionadas con una forma de dosis farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada, que comprende una matriz de liberación prolongada en la forma de una tableta o multiparticulados. La tableta o los multiparticulados individuales pueden ser por lo menos aplanados sin romperse, caracterizándose por un espesor de la tableta o de los multiparticulados individuales después del aplanamiento que corresponde a no más de aproximadamente un 60% del espesor de la tableta o de los multiparticulados individuales antes del aplanamiento, y donde la tableta aplanada o los multiparticulados aplanados proporcionan una velocidad de disolución *in vitro*, cuando se miden en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C, con una cantidad porcentual de activo liberado a la 0,5 hora de disolución que se desvía no más de alrededor de 20 puntos porcentuales con respecto a

la velocidad de disolución in vitro correspondiente de una tableta de referencia o multiparticulados de referencia no aplanados.

En la técnica sigue existiendo una necesidad de formas de dosis farmacéuticas orales resistentes a las manipulaciones indebidas, donde dichas formas de dosis proporcionen, de preferencia, un perfil de liberación del agente activo que sea sustancialmente de orden cero.

Todas las referencias y publicaciones en la presente son incorporadas por la presente en sus totalidades para todos los propósitos.

OBJETIVOS Y RESUMEN DE LA INVENCION

Un objetivo de ciertas modalidades de la presente invención es proporcionar una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprenda un agente activo (por ejemplo, un analgésico opioide), la cual sea resistente a manipulaciones indebidas.

Un objetivo de ciertas modalidades de la presente invención es proporcionar una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprenda un analgésico opioide, la cual sea resistente al aplastamiento.

Un objetivo de ciertas modalidades de la presente invención es proporcionar una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprenda un analgésico opioide, la cual sea objeto de menos abuso parenteral que otras formas de dosis.

Un objetivo de ciertas modalidades de la presente invención es proporcionar una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprenda un analgésico opioide, la cual sea objeto de menos abuso intranasal que otras formas de dosis.

Un objetivo de ciertas modalidades de la presente invención es proporcionar una forma de dosis oral de liberación controlada sólida que comprenda un analgésico opioide, la cual sea objeto de menos abuso oral que otras formas de dosis. Otro objetivo de ciertas modalidades de la presente invención es proporcionar una forma de dosis oral de liberación controlada sólida que comprenda un analgésico opioide, la cual sea objeto de menos diversión que otras formas de dosis.

Otro objetivo de ciertas modalidades de la presente invención es proporcionar un método para tratar el dolor en pacientes humanos con una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprenda un analgésico opioide y reduzca a la vez el potencial de abuso de la forma de dosis.

Otro objetivo de ciertas modalidades de la presente invención es tratar una enfermedad o condición (por ejemplo, dolor) mediante la administración de una forma de

dosis de liberación controlada sólida según se divulga en la presente a un paciente que la necesita.

Otro objetivo de ciertas modalidades de la presente invención es proporcionar un método para fabricar una forma de dosis oral de un agente activo (por ejemplo, un analgésico opioide) según se divulga en la presente.

Otro objetivo de ciertas modalidades de la presente invención es proporcionar un uso de un medicamento (por ejemplo, un analgésico opioide) en la fabricación de una forma de dosis para el tratamiento de un estado de enfermedad (por ejemplo, dolor).

Estos y otros objetivos se logran mediante la presente invención, que en ciertas modalidades está relacionada con una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende una primera porción de un agente activo (por ejemplo, un analgésico opioide) dispersado en un primer material de matriz, y una cubierta que encierra el núcleo y comprende una segunda porción del agente activo dispersado en un segunda material de matriz; donde la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis es proporcional dentro de un 20% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En otras modalidades, la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis es proporcional dentro de un 30% al tiempo transcurrido en por lo menos un rango entre (i) de 4 a 24 horas, (ii) de 8 a 24 horas, (iii) de 12 a 24 horas, (iv) de 18 a 24 horas, (v) de 4 a 8 horas, (vi) de 4 a 12 horas, (vii) de 4 a 18 horas, (viii) de 8 a 12 horas, (ix) de 8 a 18 horas o (x) de 12 a 18 horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. En modalidades alternativas, la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis es proporcional dentro de un 30% al tiempo transcurrido en todos los rangos (i) de 8 a 24 horas, (ii) de 8 a 12 horas y (iii) de 8 a 18 horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En otras modalidades, la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis es proporcional dentro de un 25% al tiempo transcurrido en por lo menos un rango entre (i) de 4 a 24 horas, (ii) de 8 a 24 horas, (iii) de 12 a 24 horas, (iv) de 18 a 24 horas, (v) de 4 a 8 horas, (vi) de 4 a 12 horas, (vii) de 4 a 18 horas, (viii) de 8 a 12 horas, (ix) de 8 a 18 horas o (x) de 12 a 18 horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. En modalidades alternativas, la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis es proporcional dentro de un 25% al tiempo transcurrido en todos los rangos (i) de 8 a 24 horas, (ii) de 8 a 12 horas y (iii) de 8 a 18 horas, según se mide

mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En otras modalidades, la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis es proporcional dentro de un 20% al tiempo transcurrido en por lo menos un rango entre (i) de 4 a 24 horas, (ii) de 8 a 24 horas, (iii) de 12 a 24 horas, (iv) de 18 a 24 horas, (v) de 4 a 8 horas, (vi) de 4 a 12 horas, (vii) de 4 a 18 horas, (viii) de 8 a 12 horas, (ix) de 8 a 18 horas o (x) de 12 a 18 horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. En modalidades alternativas, la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis es proporcional dentro de un 20% al tiempo transcurrido en todos los rangos (i) de 8 a 24 horas, (ii) de 8 a 12 horas y (iii) de 8 a 18 horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En otras modalidades, la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis es proporcional dentro de un 10% al tiempo transcurrido en por lo menos un rango entre (i) de 4 a 24 horas, (ii) de 8 a 24 horas, (iii) de 12 a 24 horas, (iv) de 18 a 24 horas, (v) de 4 a 8 horas, (vi) de 4 a 12 horas, (vii) de 4 a 18 horas, (viii) de 8 a 12 horas, (ix) de 8 a 18 horas o (x) de 12 a 18 horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. En modalidades alternativas, la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis es proporcional dentro de un 10% al tiempo transcurrido en todos los rangos (i) de 8 a 24 horas, (ii) de 8 a 12 horas y (iii) de 8 a 18 horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En otras modalidades, la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis es proporcional dentro de un 5% al tiempo transcurrido en por lo menos un rango entre (i) de 4 a 24 horas, (ii) de 8 a 24 horas, (iii) de 12 a 24 horas, (iv) de 18 a 24 horas, (v) de 4 a 8 horas, (vi) de 4 a 12 horas, (vii) de 4 a 18 horas, (viii) de 8 a 12 horas, (ix) de 8 a 18 horas o (x) de 12 a 18 horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. En modalidades alternativas, la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis es proporcional dentro de un 5% al tiempo transcurrido en todos los rangos (i) de 8 a 24 horas, (ii) de 8 a 12 horas y (iii) de 8 a 18 horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. En ciertas modalidades, la presente invención está relacionada con una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende un núcleo que comprende una primera porción de un agente activo (por ejemplo, un analgésico opioide) dispersado en un primer material de matriz que comprende óxido de polietileno; y una cubierta que encierra el núcleo y comprende una

segunda porción del agente activo dispersado en un segundo material de matriz que comprende óxido de polietileno. En modalidades alternativas, solo el primer material de matriz comprende óxido de polietileno o solo el segundo material de matriz comprende óxido de polietileno.

En ciertas modalidades, la presente invención está relacionada con una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende un núcleo comprimido que comprende una primera porción de un agente activo (por ejemplo, un analgésico opioide) dispersado en un primer material de matriz que comprende óxido de polietileno; y un recubrimiento por compresión que encierra el núcleo y comprende una segunda porción del agente activo dispersado en un segundo material de matriz que comprende óxido de polietileno.

En ciertas modalidades, la presente invención está relacionada con una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende un núcleo que comprende una primera porción de un agente activo (por ejemplo, un analgésico opioide) dispersado en un primer material de matriz; y una cubierta que encierra el núcleo y comprende una segunda porción del agente activo dispersado en un segundo material de matriz; donde la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 2 horas es inferior a aproximadamente un 25%; la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 4 horas es de alrededor de un 10% a aproximadamente un 30%; la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 8 horas es de alrededor de un 20% a aproximadamente un 60%; la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 12 horas es de alrededor de un 40% a aproximadamente un 90%; y la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 18 horas es superior a alrededor de un 70%; según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En ciertas modalidades, la presente invención está relacionada con una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende un núcleo que comprende una primera porción de un agente activo (por ejemplo, un analgésico opioide) dispersado en un primer material de matriz; y una cubierta que encierra el núcleo y comprende una segunda porción del agente activo dispersado en un segundo material de matriz; donde la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 2 horas es inferior a aproximadamente un 20%; la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 4 horas es de alrededor de un 10% a aproximadamente un 30%; la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 8 horas es de alrededor de un 30% a aproximadamente un 60%; la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 12 horas es de alrededor de un 50% a aproximadamente un 90%; y la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 18 horas es superior a alrededor de un 80%; según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En ciertas modalidades, la presente invención está relacionada con una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende un núcleo que comprende una primera porción de un agente activo (por ejemplo, un analgésico opioide) dispersado en un primer material de matriz; y una cubierta que encierra el núcleo y comprende una segunda porción del agente activo dispersado en un segundo material de matriz; donde la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 2 horas es inferior a aproximadamente un 15%; la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 4 horas es de alrededor de un 8% a aproximadamente un 20%; la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 8 horas es de alrededor de un 20% a aproximadamente un 50%; la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 12 horas es de alrededor de un 40% a aproximadamente un 70%; la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 18 horas es superior a alrededor de un 70%; y la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 24 horas es superior a alrededor de un 90%; según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. En ciertas modalidades, la presente invención está relacionada con una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un excipiente de liberación controlada; donde la cantidad de analgésico opioide liberada de la forma de dosis es proporcional dentro de un 20% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C; y la forma de dosis puede ser aplanada sin romperse, donde el espesor de la forma de dosis después del aplanamiento corresponde a no más de alrededor de un 20% del espesor de la forma de dosis antes del aplanamiento; y la cantidad de hidrocodona o sal de la misma liberada en 0,5 hora desde una forma de dosis aplanada se desvía no más de aproximadamente 20 puntos porcentuales de una forma de dosis no aplanada medida mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En ciertas modalidades, la presente invención está relacionada con una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un excipiente de liberación controlada; donde la cantidad de hidrocodona o sal de la misma liberada de la forma de dosis en 2 horas es inferior a alrededor de un 25%, la cantidad de hidrocodona o sal de la misma liberada de la forma de dosis en 4 horas es de aproximadamente un 10% a alrededor de un 30%; la cantidad de hidrocodona o sal de la misma liberada de la forma de dosis en 8 horas es de aproximadamente un 20% a alrededor de un 60%; la cantidad de hidrocodona o sal de la misma liberada de la forma de dosis en 12 horas es de aproximadamente un 40% a alrededor de un 90%; y la

cantidad de hidrocodona o sal de la misma liberada de la forma de dosis en 18 horas es superior a aproximadamente un 70%, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C; y la forma de dosis puede ser aplanada sin romperse, donde el espesor de la forma de dosis después del aplanamiento corresponde a no más de alrededor de un 20% del espesor de la forma de dosis antes del aplanamiento; y la cantidad de hidrocodona o sal de la misma liberada en 0,5 hora desde una forma de dosis aplanada se desvía no más de aproximadamente 20 puntos porcentuales de una forma de dosis no aplanada medida mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En ciertas modalidades, la presente invención está relacionada con una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma dispersada en un excipiente de liberación controlada; donde el 60% interno de la forma de dosis contiene por lo menos un 80% de la hidrocodona o sala de la misma; donde la cantidad de hidrocodona o sal de la misma liberada de la forma de dosis es proporcional dentro de un 20% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En ciertas modalidades, la presente invención está relacionada con un método para preparar una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende preparar un núcleo que comprende una primera porción de un agente activo (por ejemplo, una analgésico opioide) dispersado en un primer material de matriz; y encerrar el núcleo en una cubierta que comprende una segunda porción del agente activo dispersado en un segundo material de matriz; donde la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis es proporcional dentro de un 20% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En ciertas modalidades, la presente invención está relacionada con un método para preparar una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende preparar un núcleo que comprende una primera porción de un agente activo (por ejemplo, una analgésico opioide) dispersado en un primer material de matriz que comprende óxido de polietileno; y encerrar el núcleo en una cubierta que comprende una segunda porción del agente activo dispersado en un segundo material de matriz que comprende óxido de polietileno. En modalidades alternativas, se preparan formas de dosis correspondientes de manera que solo el primer material de matriz comprende óxido de polietileno o solo el segundo material de matriz comprende óxido de polietileno.

En ciertas modalidades, la presente invención está relacionada con un método para preparar una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende

preparar un núcleo comprimido que comprende una primera porción de un agente activo (por ejemplo, un analgésico opioide) dispersado en un primer material de matriz que comprende óxido de polietileno; y encerrar el núcleo recubriendo por compresión una segunda porción del agente activo dispersado en un segundo material de matriz que comprende óxido de polietileno sobre el núcleo. En modalidades alternativas, se preparan las formas de dosis recubiertas por compresión correspondientes de manera que solo el primer material de matriz comprende óxido de polietileno o solo el segundo material de matriz comprende óxido de polietileno.

En ciertas modalidades, la presente invención está relacionada con un método para preparar dicha forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende preparar un núcleo que comprende una primera porción de un agente activo (por ejemplo, un analgésico opioide) dispersado en un primer material de matriz; y encerrar el núcleo en una cubierta que comprende una segunda porción del agente activo dispersado en un segundo material de matriz sobre el núcleo; donde la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 2 horas es inferior a aproximadamente un 25%; la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 4 horas es de alrededor de un 10% a aproximadamente un 30%; la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 8 horas es de alrededor de un 20% a aproximadamente un 60%; la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 12 horas es de alrededor de un 40% a aproximadamente un 90%; y la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 18 horas es superior a alrededor de un 70%, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En ciertas modalidades, la presente invención está relacionada con un método para preparar una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende combinar una cantidad terapéuticamente eficaz de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un excipiente de liberación controlada; donde la cantidad de hidrocodona o sal de la misma liberada de la forma de dosis en 2 horas es inferior a alrededor de un 25%, la cantidad de hidrocodona o sal de la misma liberada de la forma de dosis en 4 horas es de aproximadamente un 10% a alrededor de un 30%; la cantidad de hidrocodona o sal de la misma liberada de la forma de dosis en 8 horas es de aproximadamente un 20% a alrededor de un 60%; la cantidad de hidrocodona o sal de la misma liberada de la forma de dosis en 12 horas es de aproximadamente un 40% a alrededor de un 90%; y la cantidad de hidrocodona o sal de la misma liberada de la forma de dosis en 18 horas es superior a aproximadamente un 70%, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C; y la forma de dosis puede ser aplanada sin romperse, donde el espesor de la forma de dosis después del aplanamiento corresponde a no más de alrededor de un 20% del espesor de la forma de dosis antes del

aplanamiento; y la cantidad de hidrocodona o sal de la misma liberada en 0,5 hora desde una forma de dosis aplanada se desvía no más de aproximadamente 20 puntos porcentuales de una forma de dosis no aplanada medida mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En cierta modalidad, la presente invención está relacionada con un método para preparar una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende combinar una cantidad terapéuticamente eficaz de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un excipiente de liberación controlada; donde la cantidad de hidrocodona o sal de la misma liberada de la forma de dosis es proporcional dentro de un 20% al tiempo transcurrido, en dos puntos de tiempo cualquiera de 8 a 24 horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C; y la forma de dosis puede ser aplanada sin romperse, donde el espesor de la forma de dosis después del aplanamiento corresponde a no más de alrededor de un 20% del espesor de la forma de dosis antes del aplanamiento; y la cantidad de hidrocodona o sal de la misma liberada en 0,5 hora desde una forma de dosis aplanada se desvía no más de aproximadamente 20 puntos porcentuales de una forma de dosis no aplanada medida mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En ciertas modalidades, la presente invención está relacionada con un método para preparar una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende dispersar una cantidad terapéuticamente eficaz de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en un excipiente de liberación controlada; donde el 60% interno de la forma de dosis contiene por lo menos un 80% de la hidrocodona o sal de la misma, donde la cantidad de hidrocodona o sal de la misma liberada de la forma de dosis es proporcional dentro de un 20% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En ciertas modalidades, la presente invención está relacionada con un método para tratar el dolor en un paciente o sujeto que comprende administrar una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende un analgésico opioide según se divulga en la presente.

En modalidades preferidas, la presente invención está relacionada con una forma de dosis de la presente invención que presenta una velocidad de disolución de sustancialmente orden cero después de la administración a un paciente o sujeto.

El término "velocidad de liberación de orden cero" se refiere a la velocidad de la liberación del agente activo desde una forma de dosis que es independiente de la concentración de agente activo restante en la forma de dosis, de modo que la velocidad

es relativamente constante durante un periodo de tiempo. Una forma de dosis que presenta una velocidad de disolución de orden cero presentaría una línea relativamente recta en una representación gráfica del agente activo porcentual liberado versus tiempo. En ciertas modalidades de la presente invención, se define la liberación de orden cero sustancial como una forma de dosis que tiene una cantidad de agente activo liberado que es proporcional dentro de un 20% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas o de 4 a 12 horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. Por ejemplo, una cantidad liberada de una forma de dosis *in vitro* en 8 horas de 20% y una cantidad liberada en 24 horas de 60% (± 12) cumplirían literalmente con la definición de proporcional dentro de un 20% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas. Esto se demuestra mediante el último tiempo transcurrido mencionado (24 horas) y la última liberación mencionada (60%), que corresponden al mismo múltiplo (3) del primer tiempo mencionado (8 horas) y la primera liberación mencionada (20%). Con el fin de cumplir con la definición de proporcional dentro de un 20% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas (o cualquier otro tiempo), sólo se necesita considerar los extremos de los valores numéricos, aunque la definición no excluye que otros puntos de tiempo dentro de los extremos también puedan ser proporcionales.

En otras modalidades de la presente invención, se define la liberación de orden cero sustancial como una forma de dosis donde la cantidad de agente activo liberado en 2 horas es inferior a aproximadamente un 25%; la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 4 horas es de alrededor de un 10% a aproximadamente un 30%; la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 8 horas es de alrededor de un 20% a aproximadamente un 60%; la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 12 horas es de alrededor de un 40% a aproximadamente un 90%; y la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 18 horas es superior a alrededor de un 70%; según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

Se define el término "óxido de polietileno" para los propósitos de la presente invención como una composición de óxido de polietileno (PEO, por sus siglas en inglés) que tiene un peso molecular de al menos 25.000, medido como es usual en la técnica, y de preferencia, que tiene un peso molecular de por lo menos 100.000. Usualmente, las composiciones de peso molecular más bajo reciben el nombre de polietilenglicoles.

Se define el término "óxido de polietileno (PEO) de peso molecular alto" para los propósitos de la presente invención como un PEO que tiene un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000, en base a mediciones reológicas.

Se define el término "óxido de polietileno (PEO) de peso molecular bajo" para los propósitos de la presente invención como un PEO que tiene un peso molecular aproximado inferior a 1.000.000, en base a mediciones reológicas.

Se define el término “compresión directa” para los propósitos de la presente invención como un proceso donde se fabrica la forma de dosis mediante un proceso que comprende las etapas de mezclar los ingredientes y comprimir la mezcla para formar la forma de dosis, por ejemplo, usando un proceso de mezcla por difusión y/o de mezcla por convección (por ejemplo, Guidance for Industry, SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms (Formas de dosis orales sólidas de liberación inmediata y liberación modificada), Manufacturing Equipment Addendum (Apéndice de Equipo de Fabricación)).

El término “aplanamiento” y los términos relacionados según se usan en el contexto del aplanamiento de una forma de dosis de acuerdo con la presente invención significa que la forma de dosis es sometida a una fuerza aplicada desde una dirección sustancialmente en línea con el diámetro más pequeño (es decir, el espesor) de la forma de dosis cuando la configuración no es esférica, y desde cualquier dirección cuando la configuración de la forma de dosis es esférica.

Se define el término “resistente al aplastamiento” para los propósitos de ciertas modalidades de la presente invención con referencia a formas de dosis que pueden ser por lo menos aplanadas con una prensa de banco según se describe en la presente sin romperse.

Para propósitos de la presente invención, el término “analgésico opioide” significa uno o más compuestos seleccionados de agonistas opioides base, agonistas-antagonistas opioides mezclados, agonistas opioides parciales, sales, complejos, estereoisómeros, éteres, ésteres, hidrato y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos.

El término “fluido gástrico simulado” o “SGF” usado en la presente se refiere a una solución acuosa utilizada en pruebas de disolución para imitar las condiciones del estómago, por ejemplo, una solución de HCl 0,1 N.

El término “puntos porcentuales” en el contexto de, por ejemplo, “la cantidad de agente activo liberado en 0,5 hora desde una forma de dosis aplanada se desvía no más de aproximadamente 20 puntos porcentuales de una forma de dosis no aplanada” significa que la diferencia en el % de liberación antes del aplanamiento y el % de liberación después del aplanamiento no es superior a 20 (es decir, 20 o menos). Por ejemplo, una liberación de un 60% desde una forma de dosis aplanada no es superior a aproximadamente 20 puntos porcentuales de la liberación de un 40% de una forma de dosis no aplanada.

El término “porcentaje” o el uso de “%” sin referencia a “puntos porcentuales” es el significado común de porcentaje. Por ejemplo, una liberación de un 48% está dentro de un rango 20% de una liberación de un 60%, en tanto que un 40% no estaría literalmente dentro de un rango de 20% de una liberación de un 60%.

El término "paciente" significa un sujeto (de preferencia un humano) que ha presentado una manifestación clínica de un síntoma o síntomas determinados que indican la necesidad de tratamiento, que es tratado en forma preventiva o profiláctica por una condición, o que ha sido diagnosticado con una condición que ha de ser tratada.

El término "sujeto" incluye la definición del término "paciente" e incluye el término "sujeto saludable" (es decir, un individuo (por ejemplo, un humano) que es totalmente normal en todos los aspectos o con respecto a una condición determinada.

Según se usa en la presente, el término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieran únicamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no sean imágenes especulares entre sí (diaestereómeros).

El término "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes.

El término "enantiómero" o "enantiomérico" se refiere a una molécula que es no superponible sobre su imagen especular y por lo tanto, es ópticamente activa en la que el enantiómero hace girar el plano de luz polarizada en una dirección y su imagen especular hace girar el plano de luz polarizada en la dirección opuesta.

El término "racémica" se refiere a una mezcla de enantiómeros.

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

Para los propósitos de la invención, el término "hidrocodona" incluye base libre de hidrocodona, como también sales, complejos, estereoisómeros, éteres, ésteres, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma y mezclas de la misma.

