

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

Organización y
Digitalización CSA Ltda



SOLICITUD

PCT

PATENTE DE INVENCION

09-8715

1. EXPEDIENTE No.

4. TÍTULO

LIBERACION CONTROLADA DE FORMULACIONES Y METODOS ASOCIADOS.

1. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 9/24

1. SOLICITANTE

WATSON LABORATORIES, INC.

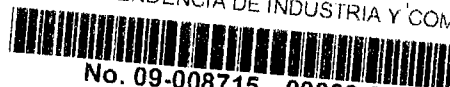
DOMICILIO

SALT LAKE CITY, UTAH, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

4. APODERADO

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

2. BOGOTÁ, D. C.,



No. 09-008715- -00000-0000

Fecha: 2009-01-30 15:22:03
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONI
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 113

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WATSON LABORATORIES, INC.

Dirección: 577 Chipeta Way, Salt Lake City,
Utah 84108, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o domicilio: Salt Lake City,
Utah, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088

Fax: 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: PARIKH, Nilesh, H. y
MELAKU, Teshome

Dirección: 3 Rincon, Irvine, California 92620, Estados Unidos de América y
976 Chinotto Circle, Corona, California 92880, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o domicilio: Estadounidense.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/016498

Fecha 19 de julio 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/011169 A3

Fecha 24 de enero de 2008

6 TÍTULO (54) LIBERACIÓN CONTROLADA DE FORMULACIONES Y MÉTODOS
ASOCIADOS.

7 Clasificación Internacional (51)

A61K 9/24

8 Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

19 de julio de 2006

(31) Número de Solicitud

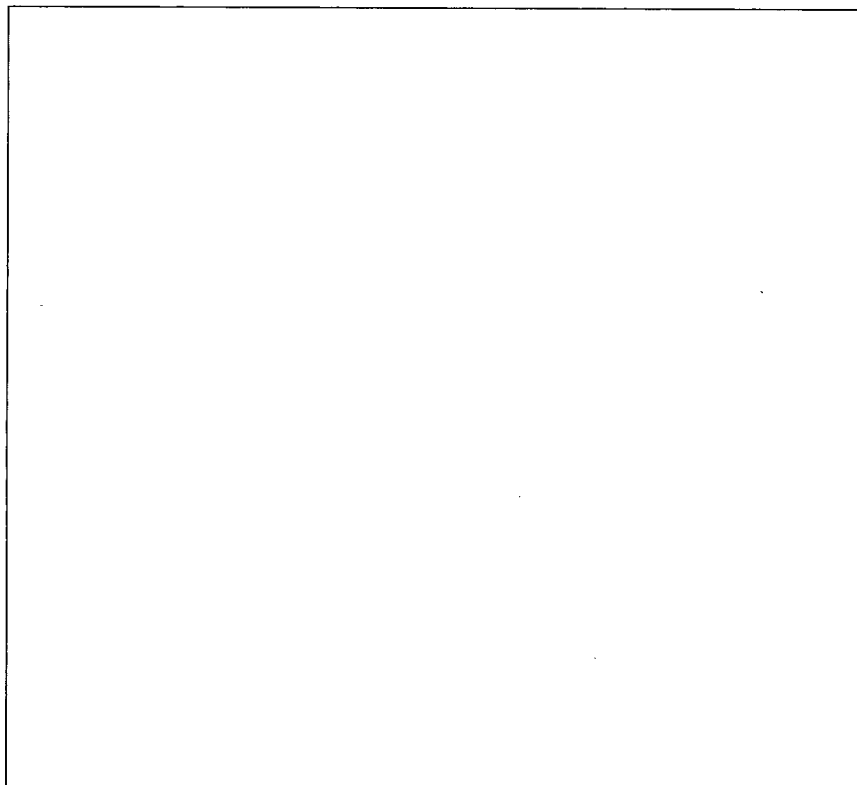
11/458,651

9 Comprobante de pago No. 08-98.794 // 09-2.791// 09-2.892 // 09-2.893 // 09-2.894 // 09-2.895 // 09-2.867// 09- 2.834

Fecha 18/12/08 // 13/01/09

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

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WATSON LABORATORIES, INC.