El término "Método de Paleta o Cestillo USP" es el Método de Paleta y Cestillo descrito, por ejemplo, en la Farmacopea de Estados Unidos XII (1990).

Se define el término "dependiente del pH" para los propósitos de la presente invención como que tiene características (por ejemplo, disolución) que varían de acuerdo al pH del medio ambiente.

Se define el término "independiente del pH" para los propósitos de la presente invención como que tiene características (por ejemplo, disolución) que no se ven sustancialmente afectadas por el pH.

Se define el término "biodisponibilidad" para los propósitos de la presente invención como la medida respectiva en la que el fármaco (por ejemplo, hidrocodona) es absorbido de las formas de dosis unitarias. Asimismo, la biodisponibilidad se refiere a la AUC (es decir, el área bajo la curva de concentración plasmática / tiempo).

Los términos "liberación controlada", "liberación prolongada" o liberación sostenida" son intercambiables y se definen para propósitos de la presente invención como la liberación del fármaco (por ejemplo, hidrocodona) a una velocidad tal que se

mantienen las concentraciones en la sangre (por ejemplo, plasmáticas) dentro del rango terapéutico, pero por debajo de las concentraciones tóxicas por un periodo de tiempo de por lo menos aproximadamente 12 horas o más, o al menos 24 horas o más. De preferencia, una forma de dosis de liberación controlada puede proporcionar una dosificación de una vez al día o dos veces al día.

El término " $C_{\max}$ " denota la concentración plasmática máxima obtenida durante el intervalo de dosificación.

El término " C_{24} ", según se usa en la presente, es la concentración plasmática del fármaco 24 horas después de la administración.

El término " $T_{\max}$ " denota el tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($C_{\max}$).

El término "relación de $C_{24}/C_{\max}$ " se define para los propósitos de la presente invención como la relación entre la concentración plasmática del fármaco 24 horas después de la administración y la concentración plasmática más alta del fármaco lograda dentro del intervalo de dosificación.

El término " T_{lag} " denota el punto de tiempo inmediatamente antes de la primera concentración plasmática medible.

El término " $T_{1/2}$ " denota la vida media plasmática de la fase terminal. Este es el tiempo que demora cualquier concentración en la fase terminal en disminuir a la mitad. El término "concentración analgésica eficaz mínima" o "MEAC (por sus siglas en inglés) con respecto a las concentraciones de opioides como por ejemplo, hidrocodona, es muy difícil de cuantificar. Sin embargo, existe generalmente una concentración analgésica mínimamente eficaz de hidrocodona en el plasma por debajo de la cual no se entrega analgesia. Si bien existe una relación indirecta entre, por ejemplo, niveles de hidrocodona en el plasma y analgesia, en general se asocian los niveles plasmáticos más altos y prolongados a un alivio superior del dolor. Hay un retraso (o histéresis) entre el tiempo de los niveles de hidrocodona plasmáticos máximos y el tiempo de los efectos del fármaco máximos. Esto es válido para el tratamiento del dolor con analgésicos opioides en general.

Para los propósitos de la presente, a menos que se especifique algo diferente, el término "un paciente" significa que la discusión (o reivindicación) está relacionada con los parámetros farmacocinéticos de un paciente o sujeto individual.

El término "población de pacientes" o "población de sujetos" o "población de sujetos saludables" significa que la discusión (o reivindicación) está relacionada con los parámetros farmacocinéticos medios de por lo menos dos pacientes, sujetos o sujetos saludables; por lo menos seis pacientes, sujetos o sujetos saludables; o por lo menos doce pacientes, sujetos o sujetos saludables.

Para los propósitos de la presente invención, las formulaciones de liberación controlada divulgadas en la presente son, de preferencia, proporcionales a la

dosis. En formulaciones proporcionales a la dosis, los parámetros farmacocinéticos (por ejemplo, AUC y C_{max}) y/o liberación *in vitro* aumentan linealmente de una concentración de dosis a otra. Por lo tanto, los parámetros farmacocinéticos e *in vitro* de una dosis determinada pueden ser inferidos de los parámetros de una dosis diferente de la misma formulación.

El término “primera administración” significa una sola dosis de la presente invención en el inicio de la terapia a un sujeto, paciente, o sujeto saludable individual o una población de sujetos, una población de pacientes o una población de sujetos saludables.

El término “estado estacionario” significa que la cantidad del fármaco que llega al sistema es aproximadamente la misma que la cantidad del fármaco que deja el sistema. En consecuencia, en “estado estacionario”, el cuerpo del paciente elimina el fármaco a aproximadamente la misma velocidad que el fármaco llega a estar disponible en el sistema del paciente a través de la absorción en el torrente sanguíneo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIGURA 1 es un gráfico que ilustra la disolución de las composiciones de los Ejemplos 1 - 4.

La FIGURA 2 es un gráfico que ilustra la disolución de las composiciones de los Ejemplos 5 y 6.

La FIGURA 3 es un gráfico que ilustra la disolución de las composiciones de los Ejemplos 7 - 12.

La FIGURA 4 es un gráfico que ilustra la curva de concentración plasmática media / tiempo de la Iteración 1 del Ejemplo 13.

La FIGURA 5 es un gráfico que ilustra la curva de concentración plasmática media / tiempo de la Iteración 2 del Ejemplo 13.

La FIGURA 6 es un gráfico que ilustra la curva de concentración plasmática media / tiempo de la Iteración 3 del Ejemplo 13.

La FIGURA 7 es un gráfico que ilustra las concentraciones plasmáticas de las composiciones de los Ejemplos 14 – 20.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención está relacionada con formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que en ciertas modalidades comprenden una concentración más alta de fármaco en una región interna de la forma de dosis en comparación con una región externa. De preferencia, las regiones internas y externas están configuradas como un núcleo interno (por ejemplo, una tableta comprimida) y una cubierta que encierra el núcleo

(por ejemplo, un recubrimiento por compresión). El agente activo puede estar contenido únicamente en el núcleo o contenido en tanto el núcleo como la cubierta. En modalidades preferidas, la liberación del agente activo de la forma de dosis es sustancialmente de orden cero, que proporciona seguridad de dosificación y fluctuaciones plasmáticas reducidas en comparación con tratamientos alternativos (por ejemplo, formas de dosis de liberación inmediata).

Las formas de dosis de la presente invención son de preferencia resistentes a las manipulaciones indebidas porque son difíciles de aplastar o moler (por ejemplo, de acuerdo a los criterios de aplanamiento divulgados en la presente). Esta característica las hace especialmente adecuadas para productos analgésicos opioides de liberación controlada que tienen una gran dosis de analgésico opioide que ha de ser liberado durante un periodo de tiempo desde cada unidad de dosis. Los toxicómanos habitualmente pueden tomar un producto de liberación controlada y aplastar, romper, moler, masticar, disolver, calentar, extraer o dañar de otra forma el producto de manera que una porción grande de la forma de dosis llegue a estar disponible para su absorción inmediata mediante inyección, inhalación, y/o consumo oral.

De preferencia, la cubierta de la forma de dosis de la presente invención es difícil de separar físicamente del núcleo. Esto resulta particularmente útil en las modalidades que tienen una cantidad mayor de agente activo en el núcleo en comparación con la cubierta, ya que los toxicómanos tendrán dificultad para tener acceso a la carga útil más grande de fármaco del núcleo.

En ciertas modalidades, la presente invención está relacionada con una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende: un núcleo que comprende una primera porción de un analgésico opioide dispersado en un primer material de matriz, y una cubierta que encierra el núcleo y que comprende una segunda porción del analgésico opioide dispersado en un segundo material de matriz.

Se puede formar el núcleo de la forma de dosis, por ejemplo, mediante compresión directa, extrusión o moldeo. De preferencia, el núcleo interno proporciona un excipiente de liberación controlada y está en la forma de una tableta comprimida.

Se puede formar la cubierta de la forma de dosis, por ejemplo, recubriendo por compresión, moldeando, pulverizando una o más capas sobre el núcleo, mojando una o más capas sobre el núcleo o una combinación de lo mismo. De preferencia, la cubierta contiene un excipiente de liberación controlada y es un recubrimiento por compresión.

En modalidades preferidas, la relación de peso entre el núcleo y la cubierta de las formas de dosis descritas en la presente es de aproximadamente 1:0,5 a alrededor de 1:5; de aproximadamente 1:0,5 a alrededor de 1:2, de aproximadamente 1:0,6 a alrededor de 1:1,5 o de aproximadamente 1:0,8 a alrededor de 1: 1,2.

En modalidades preferidas, el núcleo y la cubierta son visualmente indistinguibles (por ejemplo, por color) y no hay una clara demarcación entre cada

componente. Esto contribuye a la resistencia contra las manipulaciones indebidas de la forma de dosis dificultando los esfuerzos para tener acceso al núcleo, que en ciertas modalidades contendrá la mayor parte del agente activo. Una medición que se puede utilizar a fin de evaluar el color de la cubierta y del núcleo es el valor CIE $L^*A^*B^*$. De preferencia, el valor CIE $L^*A^*B^*$ del núcleo y de la cubierta está dentro de un 10% entre sí. Otra medición para evaluar el color es el uso de la paleta de color RYG o RGB, donde el núcleo y la cubierta corresponden preferentemente al mismo tono o tonos adyacentes.

En ciertas modalidades, el primer material de matriz comprende PEO. En otras modalidades, el segundo material de matriz comprende PEO. En otras modalidades más, el primer material de matriz comprende PEO y el segundo material de matriz comprende PEO. De preferencia, el óxido de polietileno está contenido en ambos componentes. En dichas modalidades, el peso molecular del PEO en el primer material de matriz es el mismo o diferente que el peso molecular promedio en el segundo material de matriz. En ciertas modalidades, el peso molecular del PEO contenido en ambos componentes está dentro de un 20%, dentro de un 10% o dentro de un 5% de cada otro.

En modalidades preferidas de la presente invención, cuando está presente óxido de polietileno en tanto la primera matriz como la segunda matriz, el peso molecular del óxido de polietileno usado en la primera matriz (en el núcleo) es inferior al peso molecular del óxido de polietileno usado en el segundo material de matriz (en la cubierta). Por ejemplo, en modalidades preferidas, el óxido de polietileno en el primer material de matriz puede tener un peso molecular de aproximadamente 300.000 a alrededor de 10.000.000 y el óxido de polietileno en el segundo material de matriz puede tener un peso molecular de aproximadamente 1.000.000 a alrededor de 10.000.000. En otras modalidades preferidas, el óxido de polietileno en el primer material de matriz puede tener un peso molecular de aproximadamente 300.000 a alrededor de 3.000.000 y el óxido de polietileno en el segundo material de matriz puede tener un peso molecular de aproximadamente 4.000.000 a alrededor de 10.000.000. En otras modalidades preferidas, el óxido de polietileno en el primer material de matriz puede tener un peso molecular de aproximadamente 500.000 a alrededor de 1.000.000 y el óxido de polietileno en el segundo material de matriz puede tener un peso molecular de aproximadamente 6.000.000 a alrededor de 8.000.000.

En ciertas modalidades, el agente activo (por ejemplo, el analgésico opioide) en la primera porción (en el núcleo) es el mismo que el agente activo en la segunda porción (en la cubierta). En otras modalidades, el agente activo en la primera porción es diferente al agente activo en la segunda porción.

En ciertas modalidades, la relación de agente activo (por ejemplo, analgésico opioide) en el núcleo y la relación de agente activo en la cubierta es de aproximadamente 1:1 a alrededor de 10:1, de aproximadamente 2:1 a alrededor de 8:1, de aproximadamente 2:1 a alrededor de 5:1 o de aproximadamente 4:1.

En ciertas modalidades, la relación de peso entre la primera porción del agente activo (por ejemplo, analgésico opioide) y el óxido de polietileno en el primer material de matriz es de aproximadamente 1:0,25 a alrededor de 1:30, de aproximadamente 1:0,5 a alrededor de 1:100; de aproximadamente 1:0,5 a alrededor de 1:20, de aproximadamente 1:1 a alrededor de 1:10, de aproximadamente 1:15 a alrededor de 1:20, de aproximadamente 1:1,5 a alrededor de 1:4, aproximadamente 1:18 o alrededor de 1:2.

En modalidades alternativas, la relación de peso entre la segunda porción del agente activo (por ejemplo, analgésico opioide) y el óxido de polietileno en el segundo material de matriz es de aproximadamente 1:1 a alrededor de 1:200, de aproximadamente 1:1 a alrededor de 1:125, de aproximadamente 1:2 a alrededor de 1:100, de aproximadamente 1:5 a alrededor de 1:50, de aproximadamente 1:12 a alrededor de 1:25, de aproximadamente 1:98 o alrededor de 1:15.

En ciertas modalidades, la cantidad de agente activo (por ejemplo, analgésico opioide) liberada de la forma de dosis es proporcional dentro de un 20%, o dentro de un 10%, o dentro de un 5% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En ciertas modalidades, la cantidad de agente activo (por ejemplo, analgésico opioide) liberada de la forma de dosis es proporcional dentro de un 20%, o dentro de un 10%, o dentro de un 5% al tiempo transcurrido de 8 a 18 horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En ciertas modalidades, la cantidad de agente activo (por ejemplo, analgésico opioide) liberada de la forma de dosis es proporcional dentro de un 20%, o dentro de un 10%, o dentro de un 5% al tiempo transcurrido de 8 a 12 horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En ciertas modalidades, la cantidad de agente activo (por ejemplo, analgésico opioide) liberada de la forma de dosis es proporcional dentro de un 20%, o dentro de un 10%, o dentro de un 5% al tiempo transcurrido de 12 a 24 horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En ciertas modalidades, la cantidad de agente activo (por ejemplo, analgésico opioide) liberada de la forma de dosis es proporcional dentro de un 20%, o dentro de un 10%, o dentro de un 5% al tiempo transcurrido de 12 a 18 horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En ciertas modalidades, la cantidad de agente activo (por ejemplo, analgésico opioide) liberada de la forma de dosis es proporcional dentro de un 20%, o dentro de un 10%, o dentro de un 5% al tiempo transcurrido de 4 a 20 horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En ciertas modalidades, la cantidad de agente activo (por ejemplo, analgésico opioide) liberada de la forma de dosis es proporcional dentro de un 20%, o dentro de un 10%, o dentro de un 5% al tiempo transcurrido de 4 a 15 horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En ciertas modalidades, la cantidad de agente activo (por ejemplo, analgésico opioide) liberada de la forma de dosis es proporcional dentro de un 20%, o dentro de un 10%, o dentro de un 5% al tiempo transcurrido de 4 a 10 horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En ciertas modalidades, la cantidad de agente activo (por ejemplo, analgésico opioide) liberada de la forma de dosis es proporcional dentro de un 20%, o dentro de un 10%, o dentro de un 5% al tiempo transcurrido de 8 a 20 horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En ciertas modalidades, la cantidad de agente activo (por ejemplo, analgésico opioide) liberada de la forma de dosis es proporcional dentro de un 20%, o dentro de un 10%, o dentro de un 5% al tiempo transcurrido de 10 a 15 horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En ciertas modalidades, la cantidad de agente activo (por ejemplo, analgésico opioide) liberado en 2 horas es inferior a aproximadamente un 25%; la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 4 horas es de alrededor de un 10% a aproximadamente un 30%; la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 8 horas es de alrededor de un 20% a aproximadamente un 60%; la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 12 horas es de alrededor de un 40% a aproximadamente un 90%; y la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 18 horas es superior a alrededor de un 70%; según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP(cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En ciertas modalidades, la cantidad de agente activo (por ejemplo, analgésico opioide) liberada en 2 horas es inferior a aproximadamente un 15%; la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 4 horas es de alrededor de un 10% a aproximadamente un 20%; la cantidad de agente activo liberado de la forma de

dosis en 8 horas es de alrededor de un 30% a aproximadamente un 45%; la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 12 horas es de alrededor de un 50% a aproximadamente un 70%; y la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 18 horas es superior a alrededor de un 90%; según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP(cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En ciertas modalidades, la cantidad de agente activo (por ejemplo, analgésico opioide) liberado en 2 horas es inferior a aproximadamente un 10%; la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 4 horas es de alrededor de un 20% a aproximadamente un 30%; la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 8 horas es de alrededor de un 45% a aproximadamente un 60%; la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 12 horas es de alrededor de un 70% a aproximadamente un 90%; y la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis en 18 horas es superior a alrededor de un 95%; según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP(cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En ciertas modalidades, la cantidad de agente activo (por ejemplo, analgésico opioide) liberado de la forma de dosis es proporcional dentro de un 20% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP(cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C y por lo menos uno de lo siguiente se presenta: (i) la cantidad de analgésico opioide liberado en 2 horas es inferior a aproximadamente un 20%, (ii) la cantidad de analgésico opioide liberado en 4 horas es de aproximadamente un 10% a alrededor de un 30%, (iii) la cantidad de analgésico opioide liberado en 8 horas es de aproximadamente un 30% a alrededor de un 60%, (iv) la cantidad de analgésico opioide liberado en 12 horas es de aproximadamente un 50% a alrededor de un 90%, o (v) la cantidad de analgésico opioide liberado en 18 horas es superior a aproximadamente un 80%.

En ciertas modalidades, la cantidad de agente activo (por ejemplo, analgésico opioide) liberado de la forma de dosis es proporcional dentro de un 20% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP(cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C y por lo menos uno de lo siguiente se presenta: (i) la cantidad de analgésico opioide liberado en 2 horas es inferior a aproximadamente un 15%, (ii) la cantidad de analgésico opioide liberado en 4 horas es de aproximadamente un 10% a alrededor de un 20%, (iii) la cantidad de analgésico opioide liberado en 8 horas es de aproximadamente un 30% a alrededor de un 45%, (iv) la cantidad de analgésico opioide liberado en 12 horas es de aproximadamente un 50% a alrededor de un 70%, o (v) la cantidad de analgésico opioide liberado en 18 horas es superior a aproximadamente un 90%.

En ciertas modalidades, la cantidad de agente activo (por ejemplo, analgésico opioide) liberado de la forma de dosis es proporcional dentro de un 20% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP(cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C y por lo menos uno de lo siguiente se presenta: (i) la cantidad de analgésico opioide liberado en 2 horas es inferior a aproximadamente un 10%, (ii) la cantidad de analgésico opioide liberado en 4 horas es de aproximadamente un 20% a alrededor de un 30%, (iii) la cantidad de analgésico opioide liberado en 8 horas es de aproximadamente un 45% a alrededor de un 60%, (iv) la cantidad de analgésico opioide liberado en 12 horas es de aproximadamente un 70% a alrededor de un 90%, o (v) la cantidad de analgésico opioide liberado en 18 horas es superior a aproximadamente un 95%.

En ciertas modalidades, la cantidad de agente activo (por ejemplo, analgésico opioide) liberado de la forma de dosis es proporcional dentro de un 20% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP(cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C y por lo menos uno de lo siguiente se presenta: (i) la cantidad de analgésico opioide liberado en 2 horas es inferior a aproximadamente un 15%, (ii) la cantidad de analgésico opioide liberado en 4 horas es de aproximadamente un 8% a alrededor de un 20%, (iii) la cantidad de analgésico opioide liberado en 8 horas es de aproximadamente un 20% a alrededor de un 50%, (iv) la cantidad de analgésico opioide liberado en 12 horas es de aproximadamente un 40% a alrededor de un 70%, (v) la cantidad de analgésico opioide liberado en 18 horas es superior a aproximadamente un 70%, o (vi) la cantidad de analgésico opioide liberado en 24 horas es superior a aproximadamente un 90%.

FORMAS DE DOSIS

En ciertas modalidades, se puede preparar el núcleo mezclando en seco un material de liberación controlada, un agente activo, y en forma opcional otros excipientes, y luego granulando la mezcla hasta que se obtenga una granulación apropiada. Se puede llevar a cabo el proceso mediante métodos de granulación en seco o en húmedo. Habitualmente, con una granulación en húmedo, se secan los gránulos húmedos en un secador de lecho fluidizado, y se tamizan y muelen al tamaño apropiado. En forma habitual, se mezclan los agentes lubricantes con la granulación para obtener la formulación final del núcleo.

Una lista no limitante de materiales de liberación controlada que se pueden seleccionar para incluir en una formulación de acuerdo a la presente invención incluye materiales hidrófilos e hidrófobos tales como polímeros de liberación sostenida, gomas, resinas acrílicas, materiales derivados de proteína, ceras, lacas, y aceites tales como

aceite de castor hidrogenado y aceite vegetal hidrogenado. En forma más específica, los materiales de liberación controlada pueden ser, por ejemplo, alquilcelulosas tales como etilcelulosa, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, y éteres de celulosa tales como hidroxialquilcelulosas (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa) y carboxialquilcelulosas. Las ceras incluyen, por ejemplo, ceras naturales y sintéticas, ácidos grasos, alcoholes grasos y mezclas de lo mismo (por ejemplo, cera de abeja, cera de carnauba, ácido esteárico y alcohol estearílico). Ciertas modalidades utilizan mezclas de dos o más de los materiales de liberación controlada en la matriz del núcleo. No obstante, de acuerdo a la presente invención se puede usar cualquier material de liberación controlada hidrófobo o hidrófilo farmacéuticamente aceptable que sea capaz de impartir liberación controlada del agente activo.

Asimismo, los núcleos pueden contener cantidades adecuadas de excipientes adicionales, por ejemplo, lubricantes, aglutinantes, agentes auxiliares de granulación, diluyentes, colorantes, saborizantes (por ejemplo, agentes de sabor amargo) y agentes de escurrimiento, todos los cuales son convencionales en la técnica farmacéutica.

Ejemplos específicos de diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en la formulación de los núcleos se describen en el "Manual de Excipientes Farmacéuticos", American Pharmaceutical Association (1986), incorporado por referencia en la presente.

En modalidades preferidas, las matrices de las formas de dosis de la presente invención incorporan óxido de polietileno (por ejemplo, PEO de peso molecular alto y/o bajo).

Se considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 1.000.000 cuando una solución acuosa al 2% (en peso) del PEO usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, husillo N° 1, a 10 rpm, a 25°C, muestra un rango de viscosidad de 400 a 800 mPas-s (cP).

Se considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 2.000.000 cuando una solución acuosa al 2% (en peso) del PEO usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, husillo N° 3, a 10 rpm, a 25°C, muestra un rango de viscosidad de 2000 a 4000 mPas-s (cP).

Se considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 4.000.000 cuando una solución acuosa al 1% (en peso) del óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, husillo N° 2, a 2 rpm, a 25°C, muestra un rango de viscosidad de 1650 a 5500 mPas-s (cP).

Se considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 5.000.000 cuando una solución acuosa al 1% (en peso) del óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, husillo N° 2, a 2 rpm, a 25°C, muestra un rango de viscosidad de 5500 a 7500 mPas-s (cP).

Se considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 7.000.000 cuando una solución acuosa al 1% (en peso) del óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, husillo N° 2, a 2 rpm, a 25°C, muestra un rango de viscosidad de 7500 a 10.000 mPas-s (cP).

Se considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 8.000.000 cuando una solución acuosa al 1% (en peso) del óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, husillo N° 2, a 2 rpm, a 25°C, muestra un rango de viscosidad de 10.000 a 15.000 mPas-s (cP).

Con respecto a los óxidos de polietileno de peso molecular más bajo, se considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 100.000 cuando una solución acuosa al 5% (en peso) de óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, husillo N° 1, a 50 rpm, a 25°C, muestra un rango de viscosidad de 30 a 50 mPas-s (cP).

Se considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 900.000 cuando una solución acuosa al 5% (en peso) de óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, husillo N° 2, a 2 rpm, a 25°C, muestra un rango de viscosidad de 8800 a 17600 mPas-s (cP).

FORMAS DE DOSIS RECUBIERTAS POR COMPRESIÓN

En modalidades que utilizan el recubrimiento por compresión, se prefiere que todos o parte de los excipientes farmacéuticamente aceptables en el recubrimiento impartan la suficiente compresibilidad como para proporcionar un producto farmacéuticamente aceptable. El recubrimiento por compresión sobre el núcleo pre-moldeado depende en parte de las características individuales de los excipientes seleccionados y el agente activo, por ejemplo, en términos de solubilidad de polímeros, fluidez, temperatura de transición vítrea, etc.

Se pueden preparar las formas de dosis recubiertas por compresión, por ejemplo, utilizando un núcleo prefabricado o preparando un núcleo (por ejemplo, por compresión) antes del recubrimiento. Se puede preparar el núcleo interno granulando en húmedo o en seco el agente activo junto con los excipientes farmacéuticamente aceptables; secando luego y moliendo según sea necesario para obtener un granulado, agregando excipientes extragranulares opcionales y/o agente activo mientras se mezcla debidamente, agregando un lubricante en caso necesario, y comprimiendo el granulado con una prensa de tabletas. El núcleo comprimido resultante puede ser opcionalmente recubierto con un recubrimiento funcional o un recubrimiento de película antes del recubrimiento por compresión.

Se puede preparar la mezcla para el recubrimiento por compresión mediante un proceso similar que para la mezcla para el núcleo que utiliza cualquiera de

los materiales de liberación controlada divulgados anteriormente. De preferencia, el recubrimiento por compresión incluye óxido de polietileno. Se puede recubrir el núcleo con la mezcla mediante compresión. La compresión del núcleo y/o el recubrimiento puede utilizar una prensa giratoria Killian o Fette con una fuerza de compresión, por ejemplo, de aproximadamente 1 a alrededor de 20 kilonewtons.

En ciertas modalidades, se puede utilizar una prensa Manestry Dry-Cota (por ejemplo, Modelo 900). Este aparato está compuesto por dos prensas de tabletas interconectadas una al lado de la otra donde se fabrica el núcleo en una prensa y luego se transfiere mecánicamente a la siguiente prensa para el recubrimiento por compresión. Cada prensa tiene un mecanismo de alimentación de polvo independiente de modo que se carga la mezcla del núcleo en una máquina, y se carga la mezcla para el recubrimiento en la otra máquina. Los brazos de transferencia mecánica giran entre las máquinas para retirar los núcleos de la prensa para núcleos y transferirlos a la prensa para el recubrimiento. Otras prensas que se pueden usar para preparar las formas de dosis de la presente invención incluyen Elizabeth Hata HT-AP44-MSU-C, Killian RLUD, y Fette PT 4090, cada una de las cuales tiene un sistema de alimentación dual para la mezcla del recubrimiento y los núcleos prefabricados. El uso de estas prensas permite lograr múltiples capas de recubrimiento por compresión reciclando las tabletas que ya han sido recubiertas por compresión. Todas estas prensas tienen mecanismos para centrar la tableta dentro de la mezcla de recubrimiento tanto vertical como horizontalmente.

En ciertas modalidades, el recubrimiento por compresión no es aplicado al mismo espesor en todos los puntos alrededor del núcleo interno, pero en vez de ello se aplica en diferentes espesores alrededor del núcleo interno. Las áreas más delgadas del recubrimiento producirán áreas de la forma de dosis comprimida que liberarán fármaco desde el núcleo interno en forma más rápida que las otras áreas. Se puede lograr esto en forma simple, por ejemplo, haciendo que el núcleo al cual se está aplicando el recubrimiento por compresión no esté centrado en la prensa al momento del recubrimiento.

En ciertas modalidades, se puede sobrecubrir más la forma de dosis recubierta por compresión con un material de recubrimiento hidrófobo o entérico. En otras modalidades, se pueden recubrir las formas de dosis recubiertas por compresión con un recubrimiento hidrófilo además de o en vez del recubrimiento hidrófobo o entérico.

En otras modalidades más, se puede aplicar una capa opcional (por ejemplo, hidrófoba, hidrófila o entérica) en forma alternativa o adicional como una capa intermedia entre el núcleo y el recubrimiento por compresión.

AGENTES ACTIVOS

Los analgésicos opioides útiles en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo y derivados, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptacinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptacina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, sales, complejos (por ejemplo, con una ciclodextrina), estereoisómeros, éteres, ésteres, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

De preferencia, el analgésico opioide es seleccionado del grupo compuesto por codeína, hidrocodona, hidromorfona, morfina, oxycodona, oximorfona, tramadol, sales, complejos, estereoisómeros, éteres, ésteres, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

En ciertas modalidades, el analgésico opioide es seleccionado del grupo compuesto por hidrocodona, sales, complejos, estereoisómeros, éteres, ésteres, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

Los opioides usados de acuerdo a la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden dar origen a enantiómeros, diaestereómeros, u otras formas estereoisoméricas. La presente invención pretende abarcar también el uso de todas estas posibles formas así como sus formas racémicas y resueltas y composiciones de las mismas. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, se pretende incluir isómeros geométricos tanto E como Z. Todos los tautómeros están destinados a ser abarcados también por la presente invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato y similares; sales de ácidos orgánicos tales como formato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, y similares; sales de aminoácidos tales como arginato, asparginato, glutamato y similares; sales metálicas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; y sales de aminas orgánicas tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina,

sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de diciclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina y similares.

En forma adicional, los agentes activos que no sean analgésicos opioides que son potencialmente objeto de abuso pueden ser usados de acuerdo a la presente invención. Dichos agentes incluyen, por ejemplo, tranquilizantes, depresivos del SNC, estimulantes del SNC, sedantes, hipnóticos, estimulantes (incluyendo supresores del apetito tales como fenilpropanolamina), y cannabinoides, entre otros. En forma más específica, se puede seleccionar el agente activo de barbitúricos tales como fenobarbital, secobarbital, pentobarbital, butabarbital, talbutal, aprobarbital, mefobarbital, butalbital, sales farmacéuticamente de los mismos, y similares; benzodiacepinas tales como diazepam, clordiazepoxida, alprazolam, triazolam, estazolam, clonazepam, flunitrazepam, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y similares; estimulantes tales como gammahidroxibutirato, dextroanfetamina, metilfenidato, sibutramina, metilenedioximetanfetamina, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y similares; otros agentes tales como marinol, meprobamato y carisoprodol; y todas las sales, complejos, estereoisómeros, éteres, ésteres, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

En otras modalidades, se pueden usar otros agentes terapéuticamente activos de acuerdo a la presente invención, ya sea solos o bien en combinación con opioides. Ejemplos de dichos agentes terapéuticamente eficaces incluyen antihistaminas (por ejemplo, dimenhidrinato, difenhidramina, clorfeniramina y maleato de dexclorfeniramina), agentes antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, naproxeno, diclofenaco, indometacina, ibuprofeno, sulindaco, inhibidores de la Cox-2), acetaminofeno, antieméticos (por ejemplo, metoclopramida, metilnaltrexona), antiepilépticos (por ejemplo, fenitoína, meprobamato y nitrazepam), vasodilatadores (por ejemplo, nifedipina, papaverina, diltiazem y nicardipina), agentes antitusivos y expectorantes, antiasmáticos (por ejemplo, teofilina), antiácidos, antiespasmódicos (por ejemplo, atropina, escopolamina), antidiabéticos (por ejemplo, insulina), diuréticos (por ejemplo, ácido etacrínico, bendroflutiazida), antihipotensivos (por ejemplo, propranolol, clonidina), antihipertensivos (por ejemplo, clonidina, metildopa), broncodilatadores (por ejemplo, albuterol), esteroides (por ejemplo, hidrocortisona, triamcinolona, prednisona), antibióticos (por ejemplo, tetraciclina), antihemorroidales, sicotrópicos, antidiarreicos, mucolíticos, descongestionantes (por ejemplo, pseudoefedrina), laxantes, vitaminas, y las sales, complejos, estereoisómeros, éteres, ésteres, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

MODALIDADES CON HIDROCODONA

Las formas de dosis orales de liberación controlada de la presente invención incluyen, de preferencia, de aproximadamente 0,5 mg a alrededor de 1250 mg de hidrocodona o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En otras modalidades, las formas de dosis contienen de aproximadamente 2 mg a alrededor de 200 mg de hidrocodona o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o de alrededor de 16 mg a aproximadamente 120 mg de hidrocodona o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En ciertas modalidades preferidas, la forma de dosis contiene aproximadamente 20 mg, alrededor de 30 mg, aproximadamente 40 mg, alrededor de 60 mg, aproximadamente 80 mg, alrededor de 100 mg o aproximadamente 120 mg de bitartrato de hidrocodona.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de la hidrocodona incluyen bitartrato de hidrocodona, bitartrato de hidrato de hidrocodona, clorhidrato de hidrocodona, p-toluenosulfonato de hidrocodona, fosfato de hidrocodona, tiosemicarbazona de hidrocodona, sulfato de hidrocodona, trifluoroacetato de hidrocodona, hemipentahidrato de hidrocodona, pentafluoropropionato de hidrocodona, p-nitrofenilhidrazona de hidrocodona, o-metiloxima de hidrocodona, semicarbazona de hidrocodona, bromhidrato de hidrocodona, mucato de hidrocodona, oleato de hidrocodona, fosfato dibásico de hidrocodona, fosfato monobásico de hidrocodona, sal inorgánica de hidrocodona, sal orgánica de hidrocodona, acetato trihidrato de hidrocodona, bis(heptafluorobutirato) de hidrocodona, bis(metilcarbamato) de hidrocodona, bis(pentafluoropropionato) de hidrocodona, bis(piridina carboxilato) de hidrocodona, bis(trifluoroacetato) de hidrocodona, clorhidrato de hidrocodona, y sulfato pentahidrato de hidrocodona. De preferencia, la hidrocodona está presente como la sal de bitartrato.

Una forma de dosis de hidrocodona de la presente invención puede incluir también uno o más fármacos adicionales, que pueden actuar o no sinérgicamente con el contenido de hidrocodona en los mismos. Ejemplos de dichos fármacos adicionales incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flubiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofen, aminoprofeno, ácido triaprofénico, fluprofeno, ácido buclórico, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acetmetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinac, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam o isoxicam, y las sales, complejos estereoisómeros, éteres, ésteres, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos. Asimismo, dichos agentes antiinflamatorios no esteroideos incluyen inhibidores de la ciclooxigenasa tales como celecoxib, meloxicam, nabumetona, nimesulida y las sales, complejos estereoisómeros, éteres, ésteres, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

Otros fármacos adicionales que se pueden formular conjuntamente con la hidrocodona incluyen antagonistas del receptor NMDA tales como dextrofan, dextrometorfano, 3-(1-naftalenil)-5-(fosfonometil)-L-fenilalanina, 3-(1-naftalenil)-5-(fosfonometil)-DL-fenilalanina, 1-(3,5-dimetilfenil) naftaleno, 2-(3,5-dimetilfenil) naftaleno, ácido 2SR,4RS-4-(((1H-tetrazol-5-il)metil)oxi) piperidina-2-carboxílico, ácido 2SR,4RS-4-(((1H-tetrazol-5-il)metil)oxi)metil) piperidina-2-carboxílico, ácido E y Z 2SR-4-(O-(1H-tetrazol-5-il) metil) quetoximino) piperidina-2-carboxílico, ácido 2SR,4RS-4-((1H-tetrazol-5-il)tio) piperidina-2-carboxílico, ácido 2SR,4RS-4-((1H-tetrazol-5-il) tio)piperidina-2-carboxílico, ácido 2SR,4RS-4-(5-mercapto- 1H-tetrazol-1-il) piperidina-2- carboxílico, ácido 2SR,4RS-4-(5-mercapto-2H-tetrazol-2-il) piperidina-2-carboxílico, ácido 2SR,4RS-4-(5-mercapto-1H-tetrazol-1-il) piperidina-2-carboxílico, ácido 2SR, 4RS-4-(5-mercapto-2H-tetrazol-2-il) piperidina-2-carboxílico, ácido 2SR,4RS-4-(((1H-tetrazol-5-il) tio)metil)piperidina-2-carboxílico, ácido 2SR,4RS-4-((5-mercapto-1H-tetrazol-1-il) metil) piperidina 2-carboxílico, ácido 2SR,4RS-4-((5-mercapto-2H- tetrazol-2-il) metil)piperidina-2-carboxílico, y las sales, complejos estereoisómeros, éteres, ésteres, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

Otros fármacos adecuados que se pueden incluir en las formas de dosis de hidrocodona de la presente invención incluyen acetaminofeno y aspirina.

En modalidades preferidas, las formulaciones de hidrocodona de la presente invención son adecuadas para la administración una vez al día y proporcionan un perfil plasmático relativamente plano, lo que significa que el nivel plasmático de la hidrocodona proporciona una relación de $C_{24}/C_{\max}$ de aproximadamente 0,55 a alrededor de 1,0 después de la administración. En ciertas modalidades, la relación de $C_{24}/C_{\max}$ es de aproximadamente 0,55 a alrededor de 0,85, de aproximadamente 0,55 a alrededor de 0,75 o de aproximadamente 0,60 a alrededor de 0,70 después de la administración de la forma de dosis.

En modalidades preferidas, las formulaciones de hidrocodona de la presente invención proporcionan un $T_{\max}$ (h) de hidrocodona de aproximadamente 4 a alrededor de 20 horas después de la administración. En ciertas modalidades, el $T_{\max}$ (h) es de aproximadamente 6 a alrededor de 12 horas, aproximadamente 8 a alrededor de 10 horas, aproximadamente 4 a alrededor de 10 horas, aproximadamente 8 a alrededor de 14 horas, o aproximadamente 14 a alrededor de 20 horas después de la administración de la forma de dosis.

En otras modalidades más, una forma de dosis de liberación controlada sólida de la presente invención proporciona una AUC (ng*h/mL) después de la administración de aproximadamente 200 a 450 o aproximadamente 250 a alrededor de 400 por cada 20 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma incluida en la forma de dosis.

En ciertas modalidades, una forma de dosis de liberación controlada sólida que contiene 20 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma proporciona una AUC (ng*h/mL) después de la administración de aproximadamente 200 a alrededor de 450, aproximadamente 250 a alrededor de 400, aproximadamente 275 a alrededor de 350, aproximadamente 300 a 330 o alrededor de 280 a aproximadamente 320.

En ciertas modalidades, una forma de dosis de liberación controlada sólida que contiene 120 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma proporciona una AUC (ng*h/mL) después de la administración de aproximadamente 1000 a alrededor de 3000, aproximadamente 1500 a alrededor de 2400, aproximadamente 1700 a alrededor de 2200, aproximadamente 1800 a alrededor de 2100 o aproximadamente 1900 a alrededor de 2100.

En otras modalidades, una forma de dosis de liberación controlada sólida de la presente invención proporciona una C_{max} (ng/mL) después de la administración de aproximadamente 5 a alrededor de 40, aproximadamente 10 a alrededor de 30 por cada 20 mg de hidrocodona incluidos en la forma de dosis.

En ciertas modalidades, una forma de dosis de liberación controlada sólida que contiene 20 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma proporciona una C_{max} (ng/mL) después de la administración de aproximadamente 5 a alrededor de 40, aproximadamente 10 a alrededor de 30, aproximadamente 12 a alrededor de 25, aproximadamente 14 a alrededor de 18 o aproximadamente 12 a alrededor de 17.

En ciertas modalidades, una forma de dosis de liberación controlada sólida que contiene 120 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma proporciona una C_{max} (ng/mL) después de la administración de aproximadamente 30 a alrededor de 120, aproximadamente 60 a alrededor de 180, aproximadamente 100 a alrededor de 160, aproximadamente 110 a alrededor de 150 o aproximadamente 100 a alrededor de 140.

En ciertas modalidades, una forma de dosis de liberación controlada sólida de la presente invención proporciona un T_{max} (h) de hidrocodona después de la administración de aproximadamente 7 a alrededor de 22 horas, de 10 a aproximadamente 20, de alrededor de 12 a aproximadamente 18, de alrededor de 13 a aproximadamente 17 o de alrededor de 14 a aproximadamente 16.

En otras modalidades, una forma de dosis de liberación controlada sólida de la presente invención proporciona una $T_{1/2}$ (h) de hidrocodona después de la administración de aproximadamente 5 a alrededor de 10, de aproximadamente 6 a alrededor de 9, de aproximadamente 7 a alrededor de 8.

En otras modalidades, una forma de dosis de liberación controlada sólida de la presente invención proporciona un T_{lag} (h) de hidrocodona después de la

administración de aproximadamente 0,01 a alrededor de 0,2, de aproximadamente 0,1 a alrededor de 0,18, de aproximadamente 0,3 a alrededor de 0,17 o de aproximadamente 0,06 a alrededor de 0,15.

En otras modalidades, una forma de dosis de liberación controlada sólida de la presente invención proporciona una relación de $C_{24}/C_{\max}$ de hidrocodona de aproximadamente 0,2 a alrededor de 0,8, de aproximadamente 0,3 a alrededor de 0,7 o de aproximadamente 0,4 a alrededor de 0,6.

En ciertas modalidades, se logran cualquiera o todos los parámetros *in vivo* promedio anteriores después de la administración en ayunas.

En ciertas modalidades, la AUC media (ng*h/mL) de hidrocodona después de la administración con alimentos es inferior a un 20% más alta, inferior a un 16% más alta o inferior a un 12% más alta que la AUC (ng*h/mL) de hidrocodona después de la administración en ayunas.

En ciertas modalidades, la $C_{\max}$ media (ng/mL) de hidrocodona después de la administración con alimentos es inferior a un 80% más alto, inferior a un 70% más alto o inferior a un 60% más alto que la $C_{\max}$ de hidrocodona después de la administración en ayunas.

En ciertas modalidades, el $T_{\max}$ (h) medio de hidrocodona después de la administración con alimentos está dentro de un 25%, dentro de un 20% o dentro de un 15% del $T_{\max}$ de hidrocodona después de la administración en ayunas.

En ciertas modalidades, la $T_{1/2}$ (h) media de la hidrocodona después de la administración con alimentos está dentro de un 8%, dentro de un 5% o dentro de un 2% de la $T_{1/2}$ después de la administración en ayunas.

En ciertas modalidades, el T_{lag} promedio de la hidrocodona después de la administración con alimentos es inferior a un 150% más alto, inferior a un 125% más alto o inferior a un 100% más alto que la $T_{1/2}$ después de la administración en ayunas.

En ciertas modalidades, se logran cualquiera o todos los parámetros *in vivo* anteriores después de una primera administración de la forma de dosis a un sujeto, paciente o sujeto saludable humano (datos individuales) o una población de sujetos, pacientes o sujetos saludables humanos (datos medios).

En ciertas modalidades, se logran cualquiera o todos los parámetros *in vivo* anteriores después de una administración en estado estacionario de la forma de dosis a un sujeto, paciente o sujeto saludable humano o una población de sujetos, pacientes o sujetos saludables humanos.

FORMULACIONES CURADAS

En ciertas modalidades, un proceso de la presente invención comprende también la etapa de curar la forma de dosis final.

En el caso de modalidades que comprenden óxido de polietileno en una formulación de liberación controlada, la etapa de curado puede comprender al menos parcialmente derretir el óxido de polietileno en la formulación. En ciertas modalidades, por lo menos aproximadamente un 20% o al menos alrededor de un 30% del óxido de polietileno en la formulación se derrite. De preferencia, por lo menos aproximadamente un 40%, o al menos alrededor de un 50%, o por lo menos aproximadamente un 60%, o al menos alrededor de un 75%, o por lo menos aproximadamente un 90% del óxido de polietileno en la formulación se derrite durante la etapa de curado. En una modalidad preferida, aproximadamente un 100% del óxido de polietileno se derrite.

En otras modalidades, la etapa de curado comprende someter la formulación a una temperatura elevada por un cierto periodo de tiempo. En dichas modalidades, la temperatura de curado es por lo menos tan alta como la temperatura de reblandecimiento del óxido de polietileno. De acuerdo a ciertas modalidades, la temperatura de curado es de por lo menos alrededor de 60°C, al menos alrededor de 62°C, fluctúa entre aproximadamente 62°C y alrededor de 90°C, entre aproximadamente 62°C y alrededor de 85°C, entre aproximadamente 62°C y alrededor de 80°C, entre aproximadamente 65°C y alrededor de 90°C, entre aproximadamente 65°C y alrededor de 85°C, o entre aproximadamente 65°C y alrededor de 80°C. La temperatura de curado fluctúa, de preferencia, entre aproximadamente 68°C y alrededor de 90°C, entre aproximadamente 68°C y alrededor de 85°C, entre aproximadamente 68°C y alrededor de 80°C, entre aproximadamente 70°C y alrededor de 90°C, entre aproximadamente 70°C y alrededor de 85°C, entre aproximadamente 70°C y alrededor de 80°C, entre aproximadamente 72°C y alrededor de 90°C, entre aproximadamente 72°C y alrededor de 85°C o entre aproximadamente 72°C y alrededor de 80°C. La temperatura de curado puede ser de por lo menos aproximadamente 60°C, al menos alrededor de 62°C, inferior a aproximadamente 90°C o inferior al alrededor de 80°C. De preferencia, fluctúa entre aproximadamente 62°C y alrededor de 72°C o entre aproximadamente 68°C y alrededor de 72°C. De preferencia, la temperatura de curado es por lo menos tan alta como el límite inferior del rango de temperatura de reblandecimiento del óxido de polietileno, o de al menos aproximadamente 62°C, o por lo menos alrededor de 68°C. Con mayor preferencia, la temperatura de curado está dentro del rango de temperatura de reblandecimiento del óxido de polietileno, o es de al menos aproximadamente 70°C. En otras modalidades, la temperatura de curado es al menos tan alta como el límite superior del rango de temperatura de reblandecimiento del óxido de polietileno, o de por lo menos alrededor de 72°C. En otras modalidades, la temperatura de curado es más alta que el límite superior del rango de temperatura de reblandecimiento del óxido de polietileno, o de por lo menos aproximadamente 75°C, o de al menos alrededor de 80°C.

En las modalidades donde la etapa de curado implica someter la formulación a una temperatura elevada por un cierto periodo de tiempo, este periodo de

tiempo es denominado en adelante en la presente como tiempo de curado. Para la medición del tiempo de curado, se definen un tiempo de inicio y un tiempo final de la etapa de curado. Para los propósitos de la presente invención, se define el punto de inicio de la etapa de curado como el punto de tiempo en el cual se alcanza la temperatura de curado.

En ciertas modalidades, el perfil de temperatura durante la etapa de curado muestra una forma tipo meseta entre el punto de inicio y el punto de término del curado. En dichas modalidades, se define el punto de término de la etapa de curado como el punto de tiempo en el cual se detiene o por lo menos se reduce el calentamiento, por ejemplo, terminando o reduciendo el calentamiento y/o empezando una etapa de enfriamiento subsiguiente, y la temperatura disminuye posteriormente a por debajo de la temperatura de curado en más de aproximadamente 10°C , y/o por debajo del límite inferior del rango de temperatura de reblandecimiento del óxido de polietileno, por ejemplo, por debajo de aproximadamente 62°C . Cuando se alcanza la temperatura de curado y se inicia, por consiguiente, la etapa de curado, pueden presentarse desviaciones de la temperatura de curado en el curso de la etapa de curado. Se toleran dichas desviaciones siempre que no excedan un valor de alrededor de $\pm 10^{\circ}\text{C}$, de preferencia, de aproximadamente $\pm 6^{\circ}\text{C}$, y con mayor preferencia, de alrededor de $\pm 3^{\circ}\text{C}$. Por ejemplo, si se ha de mantener una temperatura de curado de por lo menos aproximadamente 75°C , la temperatura medida puede aumentar temporalmente a un valor de alrededor de 85°C , a aproximadamente 81°C , o a alrededor de 78°C , y la temperatura medida puede disminuir también temporalmente a un valor de alrededor de 65°C , aproximadamente 69°C o alrededor de 72°C . En el caso de una disminución mayor de la temperatura y/o en el caso de que la temperatura disminuya por debajo del límite inferior del rango de temperatura de reblandecimiento del óxido de polietileno, por ejemplo, a menos de aproximadamente 62°C , se discontinúa la etapa de curado, es decir, se alcanza un punto de término. Se puede reiniciar el curado alcanzando nuevamente la temperatura de curado.

En otras modalidades, el perfil de temperatura durante la etapa de curado muestra una forma parabólica o triangular entre el punto de inicio y el punto de término del curado. Esto significa que después del punto de inicio, es decir, el punto de tiempo cuando se alcanza la temperatura de curado, la temperatura aumenta más para alcanzar un máximo y luego disminuye. En dichas modalidades, se define el punto de término de la etapa de curado como el punto de tiempo en el cual la temperatura disminuye por debajo de la temperatura de curado.

Dependiendo del aparato usado para el curado (es decir, el dispositivo de curado), se pueden medir diferentes temperaturas dentro del dispositivo de curado para caracterizar la temperatura de curado.

En ciertas modalidades, la etapa de curado puede tener lugar en un horno. En tales modalidades, se mide la temperatura dentro del horno. En base a ello, cuando la

etapa de curado se realiza en un horno, se define la temperatura de curado como la temperatura interna meta del horno y se define el punto de inicio de la etapa de curado como el punto de tiempo cuando la temperatura interna del horno alcanza la temperatura de curado. Se define el punto de término de la etapa de curado como 1) el punto de tiempo cuando se detiene o por lo menos se reduce el calentamiento y la temperatura dentro del horno desciende posteriormente por debajo de la temperatura de curado en más de aproximadamente 10°C y/o por debajo del límite inferior del rango de temperatura de reblandecimiento del óxido de polietileno de peso molecular alto, por ejemplo, por debajo de aproximadamente 62°C , en un perfil de temperatura tipo meseta o (2) el punto de tiempo cuando la temperatura dentro del horno desciende por debajo de la temperatura de curado en un perfil de temperatura parabólico o triangular. De preferencia, la etapa de curado se inicia cuando la temperatura dentro del horno alcanza una temperatura de curado de por lo menos aproximadamente 62°C , de al menos alrededor de 68°C , de por lo menos aproximadamente 70°C , de al menos alrededor de 72°C o de por lo menos aproximadamente 75°C . En modalidades preferidas, el perfil de temperatura durante la etapa de curado muestra una forma tipo meseta, donde la temperatura de curado, es decir, la temperatura interna del horno, es de por lo menos aproximadamente 68°C , de alrededor de 70°C , de aproximadamente 72°C , de alrededor de 73°C , o se encuentra en un rango de aproximadamente 70°C a alrededor de 75°C , y el tiempo de curado fluctúa, de preferencia, entre aproximadamente 30 minutos y alrededor de 20 horas, de aproximadamente 30 minutos a alrededor de 15 horas, de aproximadamente 30 minutos a alrededor de 4 horas, o de aproximadamente 30 minutos a alrededor de 2 horas. En ciertas modalidades, el tiempo de curado fluctúa entre aproximadamente 30 minutos y alrededor de 90 minutos.

En otras modalidades, el curado tiene lugar en dispositivos de curado que son calentados por un flujo de aire y comprenden un suministro de aire calentado (entrada) y un escape, por ejemplo, un bombo de recubrimiento o lecho fluidizado. Dichos dispositivos de curado serán denominados en adelante dispositivos de curado por convección. En dichos dispositivos de curado, es posible medir la temperatura del aire de entrada, es decir, la temperatura del aire calentado que entra al dispositivo de curado por convección y/o la temperatura de aire de escape, es decir, la temperatura del aire que sale del dispositivo de curado por convección. Asimismo, es posible determinar o al menos calcular la temperatura de las formulaciones dentro del dispositivo de curado por convección durante la etapa de curado, por ejemplo, usando instrumentos de medición de temperatura infrarroja (tales como pistola IR) o midiendo la temperatura usando una sonda de temperatura que se colocó dentro del dispositivo de curado cerca de las formulaciones. En base a ello, cuando la etapa de curado tiene lugar en un dispositivo de curado por convección, se puede definir la temperatura de curado y se puede medir el tiempo de curado en la forma que se explica a continuación.

En una modalidad (método 1), se define la temperatura de curado como la temperatura del aire de entrada meta y se define el punto de inicio de la etapa de curado como el punto de tiempo cuando la temperatura del aire de entrada alcanza la temperatura de curado. Se define el punto de término de la etapa de curado como (1) el punto de tiempo cuando se detiene o por lo menos se reduce el calentamiento y la temperatura del aire de entrada desciende posteriormente por debajo de la temperatura de curado en más de aproximadamente 10°C y/o por debajo del límite inferior del rango de temperatura de reblandecimiento del óxido de polietileno de peso molecular alto, por ejemplo, por debajo de alrededor de 62°C , en un perfil tipo meseta, o (2) el punto de tiempo cuando la temperatura del aire de entrada desciende por debajo de la temperatura de curado en un perfil de temperatura parabólico o triangular. De preferencia, la etapa de curado se inicia de acuerdo al método 1, cuando la temperatura del aire de entrada alcanza una temperatura de curado de por lo menos aproximadamente 62°C , al menos alrededor de 68°C , por lo menos aproximadamente 70°C , al menos alrededor de 72°C o por lo menos aproximadamente 75°C . En una modalidad preferida, el perfil de temperatura durante la etapa de curado muestra una forma tipo meseta, donde la temperatura de curado, es decir, la temperatura del aire de entrada meta, es de preferencia, de por lo menos aproximadamente 72°C , por ejemplo, de alrededor de 75°C , y el tiempo de curado que se mide de acuerdo al método 1 fluctúa, de preferencia, entre aproximadamente 15 minutos y alrededor de 2 horas, por ejemplo, aproximadamente 30 minutos o alrededor de 1 hora.

En otra modalidad (método 2), se define la temperatura de curado como la temperatura del aire de escape meta y se define el punto de inicio de la etapa de curado como el punto de tiempo cuando la temperatura del aire de escape alcanza la temperatura de curado. Se define el punto de término de la etapa de curado como (1) el punto de tiempo cuando se detiene o por lo menos se reduce el calentamiento y la temperatura del aire de escape desciende posteriormente por debajo de la temperatura de curado en más de aproximadamente 10°C y/o por debajo del límite inferior del rango de temperatura de reblandecimiento del óxido de polietileno de peso molecular alto, por ejemplo, por debajo de alrededor de 62°C , en un perfil tipo meseta, o (2) el punto de tiempo cuando la temperatura del aire de escape desciende por debajo de la temperatura de curado en un perfil de temperatura parabólico o triangular. De preferencia, la etapa de curado se inicia de acuerdo al método 2, cuando la temperatura del aire de escape alcanza una temperatura de curado de por lo menos aproximadamente 62°C , de al menos alrededor de 68°C , de por lo menos aproximadamente 70°C , de al menos alrededor de 72°C o de por lo menos aproximadamente 75°C . En modalidades preferidas, el perfil de temperatura durante la etapa de curado muestra una forma tipo meseta, donde la temperatura de curado, es decir, la temperatura del aire de escape meta, es de preferencia, de por lo menos aproximadamente 68°C , de alrededor de 70°C o de por lo menos

aproximadamente 72°C, por ejemplo, la temperatura del aire de escape meta es de aproximadamente 68°C, de alrededor de 70°C, de aproximadamente 72°C, de aproximadamente 75°C o de alrededor de 78°C, y el tiempo de curado que se mide de acuerdo al método 2 fluctúa, de preferencia, entre aproximadamente 1 minuto y alrededor de 2 horas o entre aproximadamente 5 minutos y alrededor de 90 minutos, por ejemplo, el tiempo de curado es de aproximadamente 5 minutos, de alrededor de 10 minutos, de aproximadamente 15 minutos, de alrededor de 30 minutos, de aproximadamente 60 minutos, de alrededor de 70 minutos, de aproximadamente 75 minutos o de alrededor de 90 minutos. En una modalidad preferida, el tiempo de curado que se mide de acuerdo al método 2 fluctúa entre aproximadamente 15 minutos y alrededor de 1 hora.

En otra modalidad (método 3), se define la temperatura de curado como la temperatura meta de las formulaciones y se define el punto de inicio de la etapa de curado como el punto de tiempo cuando la temperatura de las formulaciones, que se puede medir por ejemplo, mediante una pistola IR, alcanza la temperatura de curado. Se define el punto de término de la etapa de curado como (1) el punto de tiempo cuando se detiene o por lo menos se reduce el calentamiento y la temperatura de las formulaciones desciende posteriormente por debajo de la temperatura de curado en más de aproximadamente 10°C y/o por debajo del límite inferior del rango de temperatura de reblandecimiento del óxido de polietileno de peso molecular alto, por ejemplo, por debajo de alrededor de 62°C, en un perfil de temperatura tipo meseta o (2) el punto de tiempo cuando la temperatura de las formulaciones desciende por debajo de la temperatura de curado en un perfil de temperatura parabólico o triangular. De preferencia, la etapa de curado se inicia de acuerdo al método 3, cuando la temperatura de las formulaciones alcanza una temperatura de curado de por lo menos aproximadamente 62°C, al menos alrededor de 68°C, de por lo menos aproximadamente 70°C, de al menos alrededor de 72°C o de por lo menos aproximadamente 75°C.

En otra modalidad más (método 4), se define la temperatura de curado como la temperatura meta medida usando una sonda de temperatura, como por ejemplo, un termopar de alambre, que se coloca dentro del dispositivo de curado cerca de las formulaciones, y se define el punto de inicio de la etapa de curado como el punto de tiempo cuando la temperatura medida mediante la sonda de temperatura alcanza la temperatura de curado. Se define el punto de término de la etapa de curado como (1) el punto de tiempo cuando se detiene o por lo menos se reduce el calentamiento y la temperatura medida mediante la sonda de temperatura desciende posteriormente por debajo de la temperatura de curado en más de aproximadamente 10°C y/o por debajo del límite inferior del rango de temperatura de reblandecimiento del óxido de polietileno, por ejemplo, por debajo de alrededor de 62°C, en un perfil de temperatura tipo meseta, o (2) el punto de tiempo cuando la temperatura medida mediante la sonda de temperatura desciende por debajo de la temperatura de curado en un perfil de temperatura parabólico

o triangular. De preferencia, la etapa de curado se inicia cuando la temperatura medida mediante una sonda de temperatura registra una temperatura en el dispositivo de curado de por lo menos aproximadamente 62°C, de al menos alrededor de 68°C, de por lo menos aproximadamente 70°C, de al menos alrededor de 72°C o de por lo menos aproximadamente 75°C. En una modalidad preferida, el perfil de temperatura durante la etapa de curado muestra una forma tipo meseta, donde la temperatura de curado es de por lo menos aproximadamente 68°C, por ejemplo, de alrededor de 70°C, y el tiempo de curado que se mide de acuerdo al método 4 fluctúa, de preferencia, entre aproximadamente 15 minutos y alrededor de 2 horas o de aproximadamente 60 minutos o alrededor de 90 minutos.

Si el curado tiene lugar en un dispositivo de curado por convección, se puede medir el tiempo de curado mediante cualquiera de los métodos descritos anteriormente.

En ciertas modalidades, se define la temperatura de curado como un rango de temperatura meta, por ejemplo, se define la temperatura de curado como un rango de temperatura del aire de entrada meta o un rango de temperatura del aire de escape meta. En dichas modalidades, se define el punto de inicio de la etapa de curado como el punto de tiempo cuando se alcanza el límite inferior del rango de temperatura meta, y se define el punto de término de la etapa de curado como el punto de tiempo cuando se detiene o por lo menos se reduce el calentamiento, y la temperatura desciende posteriormente por debajo del límite inferior del rango de temperatura meta en más de aproximadamente 10°C y/o por debajo del límite inferior del rango de temperatura de reblandecimiento del óxido de polietileno, por ejemplo, por debajo de alrededor de 62°C.

El tiempo de curado, es decir, el periodo de tiempo que la formulación es sometida a la temperatura de curado, que puede, por ejemplo, ser medido de acuerdo a los métodos descritos anteriormente, es de por lo menos aproximadamente 1 minuto o de al menos alrededor de 5 minutos. El tiempo de curado puede variar de aproximadamente 1 minuto a alrededor de 24 horas, de aproximadamente 5 minutos a alrededor de 20 horas, de aproximadamente 10 minutos a alrededor de 15 horas, de aproximadamente 15 minutos a alrededor de 10 horas, o de aproximadamente 30 minutos a alrededor de 5 horas dependiendo de la formulación específica y la temperatura de curado. De acuerdo a ciertas modalidades, el tiempo de curado varía de aproximadamente 15 minutos a alrededor de 30 minutos. De acuerdo a otras modalidades, donde la temperatura de curado es de por lo menos aproximadamente 60°C, de al menos alrededor de 62°C, de por lo menos aproximadamente 68°C, de al menos alrededor de 70°C, de por lo menos aproximadamente 72°C o de al menos alrededor de 75°C, o varía de aproximadamente 62°C a alrededor de 85°C o de aproximadamente 65°C a alrededor de 85°C, entonces el tiempo de curado es, de preferencia, de por lo menos aproximadamente 15 minutos, de al menos alrededor de 30 minutos, de por lo menos aproximadamente 60 minutos, de al

menos alrededor de 75 minutos, de por lo menos aproximadamente 90 minutos o de al menos alrededor de 120 minutos. En modalidades preferidas, donde la temperatura de curado es, por ejemplo, de por lo menos aproximadamente 62°C, de al menos alrededor de 68°C, de por lo menos aproximadamente 70°C, de al menos alrededor de 72°C o de por lo menos aproximadamente 75°C, o fluctúa entre aproximadamente 62°C y alrededor de 80°C, entre aproximadamente 65°C y alrededor de 80°C, entre aproximadamente 68°C y alrededor de 80°C, entre aproximadamente 70°C y alrededor de 80°C o entre aproximadamente 72°C y alrededor de 80°C, entonces el tiempo de curado es, de preferencia, de por lo menos aproximadamente 1 minuto, de al menos alrededor de 5 minutos, de por lo menos de aproximadamente 10 minutos, de al menos alrededor de 15 minutos o de por lo menos aproximadamente 30 minutos. En ciertas modalidades, se puede escoger que el tiempo de curado sea tan corto como sea posible mientras se siga logrando el resultado deseado (por ejemplo, una mayor resistencia a las manipulaciones indebidas). Por ejemplo, el tiempo de curado, de preferencia, no excede aproximadamente 5 horas, no excede alrededor de 3 horas ni excede aproximadamente 2 horas. De preferencia, el tiempo de curado fluctúa entre aproximadamente 1 minuto y alrededor de 5 horas, entre aproximadamente 5 minutos y alrededor de 3 horas, entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 2 horas, o entre aproximadamente 15 minutos y alrededor de 1 hora. Cualquier combinación de las temperaturas de curado y los tiempos de curado según se divulga en la presente está dentro del alcance de la presente invención.

En ciertas modalidades, se somete la composición solo a la temperatura de curado hasta que el óxido de polietileno en la formulación haya alcanzado su temperatura de reblandecimiento y/o por lo menos se derrita parcialmente. En algunas de estas modalidades, el tiempo de curado puede ser inferior a aproximadamente 5 minutos, por ejemplo, el tiempo de curado puede variar de superior a 0 minutos a alrededor de 3 horas, de aproximadamente 1 minuto a alrededor de 2 horas o de aproximadamente 2 minutos a alrededor de 1 hora. Es posible el curado instantáneo escogiendo un dispositivo de curado que permita un calentamiento instantáneo del óxido de polietileno en la formulación a por lo menos su temperatura de reblandecimiento, de modo que el óxido de polietileno de peso molecular alto al menos se derrita parcialmente. Dichos dispositivos de curado son, por ejemplo, hornos microonda, dispositivos de ultrasonido, aparato de irradiación de luz como por ejemplo, aparato de irradiación UV, campos de ultra alta frecuencia (UHF) o cualquier otro aparato conocido por el especialista en la materia.

El tamaño de la formulación puede determinar el tiempo de curado requerido y la temperatura de curado para lograr la resistencia deseada contra manipulaciones indebidas.

En ciertas modalidades, la etapa de curado conduce a una disminución en la densidad de la formulación, de manera que la densidad de la formulación curada sea

inferior a la densidad de la formulación antes de la etapa de curado. De preferencia, la densidad de la formulación curada en comparación con la densidad de la formulación no curada disminuye en por lo menos aproximadamente un 0,5%. Con mayor preferencia, la densidad de la formulación curada en comparación con la densidad de la formulación no curada disminuye en al menos alrededor de un 0,7%, en por lo menos aproximadamente un 0,8%, en al menos alrededor de un 1,0%, en por lo menos aproximadamente un 2,0% o en al menos alrededor de un 2,5%.

En ciertas modalidades, se cura la forma de dosis de liberación controlada sólida a una temperatura de por lo menos el punto de reblandecimiento del óxido de polietileno durante al menos 1 minuto, por lo menos 5 minutos o al menos 15 minutos.

En otras modalidades, la forma de dosis de liberación controlada sólida se cura a una temperatura de por lo menos el punto de reblandecimiento del óxido de polietileno de aproximadamente 1 minuto a alrededor de 48 horas, de aproximadamente 5 minutos a alrededor de 24 horas, de aproximadamente 15 minutos a alrededor de 1 hora o aproximadamente 30 minutos.

Se puede curar la forma de dosis de liberación controlada sólida, por ejemplo, a una temperatura de por lo menos aproximadamente 60°C, de al menos alrededor de 65°C, de por lo menos aproximadamente 70°C, de al menos alrededor de 75°C o a una temperatura de aproximadamente 72°C.

En modalidades alternativas, se puede curar la forma de dosis de liberación controlada sólida a una temperatura de aproximadamente 60°C a alrededor de 90°C, de aproximadamente 62°C a alrededor de 72°C, de aproximadamente 65°C a alrededor de 85°C, de aproximadamente 70°C a alrededor de 80°C, de aproximadamente 75°C a alrededor de 80°C, de aproximadamente 70°C a alrededor de 75°C.

PROCEDIMIENTOS DE APLANAMIENTO

En ciertas modalidades, se pueden aplanar las formas de dosis de la presente invención sin comprometer sustancialmente la liberación controlada del activo o la integridad de la forma de dosis. Se describe el aplanamiento en términos del espesor del diámetro más pequeño de la configuración aplanada en comparación con el espesor de diámetro más pequeño de la configuración no aplanada. Se expresa esta comparación en % de espesor, en base a (i) el espesor del diámetro más pequeño de la configuración no aplanada cuando la configuración inicial no es esférica o (ii) el espesor del diámetro cuando la configuración inicial es esférica. Se puede medir el espesor usando un medidor de grosor (por ejemplo, un medidor digital de espesor o un calibrador digital). Se puede aplicar la fuerza de aplanamiento mediante cualquier método posible. Para propósitos de someter a prueba las formas de dosis de la presente invención, se puede usar una prensa de banco estilo Carver (a menos que se especifique algo diferente) para alcanzar

el aplanamiento o espesor reducido previsto. De acuerdo a ciertas modalidades de la invención, el aplanamiento no da como resultado la rotura de la forma de dosis en pedazos separados; no obstante, pueden producirse marcas y fracturas en los bordes.

En ciertas modalidades de la invención, se puede usar un martillo para aplanar una forma de dosis. En dicho proceso, los golpes de martillo se pueden aplicar manualmente desde una dirección sustancialmente normal respecto a la dimensión de espesor de la forma de dosis. Se describe el aplanamiento entonces de la misma forma que se divulgó con anterioridad.

En otras modalidades, se puede medir el aplanamiento en relación con las pruebas de resistencia a la rotura o dureza, según se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, 1990, Capítulo 89 "Oral Solid Dosage Forms" (Formas de dosis sólidas orales), páginas 1633 a 1665, usando el Aparato Schleuniger. En dicha modalidad, se presiona la forma de dosis entre un par de placas planas dispuestas en paralelo, de manera que la fuerza sea aplicada en forma sustancialmente normal respecto a la dimensión de espesor de la forma de dosis aplastando de esta manera la forma de dosis. Se puede describir el aplanamiento de la forma de dosis en términos de % de aplanamiento, en base al espesor de la dimensión que se está aplanando antes de realizar la prueba de resistencia a la rotura. Se define la resistencia a la rotura (o dureza) como la fuerza en la cual la forma de dosis sometida a prueba se rompe. Se considera que las formas de dosis que no se rompen, pero que se deforman debido a la fuerza aplicada, son resistentes a la rotura a esa fuerza determinada.

Otra prueba para cuantificar la resistencia de las formas de dosis es la prueba de indentación usando un Analizador de Textura, como por ejemplo, el Analizador de Textura TA-XT2 (Texture Technologies Corp., 18 Fairview Road, Scarsdale, NY 10583). En este método, se coloca una forma de dosis encima de un soporte inoxidable con una superficie levemente cóncava y dicha forma de dosis es penetrada por la sonda descendente del Analizador de Textura, como por ejemplo, una sonda de bola de acero inoxidable de 1/8 pulgadas de diámetro TA-8A. Antes de comenzar la medición, se alinea la forma de dosis directamente por debajo de la sonda, de manera que la sonda descendente penetre la tableta de manera pivotante, es decir, en el centro de la forma de dosis y de manera que la fuerza de la sonda descendente se aplique en forma sustancialmente perpendicular al diámetro y sustancialmente en línea con el espesor de la forma de dosis. En primer lugar, la sonda del Analizador de Textura empieza a moverse hacia la muestra de la forma de dosis a la velocidad previa a la prueba. Cuando la sonda entra en contacto con la superficie de la forma de dosis y se alcanza la fuerza de activación fijada, la sonda continúa su movimiento con la velocidad de prueba y penetra en la forma de dosis. Para cada profundidad de penetración o distancia de la sonda, se mide la fuerza correspondiente. Cuando la sonda ha alcanzado la profundidad de penetración máxima deseada, cambia de dirección y retrocede a la velocidad posterior a

la prueba, mientras se realizan otras mediciones. Se define la fuerza de fractura como la fuerza del primer máximo local que se alcanza en el diagrama de fuerza/distancia correspondiente y se calcula usando por ejemplo, el software de Analizador de Textura "Texture Expert Exceed, Version 2.64 English".

Para los propósitos de ciertas modalidades de la presente invención, el término "resistente a la rotura" se refiere a formas de dosis que pueden por lo menos ser aplanadas con una prensa de banco según se describió anteriormente sin romperse a un espesor no superior a aproximadamente un 60%, de preferencia, a un espesor no superior a alrededor de un 50%, con mayor preferencia, a un espesor no superior a aproximadamente un 40%, con mayor preferencia aún, a un espesor no superior a alrededor de un 30% y con la mayor preferencia, a un espesor no superior a aproximadamente un 20%, un espesor de un 10% o un espesor de un 5%.

En ciertas modalidades, la cantidad de agente activo (por ejemplo, analgésico opioide) liberado en 0,5 hora de una forma de dosis aplanada se desvía no más de aproximadamente 10 puntos porcentuales, 15 puntos porcentuales o 20 puntos porcentuales de la cantidad liberada en 0,5 hora de una forma de dosis no aplanada medida mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En modalidades alternativas, se puede aplanar la forma de dosis de liberación controlada sólida sin romperse, donde el espesor de la forma de dosis después del aplanamiento corresponde a no más de aproximadamente un 60% del espesor de la forma de dosis antes del aplanamiento, a no más de alrededor de un 50% del espesor de la forma de dosis antes del aplanamiento, a no más de aproximadamente un 40% del espesor de la forma de dosis antes del aplanamiento, a no más de alrededor de un 30% del espesor de la forma de dosis antes del aplanamiento o a no más de aproximadamente un 20% del espesor de la forma de dosis antes del aplanamiento.

Se describen los siguientes ejemplos para ayudar a entender la invención y no se debe interpretar que dichos ejemplos limitan en forma específica la invención descrita y las reivindicaciones en la presente. Se ha de considerar que tales variaciones de la invención, incluyendo la sustitución de todos los equivalentes ahora conocidos o posteriormente desarrollados, que debieran estar dentro del campo de los especialistas en la materia, y los cambios en las formulaciones o cambios menores en el diseño experimental, están dentro del alcance de la invención incorporados en la presente.

EJEMPLOS

Ahora se describirá la presente invención en forma más detallada con referencia a los ejemplos adjuntos. Sin embargo, se debiera entender que la siguiente

descripción es ilustrativa solamente y no se debiera tomar de manera alguna como una restricción de la invención.

EJEMPLO 1

Se preparó una tableta de 400 mg (Tableta A) que incluía 20 mg de bitartrato de hidrocodona usando un óxido de polietileno de peso molecular alto (PEO 303 - PS 7.000.000), según se especifica en la Tabla 1 que aparece a continuación.

Tabla 1 (Tableta A)

	Hidrocodona (mg)	Peso total	% de hidrocodona	Tamaño de estampación (mm)
Núcleo	16	200	8	7,94
Cubierta	4	200	2	10,32
Total	20	400	10	

Para preparar el núcleo, se equipó una prensa de tabletas Manesty Tipo F 3 de una sola estación con estampación ("tooling") lisa cóncava estándar, redonda, de 7,94 mm. Se pesó una alícuota en polvo de la mezcla del núcleo, según se especifica en la Tabla 1, hasta alcanzar el peso deseado de 200 mg, se cargó en el troquel y se comprimió para formar el núcleo de la Tableta A.

Para preparar la cubierta, se equipó la prensa de tabletas Manesty Tipo F 3 de una sola estación con estampación lisa cóncava estándar, redonda, de 10,32 mm. Se colocaron 100 mg de la mezcla para la cubierta, según se especifica en la Tabla 1, en el troquel. Se centró manualmente el núcleo de la tableta preparado según se especificó antes, en el troquel (encima del lecho de polvo), y se colocaron 100 mg adicionales de la mezcla para la cubierta encima de la tableta en el troquel. Se comprimieron los materiales manualmente haciendo girar la rueda de compresión para formar la Tableta A recubierta por compresión.

Se colocaron varias tabletas de la Tableta A recubiertas con compresión preparadas según se especificó anteriormente sobre una bandeja, que se colocó en un horno Hotpack modelo 435304 con una temperatura fija de 72°C durante 30 minutos para curar.

Luego se sometió a prueba la disolución de las tabletas de Tableta A curadas en un aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. Se muestran los resultados comparados con los resultados de las formulaciones de los Ejemplos 2 - 4 en la Figura 1.

EJEMPLO 2

Se preparó una tableta de 500 mg (Tableta B) que incluía 20 mg de bitartrato de hidrocodona usando un óxido de polietileno de peso molecular alto (PEO 303 - PS 7.000.000), según se especifica en la Tabla 2 que aparece a continuación.

Tabla 2 (Tableta B)

	Hidrocodona (mg)	Peso total	% de hidrocodona	Tamaño de estampación (mm)
Núcleo	16	300	5,3	8,73
Cubierta	4	200	2	11,11
Total	20	500	4	

Para preparar el núcleo, se equipó una prensa de tabletas Manesty Tipo F 3 de una sola estación con estampación lisa cóncava estándar, redonda, de 8,73 mm. Se pesó una alícuota en polvo de la mezcla del núcleo, según se especifica en la Tabla 2, hasta alcanzar el peso deseado de 300 mg, se cargó en el troquel y se comprimó para formar el núcleo de la Tableta B.

Para preparar la cubierta, se equipó la prensa de tabletas Manesty Tipo F 3 de una sola estación con estampación lisa cóncava estándar, redonda, de 11,11 mm. Se colocó la primera porción de la mezcla para la cubierta de 200 mg, según se especifica en la Tabla 2, en el troquel. Se centró manualmente el núcleo de la tableta preparado según se especificó antes, en el troquel (encima del lecho de polvo), y se colocó la porción restante de la mezcla para la cubierta de 200 mg encima de la tableta en el troquel. Luego se comprimieron los materiales manualmente haciendo girar la rueda de compresión para formar la Tableta B recubierta por compresión.

Se colocaron varias tabletas de la Tableta B recubiertas con compresión preparadas según se especificó anteriormente sobre una bandeja, que se colocó en un horno Hotpack modelo 435304 con una temperatura prevista de 72°C durante 30 minutos para curar.

Luego se sometió a prueba la disolución de las tabletas de Tableta B curadas en un aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. Se muestran los resultados comparados con los resultados de las formulaciones de los Ejemplos 1 y 3 - 4 en la Figura 1.

EJEMPLO 3

Se preparó una tableta de 500 mg (Tableta C) que incluía 20 mg de bitartrato de hidrocodona usando un óxido de polietileno de peso molecular alto (PEO 303 - PS 7.000.000), según se especifica en la Tabla 3 que aparece a continuación.

Tabla 3 (Tableta C)

	Hidrocodona (mg)	Peso total	% de hidrocodona	Tamaño de estampación (mm)
Núcleo	16	300	5,3	9,53
Cubierta	4	200	2	11,11
Total	20	500	4	

Para preparar el núcleo, se equipó una prensa de tabletas Manesty Tipo F 3 de una sola estación con estampación lisa cóncava estándar, redonda, de 9,53 mm. Se pesó una alícuota en polvo de la mezcla del núcleo, según se especifica en la Tabla 2, hasta alcanzar el peso deseado de 300 mg, se cargó en el troquel y se comprimió para formar el núcleo de la Tableta C.

Para preparar la cubierta, se equipó la prensa de tabletas Manesty Tipo F 3 de una sola estación con estampación lisa cóncava estándar, redonda, de 11,11 mm. Se colocó la primera porción de la mezcla para la cubierta de 200 mg, según se especifica en la Tabla 3, en el troquel. Se centró manualmente el núcleo de la tableta preparado según se especificó antes, en el troquel (encima del lecho de polvo), y se colocó la porción restante de la mezcla para la cubierta de 200 mg encima de la tableta en el troquel. Luego se comprimieron los materiales manualmente haciendo girar la rueda de compresión para formar la Tableta B recubierta por compresión.

Se colocaron varias tabletas de la Tableta B recubiertas con compresión preparadas según se especificó anteriormente sobre una bandeja, que se colocó en un horno Hotpack modelo 435304 con una temperatura prevista de 72°C durante 30 minutos para curar.

Luego se sometió a prueba la disolución de las tabletas de Tableta C curadas en un aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. Se muestran los resultados comparados con los resultados de las formulaciones de los Ejemplos 1 y 2 - 4 en la Figura 1.

EJEMPLO 4

Se preparó una tableta de 475 mg (Tableta D) que incluía 20 mg de bitartrato de hidrocodona usando un óxido de polietileno de peso molecular alto (PEO 303 - PS 7.000.000), según se especifica en la Tabla 4 que aparece a continuación.

Tabla 4 (Tableta D)

	Hidrocodona (mg)	Peso total	% de hidrocodona	Tamaño de estampación (mm)
--	---------------------	------------	------------------------	----------------------------------

Núcleo	14	175	8	7,94
Cubierta	6	300	2	11,11
Total	20	475	4,2	

Para preparar el núcleo, se equipó una prensa de tabletas Manesty Tipo F 3 de una sola estación con estampación lisa cóncava estándar, redonda, de 7,94 mm. Se pesó una alícuota en polvo de la mezcla del núcleo, según se especifica en la Tabla 4, hasta alcanzar el peso deseado de 175 mg, se cargó en el troquel y se comprimió para formar el núcleo de la Tableta D.

Para preparar la cubierta, se equipó la prensa de tabletas Manesty Tipo F 3 de una sola estación con estampación lisa cóncava estándar, redonda, de 11,11 mm. Se colocó una primera porción de la mezcla para la cubierta de 300 mg, según se especifica en la Tabla 4, en el troquel. Se centró manualmente el núcleo de la tableta preparado según se especificó antes, en el troquel (encima del lecho de polvo), y se colocó la porción restante de la mezcla para la cubierta de 300 mg encima de la tableta en el troquel. Luego se comprimieron los materiales manualmente haciendo girar la rueda de compresión para formar la Tableta D recubierta por compresión.

Se colocaron varias tabletas de la Tableta D recubiertas con compresión preparadas según se especificó anteriormente sobre una bandeja, que se colocó en un horno Hotpack modelo 435304 con una temperatura prevista de 72°C durante 30 minutos para curar.

Luego se sometió a prueba la disolución de las tabletas de Tableta D curadas en un aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. Se muestran los resultados comparados con los resultados de las formulaciones de los Ejemplos 1 - 3 en la Figura 1.

EJEMPLO 5

Se preparó una tableta de 500 mg (Tableta E) que incluía 120 mg de hidrocodona usando un óxido de polietileno de peso molecular bajo (PEO 205 - PS 600.000) para el núcleo y usando un óxido de polietileno de peso molecular alto (PEO 303 - PM 7.000.000) para la cubierta, según se especifica en la Tabla 5 que aparece a continuación.

Tabla 5 (Tableta E)

	Hidrocodona (mg)	Peso total	% de hidrocodona	Tamaño de estampación (mm)
Núcleo	96	300	32	8,73
Cubierta	24	200	12	11,11

Total	120	500	24
-------	-----	-----	----

Para preparar el núcleo, se equipó una prensa de tabletas Manesty Tipo F 3 de una sola estación con estampación lisa cóncava estándar, redonda, de 8,73 mm. Se pesó una alícuota en polvo de la mezcla del núcleo, según se especifica en la Tabla 5, hasta alcanzar el peso deseado de 300 mg, se cargó en el troquel y se comprimió para formar el núcleo de la Tableta E.

Para preparar la cubierta, se equipó la prensa de tabletas Manesty Tipo F 3 de una sola estación con estampación lisa cóncava estándar, redonda, de 11,11 mm. Se colocó una primera porción de la mezcla para la cubierta de 200 mg, según se especifica en la Tabla 5, en el troquel. Se centró manualmente el núcleo de la tableta preparado según se especificó antes, en el troquel (encima del lecho de polvo), y se colocó la porción restante de la mezcla para la cubierta de 200 mg encima de la tableta en el troquel. Luego se comprimieron los materiales manualmente haciendo girar la rueda de compresión para formar la Tableta E recubierta por compresión.

Se colocaron varias tabletas de la Tableta E recubiertas por compresión preparadas según se especificó anteriormente sobre una bandeja, que se colocó en un horno Hotpack modelo 435304 con una temperatura prevista de 72°C durante 30 minutos para curar.

Luego se sometió a prueba la disolución de las tabletas de Tableta E curadas en un aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. Se muestran los resultados comparados con los resultados de las formulaciones de los Ejemplos 2 y 6 en la Figura 2.

EJEMPLO 6

Se preparó una tableta de 500 mg (Tableta F) que incluía 120 mg de hidrocodona usando un óxido de polietileno de peso molecular alto (PEO 303 - PM 7.000.000), según se especifica en la Tabla 6 que aparece a continuación.

Tabla 6 (Tableta F)

	Hidrocodona (mg)	Peso total	% de hidrocodona	Tamaño de estampación (mm)
Núcleo	96	300	32	8,73
Cubierta	24	200	12	11,11
Total	120	500	24	

Para preparar el núcleo, se equipó una prensa de tabletas Manesty Tipo F 3 de una sola estación con estampación lisa cóncava estándar, redonda, de 8,73 mm. Se

pesó una alícuota en polvo de la mezcla del núcleo, según se especifica en la Tabla 6, hasta alcanzar el peso deseado de 300 mg, se cargó en el troquel y se comprimió para formar el núcleo de la Tableta F.

Para preparar la cubierta, se equipó la prensa de tabletas Manesty Tipo F 3 de una sola estación con estampación lisa cóncava estándar, redonda, de 11,11 mm. Se colocó una primera porción de la mezcla para la cubierta de 200 mg, según se especifica en la Tabla 6, en el troquel. Se centró manualmente el núcleo de la tableta preparado según se especificó antes, en el troquel (encima del lecho de polvo), y se colocó la porción restante de la mezcla para la cubierta de 200 mg encima de la tableta en el troquel. Luego se comprimieron los materiales manualmente haciendo girar la rueda de compresión para formar la Tableta F recubierta por compresión.

Se colocaron varias tabletas de la Tableta F recubiertas por compresión preparadas según se especificó anteriormente sobre una bandeja, que se colocó en un horno Hotpack modelo 435304 con una temperatura prevista de 72°C durante 30 minutos para curar.

Luego se sometió a prueba la disolución de las tabletas de Tableta F curadas en un aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. Se muestran los resultados comparados con los resultados de las formulaciones de los Ejemplos 5 y 6 en la Figura 2.

EJEMPLOS 7 - 12

Se prepararon seis tabletas recubiertas por compresión diferentes (designadas como Tablet G-L) que contenían un total de ya sea 20 mg de bitartrato de hidrocodona (Tabletas G, H e I) o 120 mg de bitartrato de hidrocodona (Tabletas J, K y L) de acuerdo a la Tabla 7 (20 mg) o la Tabla 8 (120 mg) que se presentan a continuación.

Tabla 7 (Tabletas G, H, I)

20 mg	Formulación G	Formulación H	Formulación I
Componente	mg/tableta	mg/tableta	mg/tableta
<i>Núcleo</i>			
Bitartrato de hidrocodona	16	16	16
Celulosa microcristalina, Avicel PH 101	1,09	1,09	1,09
Hidroxipropil celulosa, Klucel EXF	1,09	1,09	1,09
PEO (PM = 600.000) POLYOX WSR 205	280,32	280,32	280,32
Estearato de magnesio	1,5	1,5	1,5
Subtotal	300	300	300
<i>Recubrimiento en seco</i>			

Bitartrato de hidrocodona	4	4	4
Celulosa microcristalina, Avicel PH 101	0,27	0,27	0,27
Hidroxipropil celulosa, Klucel EXF	0,27	0,27	0,27
PEO (PM = 7.000.000) POLYOX WSR			
303 FP	393,26	293,81	194,36
Estearato de magnesio	2	1,5	1
Laca de aluminio D&C Amarilla N° 10	0,2	0,15	0,1
Subtotal	400	300	200
<i>Recubrimiento cosmetic</i>			
Opadry Blanco Y-5-18024-A	28	24	20
Total	728	624	520

Tabla 8 (Tabletas J, K, L)

120 mg	Formulación J	Formulación K	Formulación L
Componente	mg/tableta	mg/tableta	mg/tableta
<i>Núcleo</i>			
Bitartrato de hidrocodona	96	96	96
Celulosa microcristalina, Avicel PH 101	6,54	6,54	6,54
Hidroxipropil celulosa, Klucel EXF	6,54	6,54	6,54
PEO (PM = 600.000) POLYOX WSR			
205	189,42	189,42	189,42
Estearato de magnesio	1,5	1,5	1,5
Subtotal	300	300	300
<i>Recubrimiento en seco</i>			
Bitartrato de hidrocodona	24	24	24
Celulosa microcristalina, Avicel PH 101	1,64	1,64	1,64
Hidroxipropil celulosa, Klucel EXF	1,64	1,64	1,64
PEO (PM = 7.000.000) POLYOX WSR			
303 FP	370,52	271,07	171,62
Estearato de magnesio	2	1,5	1
Laca de aluminio D&C Roja N° 30	0,2	0,15	0,1
Subtotal	400	300	200
<i>Recubrimiento cosmetic</i>			
Opadry Blanco Y-S-1-14518A	28	24	20
Total	728	624	520

Se cargó un granulador de alta velocidad (Collette 75 L) con el bitartrato de hidrocodona, la celulosa microcristalina y la hidroxipropilcelulosa. Se agregó agua a la mezcla (por

ejemplo, 8% - 15%) con el propulsor y picador encendidos. Se pasó la granulación en húmedo a través del tamiz grueso de un dispositivo de molienda Quadro Comil. Se secó la granulación en húmedo en un secador de lecho fluidizado Vector VFC-3. Se pasó la granulación seca por el tamiz fino del dispositivo de molienda Quadro Comil.

Se cargó un mezclador 16 Q "V" con el PEO POLYOX WSR 205 y la granulación molida, y se mezcló durante 5 minutos. Se agregó estearato de magnesio tamizado a la mezcla y se mezcló por 1 minuto para preparar la mezcla para el núcleo.

Se cargó un mezclador 16 Q "V" con el PEO POLYOX WSR 303, la laca de aluminio D&C Roja N° 30, y la granulación molida, y se mezcló durante 5 minutos. Se agregó estearato de magnesio tamizado a la mezcla y se mezcló por 1 minuto para preparar la mezcla para la cubierta.

Se comprimieron la mezcla para el núcleo y la mezcla seca para la cubierta en tabletas recubiertas en seco en una prensa DryCota. Se cargó la mezcla del núcleo en un picador del lado uno y se ajustó el peso del núcleo al peso previsto de 300 mg. Luego se cargó la mezcla seca para la cubierta en el picador del lado dos y se ajustó el peso de la tableta total al peso previsto. Después del ajuste del peso, se inició la corrida de compresión y se hizo funcionar la prensa a, por ejemplo, 6 rpm.

Se pesaron aproximadamente 10 kg de las tabletas recubiertas por compresión y se recubrieron mediante pulverización con la suspensión de recubrimiento Opadry hasta obtener un peso previsto de aproximadamente un 1,0% (en peso) en un dispositivo de recubrimiento en bombo ("pan-coater") Compu-Lab de 24 pulgadas perforado. Se realizó el recubrimiento mediante pulverización de la siguiente manera: Se temperó el lecho de tabletas fijando la temperatura del aire de entrada en 55°C. Una vez que la temperatura de escape alcanzó los 39°C, el recubrimiento de película empezó a una velocidad de bombo de recubrimiento de 12 rpm y una velocidad de pulverización de aproximadamente 44 mL/min. Se continuó el recubrimiento de película hasta obtener un aumento de peso previsto de un 1% (este fue un recubrimiento parcial antes del curado en la etapa x, porque el recubrimiento final del aumento de peso de un 4% en la etapa xii se volvería pegajoso durante el curado).

Se curaron las tabletas recubiertas parcialmente en el dispositivo de recubrimiento en bombo perforado. Se fijó la temperatura de entrada a 85°C a una velocidad del bombo de recubrimiento de alrededor de 10 rpm. Se curaron las tabletas a una temperatura de escape de 72°C por aproximadamente 30 minutos.

Después del curado, se enfriaron las tabletas en el bombo giratorio fijando la temperatura de entrada a 22°C. Se continuó enfriando hasta que la temperatura de escape fue inferior a 28°C.

Luego se recubrieron las tabletas curadas mediante pulverización con una suspensión de recubrimiento adicional para lograr un aumento de peso final previsto de 4,0% (en peso, incluido el recubrimiento previo de un 1%) en el dispositivo de recubrimiento en bombo

perforado a una velocidad de bombo de recubrimiento de 12 rpm y una velocidad de pulverización de alrededor de 44 mL/min.

Se transfirieron las tabletas recubiertas con película al interior de un tambor revestido con polietileno impermeabilizado.

Los resultados de disolución (% de activo liberado en el tiempo) para estas tabletas de 20 mg y 120 mg recubiertas por compresión se presentan en la Figura 3 y las Tablas 9 y 10 que se presentan a continuación.

Tabla 9

Tiempo de disolución (h)	20 mg % de activo liberado lento (G)	20 mg % de activo liberado medio (H)	20 mg % de activo liberado rápido (I)
1	5	6	8
2	8	10	14
4	14	19	28
8	33	43	55
12	56	66	81
18	81	91	106
24	99	102	107

Tabla 10

Tiempo de disolución (h)	20 mg % de activo liberado lento (G)	20 mg % de activo liberado medio (H)	20 mg % de activo liberado rápido (I)
1	5	6	8
2	8	10	15
4	14	20	29
8	35	47	57
12	59	72	82
18	86	100	98
24	102	103	100

Según lo indicado por la disolución de los ejemplos anteriores, los factores que influyen en la disolución del agente activo de las formas de dosis son la relación de peso entre el núcleo y la cubierta y el peso de la tableta. Además, los datos de disolución

presentados anteriormente demuestran que las formulaciones de la presente invención presentan una liberación de sustancialmente orden cero según se divulga en la presente.

EJEMPLO 13

Se realizó un estudio cruzado abierto aleatorizado en sujetos de sexo masculino y femenino sanos con las formulaciones de hidrocodona (HYD) de los Ejemplos 7 – 12. El estudio estuvo compuesto por iteraciones (un proceso de repetición del diseño del estudio cada vez con un grupo único de sujetos que se someten a una serie de tratamientos determinados). Se efectuaron las siguientes iteraciones:

Iteración 1:

N = 36

Cruzado de tres periodos, de tres tratamientos, de dosis única, aleatorizado.

- 20 mg de HYD, tableta de liberación lenta, en ayunas (Tableta G)
- 20 mg de HYD, tableta de liberación media, en ayunas (Tableta H)
- 20 mg de HYD, tableta de liberación rápida, en ayunas (Tableta I)

Iteración 2:

N = 36

Cruzado de tres periodos, de tres tratamientos, de dosis única, aleatorizado.

- 220 mg de HYD, tableta de liberación lenta, en ayunas (Tableta J)
- 120 mg de HYD, tableta de liberación media, en ayunas (Tableta K)
- 120 mg de HYD, tableta de liberación rápida, en ayunas (Tableta L)

Iteración 3:

N = 16

Cruzado de dos periodos, de dos tratamientos, de dosis única, aleatorizado.

- 120 mg de HYD, tableta de liberación lenta, en ayunas (Tableta J)
- 120 mg de HYD, tableta de liberación lenta, con alimentos (Tableta J)

Cada una de las formulaciones se administró oralmente con 8 onzas (240 mL) de agua como una dosis única en ayunas o con alimentos, como se indica.

Puesto que este estudio se llevó a cabo en sujetos humanos saludables, el antagonista opioide clorhidrato de naltrexona se administró para minimizar eventos adversos relacionados con opioides.

Procedimientos de detección

Se realizaron los siguientes procedimientos de detección para todos los sujetos potenciales en una visita con dicho fin efectuada 28 días antes de la administración de la primera dosis:

- Consentimiento informado.

- Consentimiento informado para toma de muestras fármaco-genómicas opcional.
- Consentimiento informado para toma de muestras de cabello opcional.
- Peso, altura, índice de masa corporal (IMC), y datos demográficos.
- Evaluación de criterios de inclusión/exclusión.
- Historial médico y de medicación, incluyendo medicación concomitante.
- Signos vitales (presión sanguínea sistólica/diastólica, frecuencia del pulso, ritmo respiratorio, temperatura oral) después de estar sentados durante aproximadamente 5 minutos y SpO₂.
- Signos vitales adicionales (presión sanguínea sistólica/diastólica y frecuencia del pulso) después de estar de pie durante aproximadamente 2 minutos.
- Se realizó una Encuesta HDYF? (*How do you feel?*: ¿Cómo se siente?) simultáneamente con la medición de los signos vitales.
- Examen físico rutinario.
- Evaluaciones clínicas de laboratorio después de por lo menos una ayuna de 4 horas (incluyendo análisis de bioquímica, hematología y orina).
- ECG de 12 derivaciones: El intervalo QTcF no excedió los 450 ms.
- Detección de hepatitis (incluyendo antígeno de superficie de la hepatitis B [HBSAg], anticuerpo de la hepatitis C [anti-VHC]).
- Detección de alcohol, cotinina y fármacos adictivos seleccionados.
- Prueba de embarazo en suero, sólo en mujeres; hormona folículo estimulante en suero (FSH), sólo en mujeres post-menopáusicas.
- Prueba de embarazo en suero (sólo en mujeres).
- Prueba de hormona folículo estimulante en suero (FSH) (sólo en mujeres post-menopáusicas).

Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio a sujetos que cumplían con los siguientes criterios.

- Consentimiento informado por escrito.
- Hombres y mujeres entre 18 y 50 años, inclusive.
- Peso corporal entre 50 y 100 kg (entre 110 y 220 libras) y un IMC de 18 a 34 (kg/m²), inclusive.
- Saludables y sin hallazgos anormales significativos, según lo determinado por su historial médico, examen físico, signos vitales y ECG.
- Mujeres con posibilidad de embarazo deben estar usando un método anticonceptivo adecuado y confiable (es decir, barrera con espuma o

jalea espermicida adicional, dispositivo intrauterino, anticonceptivo hormonal). Mujeres post-menopáusicas deben tener cumplido 1 año o más en dicha condición y tener FSH en suero elevada.

- Dispuestos a ingerir la comida provista durante el estudio.
- Evitarán ejercicios extenuantes durante la totalidad del estudio. Los sujetos no comenzarán un nuevo programa de ejercicios ni participarán en esfuerzos físicos inusualmente extenuantes.

Criterios de exclusión

Los siguientes criterios excluyeron a sujetos potenciales del estudio.

- Mujeres embarazadas (prueba positiva de beta gonadotropina coriónica humana) o en período de lactancia.
- Historial actual o reciente (dentro de 5 años) de drogadicción o alcoholismo.
- Historial o condiciones actuales que puedan interferir con la absorción del fármaco, su distribución, metabolismo o excreción.
- Uso de un medicamento con contenido opioide durante los últimos 30 días antes de la dosis inicial en este estudio.
- Historial de sensibilidad conocida a hidrocodona, naltrexona o compuestos relacionados.
- Historial de náuseas o emesis frecuentes independientemente de su etiología.
- Historial de crisis epilépticas o traumas a la cabeza con secuelas.
- Participación en un estudio clínico de fármacos durante los 30 días previos a la dosis inicial del fármaco evaluado en este estudio.
- Alguna enfermedad significativa durante los 30 días previos a la dosis inicial del fármaco evaluado en este estudio.
- Uso de algún medicamento incluyendo terapia con hormonas tiroideas (se permite la anticoncepción hormonal y terapia de reemplazo hormonal en forma de estrógeno con o sin progestina), vitaminas, suplementos herbales y/o minerales durante los 7 días previos a la dosis inicial del fármaco en estudio.
- Historial personal o familiar de intervalo QT prolongado o trastornos del ritmo cardíaco.
- Condiciones cardíacas anormales, incluyendo las siguientes:
 - Intervalo QTc ≥ 450 ms (calculado usando la corrección de Fridericia) en la detección
 - Intervalo QTc ≥ 480 ms (calculado usando la corrección de Fridericia) durante el período de tratamiento.

- Rechazo a abstenerse de ingerir comida 10 horas antes o 4 horas después de la administración del fármaco y rechazo a abstenerse de ingerir por completo bebidas que contengan cafeína o xantina durante cada confinamiento.
- Rechazo a abstenerse de consumir bebidas alcohólicas 48 horas antes de la administración inicial del fármaco en estudio (día 1) y hasta el término de la visita de estudio.
- Sangre o productos sanguíneos donados dentro de los 30 días previos a la administración inicial del fármaco en estudio o hasta el término de la visita de estudio, salvo que este protocolo los requiera.
- Historial de tabaquismo o uso de productos nicotínicos dentro de los 45 días de la administración inicial del fármaco en estudio o una prueba positiva de cotinina en orina.
- Resultados positivos de detección de fármacos en la orina o de alcohol.
- Resultados positivos de HBsAg, anti-VHC.
- Prueba de desafío con clorhidrato de naloxona positiva.
- Presencia de Síndrome de Gilbert y anomalías hepático-biliares conocidas.
- El investigador determina que el sujeto no es adecuado por motivos no explicitados en los criterios de exclusión.

Se distribuyeron al azar los sujetos que cumplían con todos los criterios de inclusión y que no fueron excluidos por ningún criterio de exclusión.

A cada sujeto se le asignó un número único de sujeto en la detección. La asignación de números de sujeto se hizo en orden ascendente y no se omitieron números. Los números de sujeto se usaron en toda la documentación del estudio.

PROCEDIMIENTOS DE REGISTRO

Sólo en el Día -1 del Período 1 los sujetos fueron admitidos en la unidad de estudio y recibieron una prueba de desafío con clorhidrato de naloxona. Los resultados de la prueba tenían que ser negativos para que los sujetos continuasen en el estudio. Se midieron los signos vitales y SPO₂ antes y después del clorhidrato de naloxona.

También se realizaron los siguientes procedimientos para todos los sujetos en el Registro para cada período:

- Verificación de criterios de inclusión y exclusión, incluyendo verificación de disposición para cumplir con los criterios de restricción de cafeína y xantina.
- Signos vitales (después de estar sentados durante aproximadamente 5 minutos) y SpO₂.

- Se realizó una Encuesta HDYF? (*How do you feel?*: ¿Cómo se siente?) simultáneamente con la medición de los signos vitales.
- Evaluaciones clínicas de laboratorio (sólo en día -1, período 1) incluyendo análisis de bioquímica (ayuna durante por lo menos 4 horas), hematología y orina, se recolectaron después de la medición de los signos vitales y SpO₂.
- Detección de alcohol (mediante una prueba aliento, orina o alcohol en la sangre), cotinina y fármacos adictivos seleccionados (mediante pruebas de orina).
- Prueba de embarazo en orina (para todas las mujeres).
- Monitoreo y registro de medicamentos concomitantes.
- Monitoreo y registro de acontecimientos adversos.

Para que los sujetos continuaran su participación en el estudio, los resultados de la detección de drogas (incluyendo alcohol y cotinina) tenían que estar disponibles y ser negativos antes de administrar la dosis. Adicionalmente, se verificó el cumplimiento continuo con medicamentos concomitantes y otras restricciones en el Registro y a lo largo del estudio en la documentación apropiada.

PROCEDIMIENTOS DURANTE EL PERÍODO DE TRATAMIENTO

Se predeterminaron los tratamientos que debían estudiarse para cada Iteración. Dentro de una Iteración, a medida que se disponen de datos, se abandonaron tratamientos entre grupos. Los tratamientos abandonados fueron reemplazados por repeticiones de tratamientos restantes.

- Antes de la primera dosis en el período 1, los sujetos de distribuyeron al azar para una secuencia de tratamiento.
 - Los sujetos recibieron tabletas de hidroclicloruro de naltrexona (50 mg) con 240 mL de agua a -12 horas antes de administrar la dosis del fármaco en estudio.
 - A los sujetos se les administró el fármaco en estudio con 240 mL de agua después de un período de ayuna de 10 horas durante la noche. Los sujetos se mantuvieron en ayunas durante 4 horas después de la administración de la dosis siguiente,
- Los sujetos estaban de pie o sentados erguidos al recibir su dosis del fármaco en estudio.
 - No se requirió establecer ayunas para los días de estudio sin administración de dosis.

- Los sujetos recibieron tabletas de 50 mg de clorhidrato de naltrexona con 240 mL de agua a -12, 0, 12, 24 y 36 horas con respecto a cada dosis administrada del fármaco en estudio.
- En el caso de los sujetos que recibieron dosis de 60 mg o más de hidrocodona, se monitoreó continuamente SpO₂ desde antes de la administración de la dosis hasta 24 horas después de la dosis.
- Se obtuvieron los signos vitales (después de estar sentados durante aproximadamente 5 minutos) y SpO₂ antes de la dosis y a 1, 2,5, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 y 72 horas después de la dosis para cada período.
- Se realizó una Encuesta HDYF? (*How do you feel?*: ¿Cómo se siente?) simultáneamente con la medición de los signos vitales.
- Se realizaron ECG de 12 derivaciones para cada sujeto antes de la dosis y aproximadamente 12, 24 y 48 horas después de la dosis.
- Se obtuvieron muestras de sangre para determinar las concentraciones de hidrocodona en el plasma para cada sujeto antes de la dosis y 0,5, 1, 2,5, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 24, 36, 48 y 72 horas después de la dosis para cada período.
- Los sujetos se confinaron desde el registro en la unidad el día anterior a la administración de la dosis hasta que se completó el tiempo de sus procedimientos de 72 horas.
- Durante el estudio, se registraron acontecimientos adversos y medicamentos concomitantes.

Adicionalmente, se informó a los sujetos la importancia de notificar algún episodio o todos los episodios de emesis al personal del estudio inmediatamente y que esta información es fundamental para llevar a cabo el ensayo y obtener resultados adecuadamente. Se les informó que no serían penalizados de manera alguna debido a casos de emesis. El personal del estudio fue instruido para documentar detalladamente cualquier caso de emesis o todos los casos de emesis.

PROCEDIMIENTOS DE TÉRMINO DEL ESTUDIO

Los siguientes procedimientos se llevaron a cabo en el lugar del estudio para todos los sujetos al terminar el estudio, 7 a 10 días después de recibir su última dosis del fármaco en estudio o al interrumpir tempranamente el estudio.

- Evaluación de medicamentos concomitantes.
- Signos vitales (después de estar sentados durante aproximadamente 5 minutos) y SpO₂.
- Se realizó una Encuesta HDYF? (*How do you feel?*: ¿Cómo se siente?) simultáneamente con la medición de los signos vitales.

- Examen físico.
- ECG de 12 derivaciones.
- Evaluaciones clínicas de laboratorio (incluyendo análisis de bioquímica [ayuna de por lo menos 4 horas], hematología y orina).
- Evaluaciones de acontecimientos adversos.
- Prueba de embarazo en suero (sólo para mujeres).

En las Figuras 4 - 6 y en la Tabla 13 que aparecen a continuación se muestra el borrador de los resultados.

Tabla 13: Resumen del borrador de los parámetros farmacocinéticos de la hidrocodona plasmática

Parámetro	Estadística	Iteración 1: 20 mg de HYD			Iteración 2: 120 mg de HYD			Iteración 3: 120 mg de HYD	
		Lenta	Media	Rápida	Lenta	Media	Rápida	Lenta	Lenta
		(G)	(H)	(I)	(J)	(K)	a (L)	(J)	(J)
		en ayunas	en ayunas	en ayunas	en ayunas	en ayunas	en ayunas	en ayunas	con alimento
(Unidad)		(N=36)	(N=36)	(N=36)	(N=36)	(N=36)	(N=36)	(N=16)	(N=16)
AUCt (ng*h/mL)	MEDIA	302	323	330	2028	2074	2048	1814	2025
	SD	138	101	90	439	440	514	545	420
	MIN	43	95	78	1315	1043	430	319	1135
	MAX	619	557	499	2911	2869	2917	2586	2716
AUCinf (ng*h/mL)	Media	312	326	329	2037	2083	2055	1933	2032
	SD	142	102	90	442	443	516	374	420
	Min	44	97	83	1320	1046	430	1427	1136
	Max	623	564	507	2935	2908	2924	2594	2717
Cmax (ng/mL)	Media	15,0	17,4	20,9	119	138	142	104	166
	SD	6,4	5,8	7,2	35,8	35,3	39,3	36,7	34,2
	Min	4,3	7,5	7,7	55,2	76,7	35,6	22,4	96,2
	Max	30,7	31,3	39,0	227	241	239	162	240
Tmax (h)	Media	15,2	13,7	11,4	15,4	12,7	10,7	14,4	12,0
	SD	4,7	2,6	3,5	2,9	1,7	2,0	3,8	1,0
	Min	5	8	6	10	10	6	6	10
	Median								
	a	14	14	12	14	12	10	14	12
	Max	24	18	24	24	18	14	24	14
T1/2 (h)	Media	8,3	7,6	9,0	7,1	7,6	7,1	7,7	7,8
	SD	3,1	2,9	4,9	2,4	3,3	2,5	2,4	4,6
	Min	4,1	4,5	4,4	4,5	4,2	4,1	4,0	3,8
	Max	15,3	17,3	25,2	16,0	17,9	13,4	12,4	21,4

Tlag (h)	Media	0,15	0,11	0,13	0,06	0,03	0,01	0,03	0,06
	SD	0,23	0,21	0,22	0,16	0,12	0,09	0,13	0,17
	Min	0	0	0	0	0	0	0	0
	Max	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
C24/Cma									
x	Media	0,57	0,45	0,30	0,52	0,32	0,23	N/A	N/A
	SD	0,28	0,20	0,18	0,21	0,15	0,10	N/A	N/A
	Min	0,03	0,10	0,06	0,17	0,11	0,07	N/A	N/A
	Max	1,00	0,84	1,00	1,00	0,74	0,48	N/A	N/A

EJEMPLOS 14 - 20

Se prepararon siete diferentes tabletas recubiertas por compresión (denominadas Tablet M-S) con un contenido total de 20, 30, 40, 60, 80, 100 o 120 mg de bitartrato de hidrocodona, respectivamente, según las Tablas 14 (Tabletas M, N, O, P) y 15 (Tabletas Q, R, S) presentadas a continuación.

Tabla 14 (Tabletas M, N, O, P)

	Formulación	Formulación	Formulación	Formulación
	M	N	O	P
	(20 mg)	(30 mg)	(40 mg)	(60 mg)
Componente	mg/tableta	mg/tableta	mg/tableta	mg/tableta
Núcleo				
Bitartrato de				
hidrocodona	16,000	24,000	32,000	48,000
Celulosa				
microcristalina,				
Avicel PH 101	1,091	1,636	2,182	3,273
Hidroxipropil				
celulosa, Klucel EXF	1,091	1,636	2,182	3,273
Agua purificada				
PEO (PM=600.000)				
POLYOX WSR 205				
FP	279,918	270,827	261,736	243,555
Estearato de				
magnesio	1,500	1,500	1,500	1,500
Laca de aluminio				

FD&C amarilla				
No. 6	0,400	0,400	0,400	0,400
Subtotal	300	300	300	300
Recubimiento en seco				
Bitartrato de				
hidrocodona	4,000	6,000	8,000	12,000
Celulosa microcristalina,				
Avicel PH 101	0,273	0,409	0,545	0,818
Hidroxipropil celulosa, Klucel EXF	0,273	0,409	0,545	0,818
Agua purificada				
PEO				
(PM=7.000.000)				
POLYOX WSR 303				
FP	393,455	391,182	388,909	384,364
Estearato de				
magnesio	2,000	2,000	2,000	2,000
Subtotal	400	400	400	400
Recubrimiento cosmético				
Opadry claro				
85F19250	14	14	14	14
Opadry verde				
85F110049	21			
Opadry amarillo				
85F120034		21		
Opadry gris				
85F175009			21	
Opadry beige				
85F170015				21
Opadry rosado				
85F140044				
Opadry azul				
85F105039				
Opadry blanco				
85F18422				
Total	735	735	735	735

Tabla 15 (Tabletas Q, R, S)

	Formulación Q (80 mg)	Formulación R (100 mg)	Formulación S (120 mg)
Componente	mg/tableta	mg/tableta	mg/tableta
Núcleo			
Bitartrato de hidrocodona	64,000	80,000	96,000
Celulosa microcristalina, Avicel PH 101	4,364	5,455	6,545
Hidroxipropil celulosa, Klucel EXF	4,364	5,455	6,545
Agua purificada			
PEO (PM=600,000) POLYOX WSR 205 FP	225,373	207,191	189,009
Estearato de magnesio	1,500	1,500	1,500
Laca de aluminio FD&C amarilla No. 6	0,400	0,400	0,400
Subtotal	300	300	300
Recubrimiento en seco			
Bitartrato de hidrocodona	16,000	20,000	24,000
Celulosa microcristalina, Avicel PH 101	1,091	1,364	1,636
Hidroxipropil celulosa, Klucel EXF	1,091	1,364	1,636
Agua purificada			
PEO (PM=7.000.000) POLYOX WSR 303 FP	379,818	375,273	370,727
Estearato de magnesio	2,000	2,000	2,000
Subtotal	400	400	400
Recubrimiento cosmético			
Opadry claro 85F19250	14	14	14
Opadry verde 85F110049			
Opadry amarillo 85F120034			
Opadry gris 85F175009			
Opadry beige 85F170015			
Opadry rosado 85F140044	21		
Opadry azul 85F105039		21	
Opadry blanco 85F18422			21
Total	735	735	735

Se cargó un mezclador de alta velocidad con el bitartrato de hidrocodona, la celulosa microcristalina y la hidroxipropilcelulosa.

La mezcla seca se mezcló durante un (1) minuto a velocidad baja y picador encendido. Se añadió agua a la mezcla hasta agregar la cantidad deseada de agua, produciendo una granulación en húmedo.

A continuación, la granulación en húmedo se pasó a través de un molino cribador para desaglomerarse y se transfirió a un secador de lecho fluidizado para secarse.

Posteriormente, la mezcla seca se pasó a través de un filtro de malla fina hasta lograr el rango de tamaño de partícula deseado ($< 1,0\%$).

La granulación tamizada secada se pasó luego a través de un molino cribador y se recolectó la granulación activa en contenedores de acero inoxidable. Se cargó una mezcladora con tambor en V con aproximadamente la mitad del óxido de polietileno (POLYOX WSR-205); la cantidad adecuada de granulación activa (ajustada para el ensayo); la laca de aluminio; y el óxido de polietileno restante (POLYOX WSR-205), y la mezcla se mezcló por 10 minutos.

A continuación, la mezcladora con tambor en V se cargó con el estearato de magnesio; se mezcló por 2 minutos y se descargó en tambores de acero inoxidable.

El lado izquierdo de la prensa se ajustó con una herramienta de 8,75 mm redonda, cóncava y hueca, y el lado derecho de la prensa con una herramienta de 12 mm redonda, cóncava, hueca y con borde biselado.

Luego se cargó la mezcla del núcleo (coloreada) en la tolva del lado izquierdo (sistema de alimentación por gravedad) para iniciar la compresión del núcleo.

Se ajustó el peso del núcleo al peso deseado (300 mg, $\pm 5\%$).

La mezcla de recubrimiento seco (de blanco a blancuzco) se cargó en la tolva del lado derecho (sistema de alimentación por gravedad) para iniciar la compresión de la tableta.

El relleno de recubrimiento seco inicial y el relleno de recubrimiento seco posterior se ajustaron después de situar el núcleo en el peso total deseado de la tableta de 700 mg (300 mg de núcleo + 400 mg de recubrimiento seco).

Para la dispersión de Opadry de color (objetivo 20% de sólidos), se cargó una vasija de mezclado con la cantidad adecuada de agua purificada y se ajustó la velocidad de mezclado para formar un vórtice. Se añadió el Opadry de color en polvo a la vasija durante un período de 2 a 5 minutos, y se mezcló hasta producir una dispersión homogénea (mínimo 1 hora).

Para la dispersión de Opadry claro (objetivo 7,5% de sólidos), se cargó una vasija de mezclado separada con la cantidad adecuada de agua purificada y se ajustó la velocidad de mezclado para formar un vórtice. Se añadió el Opadry claro en polvo a la vasija durante un período de 2 a 5 minutos (objetivo 3 minutos), y se mezcló hasta producir una dispersión homogénea (mínimo 1 hora).

Posteriormente, las tabletas recubiertas por compresión se transfirieron a una sartén de recubrimiento perforada y se recubrieron con una película de la dispersión de Opadry de color hasta llegar a un alza de peso deseado de 0,7% a 1,5%.

Se aumentó la temperatura de calentamiento y se curaron las tabletas a una temperatura de salida deseada de 72°C durante aproximadamente 30 minutos, y luego se enfriaron.

Se continuó el tratamiento del recubrimiento de tableta con la dispersión de Opadry de color hasta llegar a un alza de peso deseado de 3% incluyendo el alza de peso del recubrimiento anterior.

Las tabletas se recubrieron con una película de la dispersión de Opadry de color hasta llegar a un alza de peso deseado final de 5%.

Los resultados de disolución (% de actividad liberada a lo largo del tiempo) para estas tabletas de 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg y 120 mg recubiertas por compresión se presentan a continuación en la Tabla 16.

Tabla 16
Resultados de disolución de tabletas de 20, 40, 60, 80 y 120 mg recubiertas por compresión (SGF, n=12)

Tiempo disol. (h)	% activo liberado 20 mg	% activo liberado 40 mg	% activo liberado 60 mg	% activo liberado 80 mg	% activo liberado 120 mg
1	4	4	4	5	4
2	7	7	7	7	7
4	13	13	13	13	14
6	21	21	21	21	22
8	31	32	32	31	32
10	42	43	44	43	45
12	53	55	55	55	57
14	62	65	66	65	68
16	71	74	75	74	77
18	79	82	83	83	86
20	87	91	92	91	93
22	95	99	98	98	99
24	99	102	102	101	101

EJEMPLO 21

Se realizó un estudio aleatorio, abierto, de dosis única, de 5 tratamientos, 4 períodos, cruzado, incompleto, en bloque en sujetos masculinos y femeninos adultos y saludables

con las formulaciones de hidrocodona (HYD) de los Ejemplos 14 a 20. El estudio comprendió un máximo de 5 tratamientos a lo largo de 4 períodos.

La resistencia a la tableta de HYD o las dosis estudiadas fueron:

- 1x tableta de HYD de 20 mg
- 1x tableta de HYD de 40 mg
- 1x tableta de HYD de 60 mg
- 1x tableta de HYD de 80 mg
- 1x tableta de HYD de 120 mg

Cada uno de los tratamientos se administró oralmente con 8 onzas (240 mL) de agua, como una dosis única en ayunas.

Puesto que este estudio se llevó a cabo en sujetos humanos saludables, el antagonista opioide clorhidrato de naltrexona se administró para minimizar eventos adversos relacionados con opioides.

SELECCIÓN DE LOS SUJETOS

Procedimientos de detección

Se realizaron los siguientes procedimientos de detección para todos los sujetos potenciales en una visita con dicho fin efectuada 28 días antes de la administración de la primera dosis:

- Consentimiento informado.
- Consentimiento informado para toma de muestras fármaco-genómicas opcional.
- Consentimiento informado para toma de muestras de cabello opcional.
- Peso, altura, índice de masa corporal (IMC), y datos demográficos.
- Evaluación de criterios de inclusión/exclusión.
- Historial médico y de medicación, incluyendo medicación concomitante.
- Signos vitales (presión sanguínea sistólica/diastólica, frecuencia del pulso, ritmo respiratorio, temperatura oral) después de estar sentados durante aproximadamente 5 minutos y SpO₂.
- Signos vitales adicionales (presión sanguínea sistólica/diastólica y frecuencia del pulso) después de estar de pie durante aproximadamente 2 minutos.
- Se realizó una Encuesta HDYF? (*How do you feel?*: ¿Cómo se siente?) simultáneamente con la medición de los signos vitales.
- Examen físico rutinario.
- Evaluaciones clínicas de laboratorio después de por lo menos una ayuna de 4 horas (incluyendo análisis de bioquímica, hematología y orina).

- ECG de 12 derivaciones. El intervalo QTcF no excedió los 450 ms.
- Detección de hepatitis (incluyendo antígeno de superficie de la hepatitis B [HBSAg], anticuerpo de la hepatitis C [anti-VHC]).
- Detección de alcohol, cotinina y fármacos adictivos seleccionados.
- Prueba de embarazo en suero, sólo en mujeres; hormona folículo estimulante en suero (FSH), sólo en mujeres post-menopáusicas.
- Prueba de embarazo en suero (sólo en mujeres).
- Prueba de hormona folículo estimulante en suero (FSH) (sólo en mujeres post-menopáusicas).

Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio a sujetos que cumplieran con los siguientes criterios.

- Consentimiento informado por escrito.
- Hombres y mujeres entre 18 y 50 años, inclusive.
- Dispuestos a ingerir la comida provista durante el estudio.
- Peso corporal entre 50 y 100 kg (entre 110 y 220 libras) y un IMC de 18 a 30 (kg/m^2), inclusive.
- Dispuestos a evitar ejercicios extenuantes hasta el término del estudio. Los sujetos no comenzarán un nuevo programa de ejercicios ni participarán en esfuerzos físicos inusualmente extenuantes.
- Saludables y sin hallazgos anormales significativos, según lo determinado por su historial médico, examen físico, valores clínicos de laboratorio, signos vitales y ECG.
- Mujeres con posibilidad de embarazo deben estar usando un método anticonceptivo adecuado y confiable (es decir, barrera con espuma o jalea espermicida adicional, dispositivo intrauterino, anticonceptivo hormonal). Mujeres post-menopáusicas deben tener cumplido 1 año o más en dicha condición y tener FSH en suero elevada.

Criterios de exclusión

Los siguientes criterios excluyeron a sujetos potenciales del estudio.

- Mujeres embarazadas (prueba positiva de beta gonadotropina coriónica humana) o en período de lactancia.
- Historial actual o reciente (dentro de 5 años) de drogadicción o alcoholismo.
- Historial o condiciones actuales que puedan interferir con la absorción del fármaco, su distribución, metabolismo o excreción.
- Uso de un medicamento con contenido opiode durante los últimos 30 días antes de la dosis inicial en este estudio.

- 67
- Historial de sensibilidad conocida a hidrocodona, naltrexona o compuestos relacionados.
 - Historial de náuseas o emesis frecuentes independientemente de su etiología.
 - Historial de crisis epilépticas o traumas a la cabeza con secuelas.
 - Participación en un estudio clínico de fármacos durante los 30 días previos a la dosis inicial del fármaco evaluado en este estudio.
 - Alguna enfermedad significativa durante los 30 días previos a la dosis inicial del fármaco evaluado en este estudio.
 - Uso de algún medicamento incluyendo terapia con hormonas tiroideas (se permite la anticoncepción hormonal y terapia de reemplazo hormonal en forma de estrógeno con o sin progestina), vitaminas, suplementos herbales y/o minerales durante los 7 días previos a la dosis inicial del fármaco en estudio.
 - Historial personal o familiar de intervalo QT prolongado o trastornos del ritmo cardíaco.
 - Condiciones cardíacas anormales, incluyendo las siguientes:
 - Intervalo QTc ≥ 450 ms (calculado usando la corrección de Fridericia) en la detección
 - Intervalo QTc ≥ 480 ms (calculado usando la corrección de Fridericia) durante el período de tratamiento.
 - Rechazo a abstenerse de ingerir comida 10 horas antes o 4 horas después de la administración del fármaco y rechazo a abstenerse de ingerir por completo bebidas que contengan cafeína o xantina durante cada confinamiento.
 - Rechazo a abstenerse de consumir bebidas alcohólicas 48 horas antes de la administración inicial del fármaco en estudio (día 1) y hasta el término de la visita de estudio.
 - Sangre o productos sanguíneos donados dentro de los 30 días previos a la administración inicial del fármaco en estudio o hasta el término de la visita de estudio, salvo que este protocolo los requiera.
 - Historial de tabaquismo o uso de productos nicotínicos dentro de los 45 días de la administración inicial del fármaco en estudio o una prueba positiva de cotinina en orina.
 - Resultados positivos de detección de fármacos en la orina o de alcohol.
 - Resultados positivos de HBsAg, anti-VHC.
 - Prueba de desafío con clorhidrato de naloxona positiva.
 - Presencia de Síndrome de Gilbert y anomalías hepático-biliares conocidas.

- El investigador determina que el sujeto no es adecuado por motivos no explicitados en los criterios de exclusión.

Se distribuyeron al azar los sujetos que cumplían con todos los criterios de inclusión y que no fueron excluidos por ningún criterio de exclusión.

A cada sujeto se le asignó un número único de sujeto en la detección. La asignación de números de sujeto se hizo en orden ascendente y no se omitieron números. Los números de sujeto se usaron en toda la documentación del estudio.

PROCEDIMIENTOS DE REGISTRO

Sólo en el Día -1 del Período 1 los sujetos fueron admitidos en la unidad de estudio y recibieron una prueba de desafío con clorhidrato de naloxona. Los resultados de la prueba tenían que ser negativos para que los sujetos continuasen en el estudio. Se midieron los signos vitales y SpO₂ antes y después del clorhidrato de naloxona.

También se realizaron los siguientes procedimientos para todos los sujetos en el Registro para cada período:

- Verificación de criterios de inclusión y exclusión, incluyendo verificación de disposición para cumplir con los criterios de restricción de cafeína y xantina.
- Signos vitales (después de estar sentados durante aproximadamente 5 minutos) y SpO₂.
- Se realizó una Encuesta HDYF? (*How do you feel?*: ¿Cómo se siente?) simultáneamente con la medición de los signos vitales.
- Evaluaciones clínicas de laboratorio (sólo en día -1, período 1) incluyendo análisis de bioquímica (ayuna durante por lo menos 4 horas), hematología y orina, se recolectaron después de la medición de los signos vitales y SpO₂.
- Detección de alcohol (mediante una prueba aliento, orina o alcohol en la sangre), cotinina y fármacos adictivos seleccionados (mediante pruebas de orina).
- Prueba de embarazo en orina (para todas las mujeres).
- Monitoreo y registro de medicamentos concomitantes.
- Monitoreo y registro de acontecimientos adversos.

Para que los sujetos continuaran su participación en el estudio, los resultados de la detección de drogas (incluyendo alcohol y cotinina) tenían que estar disponibles y ser negativos antes de administrar la dosis. Adicionalmente, se verificó el cumplimiento continuo con medicamentos concomitantes y otras restricciones en el Registro y a lo largo del estudio en la documentación apropiada.

PROCEDIMIENTOS DURANTE EL PERÍODO DE TRATAMIENTO

Se predeterminaron los tratamientos que debían estudiarse para cada iteración. Dentro de una iteración, a medida que se disponen de datos, se abandonaron tratamientos entre grupos. Los tratamientos abandonados fueron reemplazados por repeticiones de tratamientos restantes.

- Antes de la primera dosis en el período 1, los sujetos se distribuyeron al azar para una secuencia de tratamiento.
- Los sujetos recibieron tabletas de hidroclicloruro de naltrexona (50 mg) con 240 mL de agua a -12 horas antes de administrar la dosis del fármaco en estudio.
- A los sujetos se les administró el fármaco en estudio con 240 mL de agua después de un período de ayuna de 10 horas durante la noche. Los sujetos se mantuvieron en ayunas durante 4 horas después de la administración de la dosis siguiente,
- Los sujetos estaban de pie o sentados erguidos al recibir su dosis del fármaco en estudio.
- No se requirió establecer ayunas para los días de estudio sin administración de dosis.
 - Los sujetos recibieron tabletas de 50 mg de clorhidrato de naltrexona con 240 mL de agua a -12, 0, 12, 24 y 36 horas con respecto a cada dosis administrada del fármaco en estudio.
 - En el caso de los sujetos que recibieron dosis de 60 mg o más de hidroclicloruro de naltrexona, se monitoreó continuamente SpO₂ desde antes de la administración de la dosis hasta 24 horas después de la dosis.
 - Se obtuvieron los signos vitales (después de estar sentados durante aproximadamente 5 minutos) y SpO₂ antes de la dosis y a 1, 2,5, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 y 72 horas después de la dosis para cada período.
 - Se realizó una Encuesta HDYF? (*How do you feel?*: ¿Cómo se siente?) simultáneamente con la medición de los signos vitales.
 - Se realizaron ECG de 12 derivaciones para cada sujeto antes de la dosis y aproximadamente 12, 24 y 48 horas después de la dosis.
 - Se obtuvieron muestras de sangre para determinar las concentraciones de hidroclicloruro de naltrexona en el plasma para cada sujeto antes de la dosis y 0,5, 1, 2,5, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 24, 36, 48 y 72 horas después de la dosis para cada período.
 - Los sujetos se confinaron desde el registro en la unidad el día anterior a la administración de la dosis hasta que se completó el tiempo de sus procedimientos de 72 horas.

- Durante el estudio, se registraron acontecimientos adversos y medicamentos concomitantes.

Adicionalmente, se informó a los sujetos la importancia de notificar algún episodio o todos los episodios de emesis al personal del estudio inmediatamente y que esta información es fundamental para llevar a cabo el ensayo y obtener resultados adecuadamente. Se les informó que no serían penalizados de manera alguna debido a casos de emesis. El personal del estudio fue instruido para documentar detalladamente cualquier caso de emesis o todos los casos de emesis.

PROCEDIMIENTOS DE TÉRMINO DEL ESTUDIO

Los siguientes procedimientos se llevaron a cabo en el lugar del estudio para todos los sujetos al terminar el estudio, 7 a 10 días después de recibir su última dosis del fármaco en estudio o al interrumpir tempranamente el estudio.

- Evaluación de medicamentos concomitantes.
- Signos vitales (después de estar sentados durante aproximadamente 5 minutos) y SpO₂.
- Se realizó una Encuesta HDYF? (*How do you feel?*: ¿Cómo se siente?) simultáneamente con la medición de los signos vitales.
- Examen físico.
- ECG de 12 derivaciones.
- Evaluaciones clínicas de laboratorio (incluyendo análisis de bioquímica [ayuna de por lo menos 4 horas], hematología y orina).
- Evaluaciones de acontecimientos adversos.
- Prueba de embarazo en suero (sólo para mujeres).

En la Figura 7 y en la Tabla 17 que aparece a continuación se muestra el borrador de los resultados.

Tabla 17: Resumen del borrador de los parámetros farmacocinéticos de la hidrocodona plasmática

		HYD	20	HYD	40	HYD	60	HYD	80	HYD	120
Parámetro		mg		mg		mg		mg		mg	
(Unidad)	Estadística	(N=29)		(N=30)		(N=28)		(N=30)		(N=29)	
(ng*h/mL)	AUCt	Media	281	618	1004	1298	1759				
		SD	127	255	292	373	671				
		Min	30	85	580	559	303				
		Max	591	1200	1724	2501	3324				

AUCinf (ng*h/mL)	Media	284	622	1009	1304	1768
	SD	128	256	294	375	674
	Min	31	86	583	564	305
	Max	595	1213	1742	2514	3347
Cmax (ng/mL)	Media	15	34	54	69	110
	SD	5,5	12	15	17	44
	Min	3,5	7,6	33	40	28
	Max	26	54	83	109	199
Tmax (h)	Media	15	16	16	15	15
	SD	4,5	4,5	4,7	2,6	4,4
	Min	6	6	10	10	6
	Mediana	16	16	14	16	14
	Max	24	24	30	24	30

La presente invención no está limitada en alcance por las modalidades específicas divulgadas en los ejemplos que han sido concebidos como ilustraciones de algunos aspectos de la invención y cualesquiera modalidades que son funcionalmente equivalentes están dentro del alcance de la presente invención. Por cierto, diversas modificaciones de la invención además de las mostradas y descritas en la presente resultarán obvias para los especialistas en la materia y están también dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

La presente solicitud invoca el derecho de prioridad de la solicitud provisional US 61/426.306, presentada con fecha 22 de diciembre de 2010, cuya divulgación se incorpora a la presente por referencia.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación sólida de liberación controlada que comprende:
una cantidad terapéuticamente eficaz de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dispersada en un excipiente de liberación controlada; en donde el 50% del interior de la forma de dosificación contiene al menos 80% de la hidrocodona o sal del mismo;
donde la cantidad de hidrocodona o sal de la misma liberada de la forma de dosificación es proporcional dentro del 20% de tiempo transcurrido desde 8 a 24 horas, según se mide por una disolución in vitro en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml simulando fluido gástrico sin enzimas (SGF) a 37 ° C.
2. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de la reivindicación 1, en donde la cantidad de hidrocodona o sal del mismo liberado es proporcional dentro del 10%, preferiblemente dentro de 5% al tiempo transcurrido desde 8 a 24 horas.
3. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de la reivindicación 1 o 2, en donde la cantidad de hidrocodona o sal del mismo liberado es proporcional dentro del 20%, preferiblemente dentro de 10% o menos de 5% al tiempo transcurrido desde 8 a 18 horas.
4. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de la reivindicación 1 o 2, en donde la cantidad de hidrocodona o sal del mismo liberada es proporcional dentro del 20%, preferiblemente dentro de 10% o menos de 5% al tiempo transcurrido desde 8 a 12 horas.
5. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de la reivindicación 1 o 2, en donde la cantidad de hidrocodona o sal del mismo liberada es proporcional dentro del 20%, preferiblemente dentro de 10% o menos de 5% al tiempo transcurrido de 12 a 24 horas.
6. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de la reivindicación 1 o 2, en donde la cantidad de hidrocodona o sal del mismo liberada es proporcional dentro del 20%, preferiblemente dentro del 10%, o dentro de 5% al tiempo transcurrido de 12 a 18 horas.

7. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la cantidad de hidrocodona o sal del mismo liberado a las 2 horas es inferior a aproximadamente 20%, y / o

donde la cantidad de hidrocodona o sal del mismo liberado a las 4 horas es de aproximadamente 10% a aproximadamente 20%, y / o

donde la cantidad de hidrocodona o sal del mismo liberado a las 8 horas es de aproximadamente 20% a aproximadamente 40%, y / o

donde la cantidad de hidrocodona o sal del mismo liberado a las 12 horas es de aproximadamente 40% a aproximadamente 65%, y / o

donde la cantidad de hidrocodona o sal del mismo liberado a las 18 horas es mayor que aproximadamente 80%.

8. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que proporciona una relación C_{24} / C_{max} de hidrocodona de aproximadamente 0.55 a aproximadamente 1.0 después de la administración; preferiblemente, la relación C_{24} / C_{max} es de aproximadamente 0.55 a aproximadamente 0.85 o aproximadamente 0.55 a aproximadamente 0.75 o aproximadamente 0.60 a aproximadamente 0.70.

9. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que proporciona una T_{max} (h) de hidrocodona de aproximadamente 4 a aproximadamente 20 horas después de la administración, preferiblemente, el T_{max} (h) es de aproximadamente 6 a aproximadamente 12 horas, o aproximadamente 8 a aproximadamente 10 horas, o aproximadamente 4 a aproximadamente 10 horas, o aproximadamente 8 a aproximadamente 14 horas, o aproximadamente 14 a aproximadamente 20 horas después de la administración de la forma de dosificación.

10. La forma sólida de dosificación de liberación controlada de la reivindicación 8 o 9, en donde la administración es una primera administración a un sujeto sano o a una población de sujetos sanos, o
en donde la administración es la administración en estado estacionario a un sujeto sano o a una población de sujetos sanos.

11. La forma sólida de dosificación de liberación controlada de la reivindicación 1, que contiene aproximadamente 20 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. La forma sólida de dosificación de liberación controlada de la reivindicación 1, que contiene aproximadamente 120 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la hidrocodona o sal del mismo es bitartrato de hidrocodona y la cantidad total de bitartrato de hidrocodona en la forma de dosificación es desde aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 1250 mg, o de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 200 mg, o de aproximadamente 16 mg a aproximadamente 120 mg.
14. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de la reivindicación 1, que proporciona un AUC media ($\text{ng} \cdot \text{h} / \text{ml}$) después de la administración de aproximadamente 250 a 400 por cada 20 mg de hidrocodona incluido en la forma de dosificación, y / o que proporciona una Cmax media (ng / mL) después de la administración de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 por cada 20 mg de hidrocodona incluido en la forma de dosificación.
15. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de la reivindicación 11, que proporciona un AUC media ($\text{ng} \cdot \text{h} / \text{ml}$) después de la administración de aproximadamente 250 a aproximadamente 400, aproximadamente 275 a aproximadamente 350, aproximadamente 300 a 330 ó aproximadamente 280 a aproximadamente 320, y / o que proporciona una Cmax media (ng / mL) después de la administración de aproximadamente 10 a aproximadamente 30, aproximadamente 12 a aproximadamente 25, aproximadamente 14 a aproximadamente 18 o aproximadamente 12 a aproximadamente 17.
16. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de la reivindicación 12, que proporciona un AUC media ($\text{ng} \cdot \text{h} / \text{ml}$) después de la administración de aproximadamente 1500 a aproximadamente 2400, aproximadamente 1700 a aproximadamente 2200, aproximadamente 1800 a aproximadamente 2100 o aproximadamente 1900 a aproximadamente 2100 , y / o que proporciona una Cmax media (ng / mL) después de la administración de aproximadamente 60 a aproximadamente 180, aproximadamente 100 a aproximadamente 160, aproximadamente 110 a aproximadamente 150 o aproximadamente 100 a aproximadamente 140.
17. La forma sólida de dosificación de liberación controlada de la reivindicación 1, que proporciona una Tmax media (h) después de la administración de

aproximadamente 10 a aproximadamente 20, aproximadamente 12 a aproximadamente 18, aproximadamente 13 a aproximadamente 17 o aproximadamente 14 a aproximadamente 16, y / o que proporciona una $T_{1/2}$ (h) después de la administración media de aproximadamente 5 a aproximadamente 10, aproximadamente 6 a aproximadamente 9, aproximadamente 7 o aproximadamente 8, y / o que proporciona una T_{lag} media (h) después de la administración de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.2, aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.18, aproximadamente 0.3 a aproximadamente 0.17 o aproximadamente 0.06 a aproximadamente 0.15 y / o donde la relación media de $C_{24}/C_{máx}$ es de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 0.8, aproximadamente 0.3 a aproximadamente 0.7 o aproximadamente 0.4 a aproximadamente 0.6.

18. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de cualquiera de las reivindicaciones 14-17, en el que la administración es en el estado de ayuno.
19. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de la reivindicación 1, en donde la AUC media ($ng \cdot h / ml$) después de la administración en el estado alimentado es menor que el 20% superior, menos que el 16% superior o menos que el 12% mayor que la AUC ($ng \cdot h / ml$) después de la administración en estado de ayuno, y / o en el que la C_{max} media (ng / mL) después de la administración en el estado alimentado es menor que el 80% superior, menos que el 70% superior o menos que el 60% superior que la C_{max} después de la administración en estado de ayuno.
20. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de la reivindicación 1, en donde el T_{max} media (h) después de la administración en el estado de alimentación está dentro del 25%, dentro de 20% o dentro del 15% de la T_{max} (h) después de la administración en estado de ayuno, y / o en el que la media $T_{1/2}$ (h) después de la administración en el estado alimentado está dentro de 8%, dentro del 5% o dentro de 2% de la $T_{1/2}$ después de la administración en estado de ayuno, y / o en el que la media T_{lag} (h) después de la administración en el estado alimentado es menor que el 150% superior, menos que el 125% superior o menor que el 100% superior que el $T_{1/2}$ después de la administración en estado de ayuno.
21. Una forma de dosificación sólida de liberación controlada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para uso en un método de tratamiento del dolor en un sujeto en necesidad del mismo.

22. Un método de preparación de una forma de dosificación sólida de liberación controlada que comprende:

dispersar una cantidad terapéuticamente eficaz de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable en un excipiente de liberación controlada; en donde el 50% interno de la forma de dosificación contiene al menos 80% de la hidrocodona o sal del mismo;

donde la cantidad de hidrocodona o sal del mismo liberado de la forma de dosificación es proporcional dentro del 20% de tiempo transcurrido desde 8 a 24 horas, según se mide por una disolución in vitro en un Aparato USP 1 (cesta) a 100 rpm en 900 ml simulado fluido gástrico sin enzimas (SGF) a 37 ° C.

RESUMEN

En ciertas modalidades, la presente invención está relacionada con una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende: un núcleo que comprende una primera porción de un analgésico opioide dispersado en un primer material de matriz, y una cubierta que encierra el núcleo y que comprende una segunda porción del analgésico opioide dispersado en un segundo material de matriz; donde la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis es proporcional dentro de un 20% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato USP 1 (canastillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

Figura 1

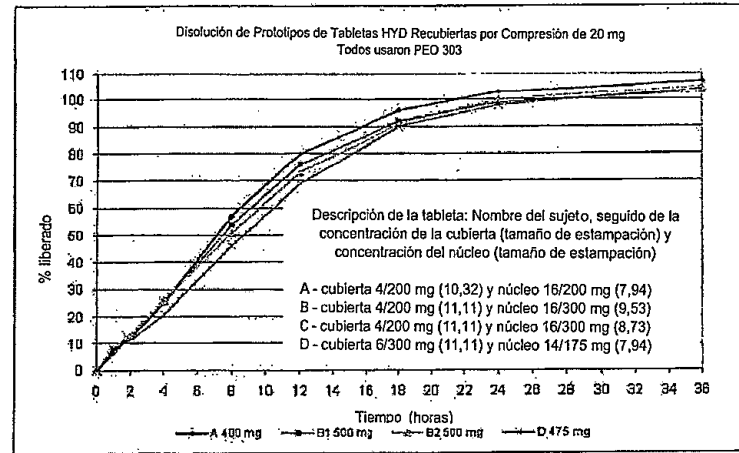


Figura 2

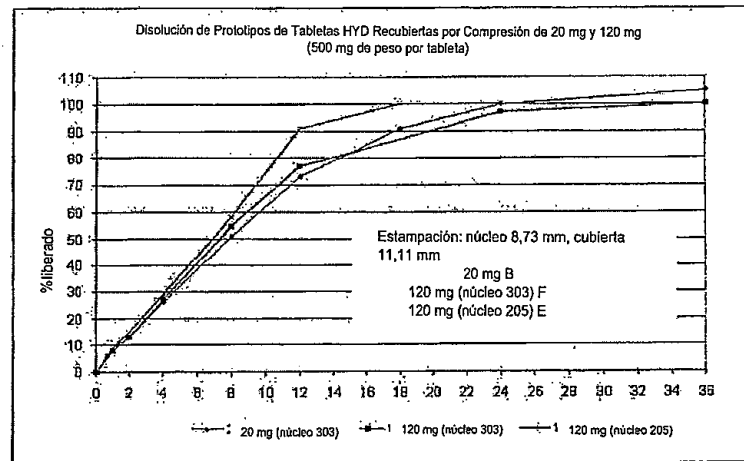


Figura 3

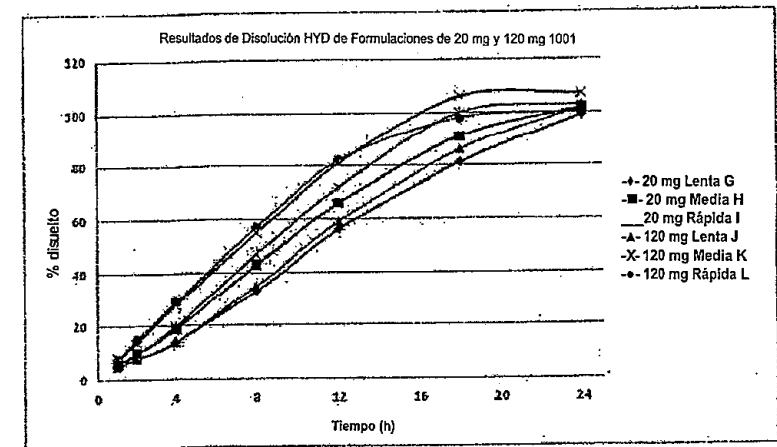


Figura 4

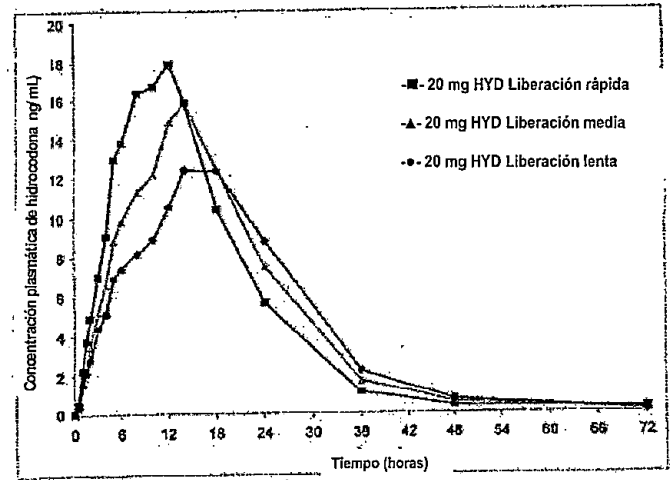


Figura 5

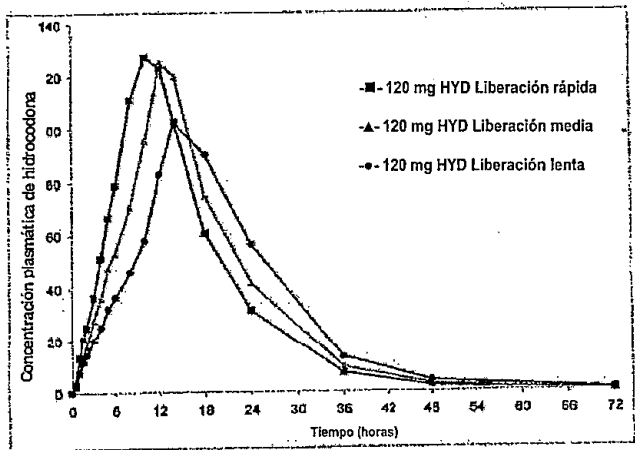


Figura 6

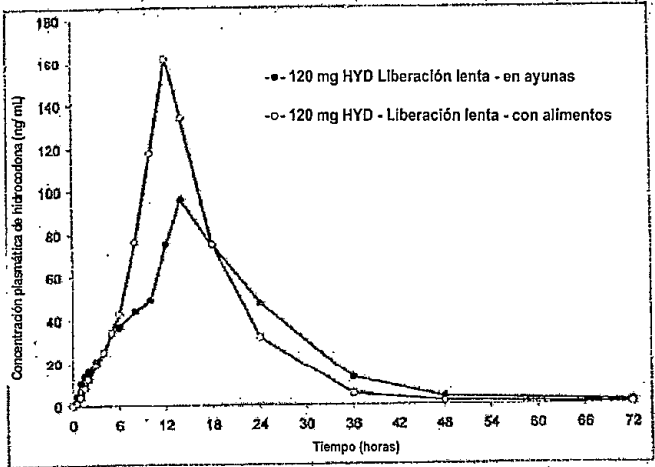
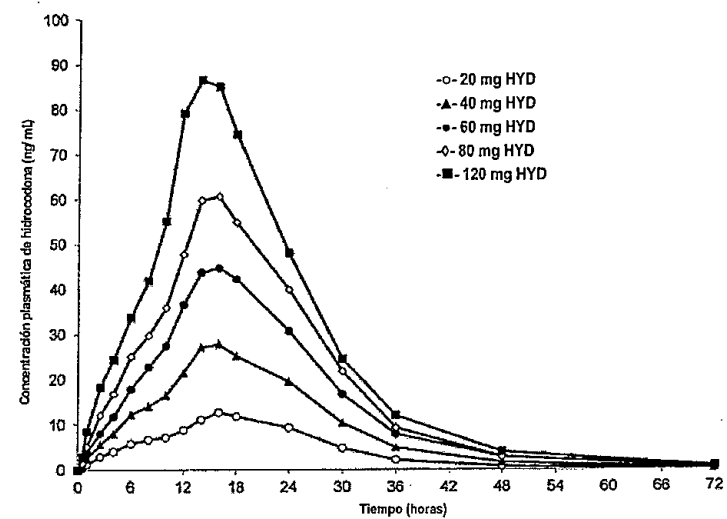


Figura 7



Notaría
Sexta

6

DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.

COPIA NUMERO 1

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

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



CERTIFICADO
DE GESTION
DE LA CALIDAD

CERTIFICADO SC 2980-1
PRESTACION DEL
SERVICIO PUBLICO
NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000



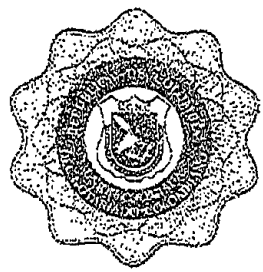
AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

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

Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co

a



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

CÍRCULO NOTARIAL DE BOGOTÁ, D.C.

ACTO: PODER

PODERDANTE: CAVELIER ABOGADOS NIT. No. 860041367-3

APODERADOS:

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

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital Departamento de Cundinamarca, República de Colombia, en la Notaria Sexta (6a) del circulo de Bogota, Distrito Capital, cuyo Notario(a) es el(la) doctor(a) AMPARO QUINTERO ARTURO a los NUEVE (9)

días del mes MARZO del año dos mil once (2011) se otorga la escritura pública que se consigna en los siguientes términos:

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

ESTIPULACIONES:

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

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



PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL. NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

protocoliza. _____

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

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



01



* 1 0 1 5 8 0 7 7 4 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

3 DE MARZO DE 2011

HORA 11:48:29

R030684524

PAGINA: 1 de 3

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS

N.I.T. : 860041367-3

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

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

CERTIFICA :

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

CERTIFICA

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

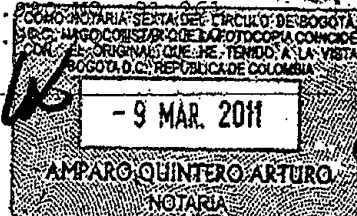
CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

REFORMAS:

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



7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V-1.987-NO.	2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652
2.657	25-IV-1.988	6A. BTA.	19-V-1988-NO.	2.740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10-I-1991-NO.	3.786
25	3-I-1.991	6A. BTA.	10-I-1991-NO.	3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III-1991-NO.	3.841
2.155	2-IV-1.991	6A. BTA.	8-IV-1991-NO.	3.862
797	7-II-1.991	6A. BTA.	7-V-1991-NO.	3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7-V-1991-NO.	3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA.	27-VIII-1991 NO.	4.019
8.596	4-XII-1.991	6A. BTA.	16-III-1992 NO.	4.430
1.494	10-III-1.992	6A. BTA.	19-III-1992 NO.	4.436
4.205	8-VII-1.992	6A. BTA.	15-VII-1992 NO.	4.554
8.829	16-XII-1.992	6A. BTA.	24-XII-1992 NO.	4.819
12	5-I-1.993	6 STAFE BTA	13-I-1993 NO.	4.850
4.877	29-VI-1.993	6 STAFE BTA	7-VII-1993 NO.	5.065
5.216	12-VII-1.993	6 STAFE BTA	16-VII-1993 NO.	5.077
ACTA NO. 71	2-IX-1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX-1993 NO.	5.174
2.034	18-IV-1.995	6 STAFE BTA	27-IV-1995 NO.	5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO.	6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19-XII-1.995 NO.	6.294
676	11-II-1.997	6 STAFE BTA	14-II-1.997 NO.	6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

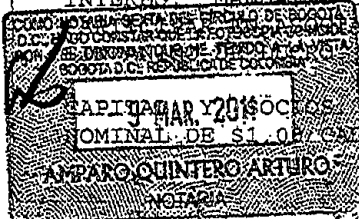
E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA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

CERTIFICA:

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

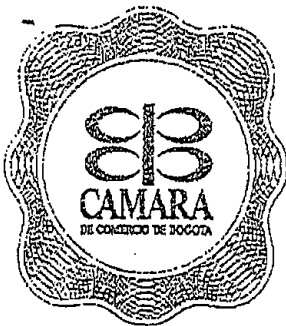
CERTIFICA:

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



CERTIFICA:

CAPITAL Y 20 SOCIOS \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :



01



* 1 0 1 5 8 0 7 7 5 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

3 DE MARZO DE 2011

HORA 11:48:29

R030684524

PAGINA: 2 de 3

- SOCIO CAPITALISTA (S)

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

N.I.T. 000008001722568

NO. CUOTAS: 8,800.00

VALOR: \$8,800.00

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 000000000131100

NO. CUOTAS: 1,200.00

VALOR: \$1,200.00

- SOCIO INDUSTRIAL (S)

CHAVARRO JORGE

C.C. 000000016209380

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

C.C. 000000035456344

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

TOTALES

NO. CUOTAS: 10,000.00

VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

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

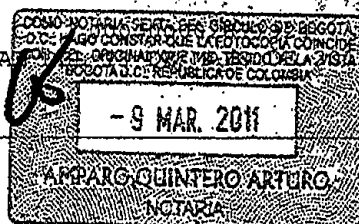
NOMBRE

PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO

CAVELIER GAVIRIA GERMAN

QUE POR ACTA NO. 26 DE ASAMBLEA GENERAL

IDENTIFICACION



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

FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
DIRECTORA	
ZAPATA GIRALDO ADRIANA	C.C. 000000051680061
REPRESENTANTE LEGAL	
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568
REPRESENTANTE LEGAL	
GALLON GIRALDO CARLOS	C.C. 000000019066425
REPRESENTANTE LEGAL	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO	
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568

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

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

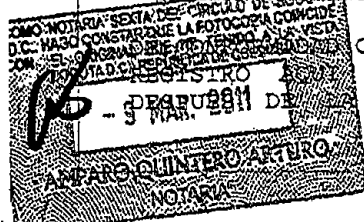
** REVISOR FISCAL **

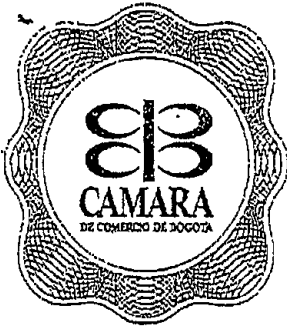
QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
RINCON ESPINOSA MIGUEL ALFONSO	C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

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





01



* 1 0 1 5 8 0 7 7 6 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

3 DE MARZO DE 2011

HORA 11:48:29

R030684524

PAGINA: 3 de 3

RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

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

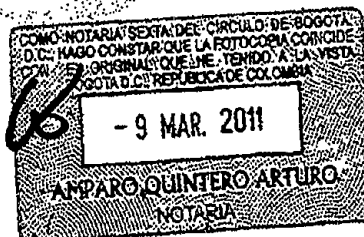
SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER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

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

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

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

Amparo Quintero



66

0

CAVELIER

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

REPRESENTACION

REPRESENTATION

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

PURDUE PHARMA L. P.

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

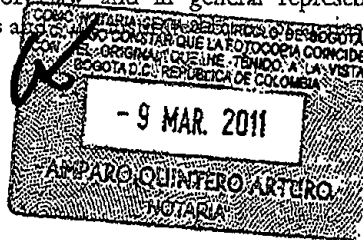
Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Circuito de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil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

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

© CAVELIER ABOGADOS

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

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



acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

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

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

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

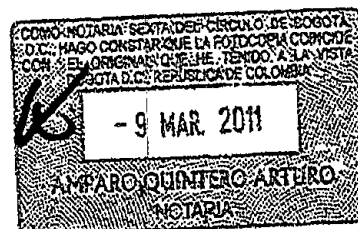
En/in Stamford, Connecticut 06901 (USA)

Por/by Philip C. Strassburger

V.P., Intellectual Property Counsel

Firma/Signature

Philip C. Strassburger



Nota:

PARA SOCIEDADES

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

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

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

PARA PERSONAS NATURALES

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

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

Note:

FOR CORPORATIONS

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

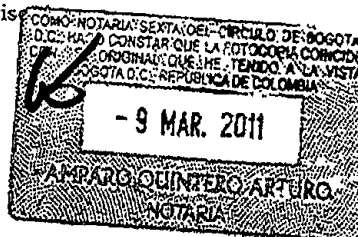
In addition a legalized copy* of the document proving the existence and legal representation of the company should also be attached.

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

FOR INDIVIDUALS

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

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



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: The United States of America

THIS PUBLIC DOCUMENT

2. has been signed by J BARBARA. SEIXAS

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC

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

CERTIFIED

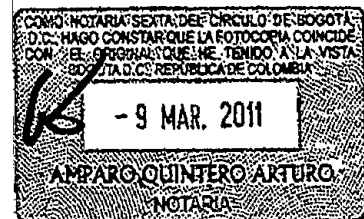
5. at Hartford, Connecticut

6. on January 19, 2011

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

8. Number : 2011-0437

9. Seal :



10. Signature

Secretary of the State

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

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

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

Dado y firmado en _____

El _____

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

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

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in Stamford, Connecticut (USA)

On JANUARY 5, 2011 ✓

El Notario Público
(Firma-sello)

Barbara Seixas
The Notary Public
(Signature-seal)

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

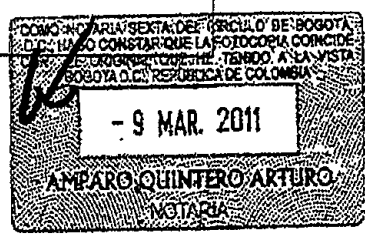
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Certified

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

  CAVELIER ABOG



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

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

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

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

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

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

El 5 de Enero de 2011.

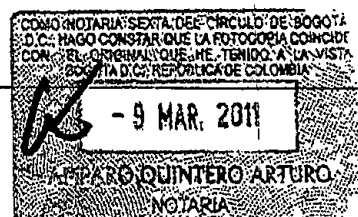
(Firmado)

El Notario Público.

(Firma-sello)

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

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



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

APOSTILLA

(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

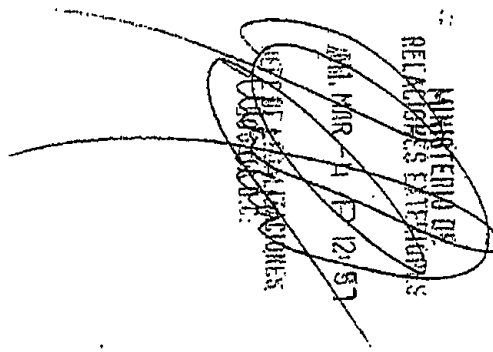
1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por J. Barbara Seixas
3. Actuando en calidad de Notario Público
4. en el Estado de Connecticut por el término de Noviembre 1, 2007 a Octubre 31, 2011

CERTIFICADO

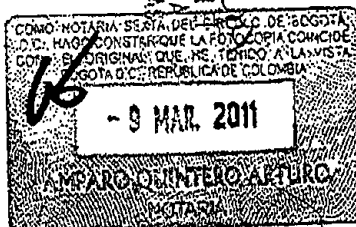
5. En Hartford, Connecticut
6. El 19 de Enero de 2011.
7. Por Denise W. Merrill, Secretario de Estado de Connecticut
8. Número 2011-0437
9. Sello (Sello)
10. Firma (Firmado)
Secretario de Estado

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

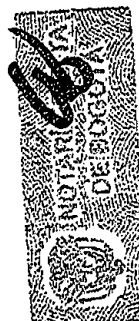
Bogotá, Marzo 2 de 2011.

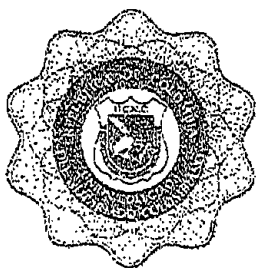


NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL FEYTA
055422
HAB 2011
COPIA FIEL Y COMPLETA
DEL DOCUMENTO QUE SE ENVIÓ
LAS FUNCIONES INDICADAS



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





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

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

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

HASTA AQUI LAS DECLARACIONES DEL INTERESADO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

DERECHOS NOTARIALES: \$ 44.000 _____

RECAUDO SUPERINTENDENCIA: \$3.700.00

RECAUDO FONDO NACIONAL DE NOTARIADO: \$3.700.00

IVA: \$ 16.544 _____

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

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

EN BLANCO... EN BLANCO


ADRIANA ZARATA GIRALDO

C.C. 51080001

TEL. 3443611

DIRECCIÓN.

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



AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA(O) SEXTA(O) (6) DE BOGOTÁ, D.C.

ELABORÓ:	MILENA.R.1138
IDENTIFICÓ:	
REVISÓ:	
CERRÓ:	



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

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

BOGOTÁ, D.C. MARZO 11 DE 2011

RESOLUCION 01 DE 2008

LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ D.C.



AMPARO QUINTANA ARTURO
NOTARIA

64

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 003309

Bogotá D.C., Enero 13 de 2015 - 16:49:01

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 8.600.413.673

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	636831635	13/01/2015	15.187.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
				\$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-019251- -00000-0000

Fecha: 2015-01-30 17:01:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92 - 93

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-157114- -00011-0000

Fecha: 2015-01-30 17:01:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 92 - 93

606-15004-841-014-9

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

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 009418

Bogotá D.C., Enero 26 de 2015 - 10:45:56

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	7430	21/01/2015		109.000.00
RECIBO DE CA	999999999	7453	21/01/2015		345.000.00
RECIBO DE CA	999999999	7460	21/01/2015		530.000.00
RECIBO DE CA	999999999	7470	21/01/2015		536.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133868	17/12/2014		21.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

12 50005-01-01 SOLICITUDES

CONCEPTO

1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA
ADICIONAL A LAS 10 INIC

Vr.UNDITARIO

Vr.CONCEPTO

32.000.00

384.000.00

\$384.000.00

SON: ** TRESCIENTOS OCHENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE ***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-157114-00011-0000

Fecha: 2015-01-30 17:01:21
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 851 DIVISIONAL

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 92 - 93

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-019251-00000-0000

Fecha: 2015-01-30 17:01:21
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 92 - 93

0010-15004-841-014-9

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

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

Enero 26 de 2015 - 10:45:57



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-019251- -00000-0000

Fecha: 2015-01-30 17:01:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92 - 93

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO

☐

Indicación que se solicita una patente

☐

Datos de identificación del solicitante

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas e...

Completa ☐

Incompleta ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-157114- -00011-0000

Fecha: 2015-01-30 17:01:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 92 - 93

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐

Indicación que se solicita una PCT

☐

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial. Lo muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