Dirección: 577 Chipeta Way, Salt Lake City,
Utah 84108, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o domicilio: Salt Lake City,
Utah, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088

Fax: 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

41.654.882

TP

20824 CSJ

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: PARIKH, Nilesh, H. y
MELAKU, Teshome

Dirección: 3 Rincon, Irvine, California 92620, Estados Unidos de América y
976 Chinotto Circle, Corona, California 92880, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o domicilio: Estadounidense.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/016498

Fecha 19 de julio 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/011169 A3

Fecha 24 de enero de 2008

6 **TÍTULO (54)** LIBERACIÓN CONTROLADA DE FORMULACIONES Y MÉTODOS
ASOCIADOS.

7 **Clasificación Internacional (51)**

A61K 9/24

8 **Prioridad**

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

19 de julio de 2006

(31) Número de Solicitud

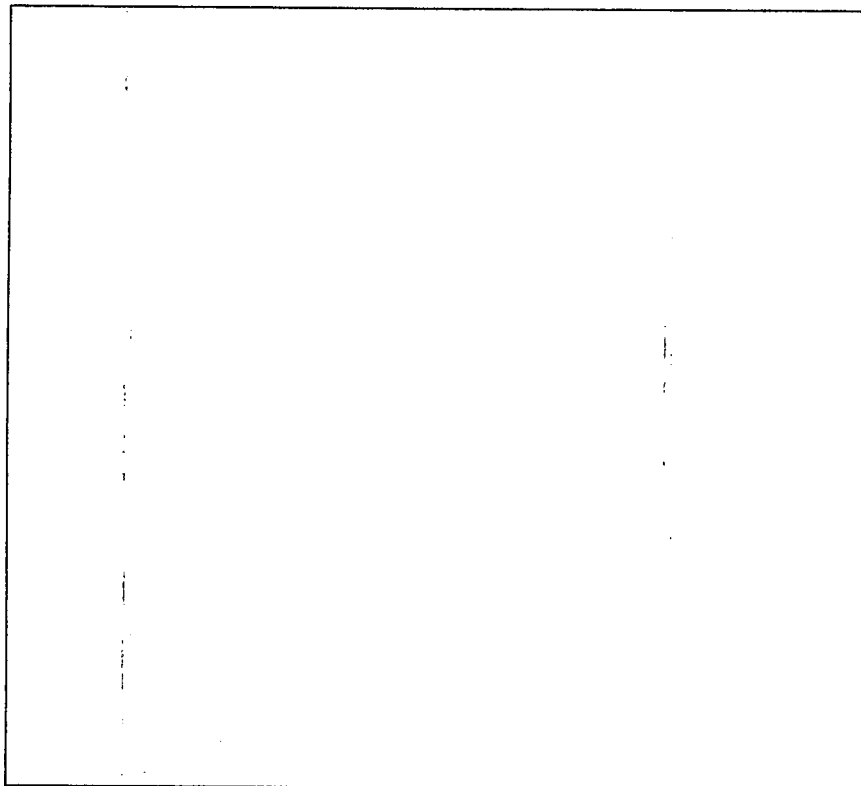
11/458,651

9 **Comprobante de pago No.** 08-98.794 // 09-2.791// 09-2.892 // 09-2.893 // 09-2.894 // 09-2.895 // 09-2.867// 09- 2.834

Fecha 18/12/08 // 13/01/09 .

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

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA: _____

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 98,794
FECHA : DICIEMBRE 18 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-008715- -00000-0000
Fecha: 2009-01-30 15:22:03 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 113

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MDET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	95150613	18/12/2008	64,440,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	7 TRAMITES DE SOL. DE DISENDS INDUS
			TOTAL : \$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

7-2099

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 2,791
FECHA : ENERO 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-008715- -00000-0000

Fecha: 2009-01-30 15:22:03 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 113

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107995683	13/01/2009	40,435,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA A#0 ANTR
			TOTAL : \$ 39,000.00

SON: TREINTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 2,892

FECHA : ENERO 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-008715- -00000-0000

Fecha: 2009-01-30 15:22:03

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 113

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
-------------	-----------	-------	--------	----------	------------	----------

ARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107995683	13/01/2009	40,435,000.00
-------------------------	--------------	-----------------	-----------	-----------	------------	---------------

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
-------	------------	----------	----------------

1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	200,000.00
---	-------------	--------------------------------	------------------------------------	------------

TOTAL :	\$	200,000.00
---------	----	------------

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

P-2099
4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 2,893

FECHA : ENERO 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-008715- -00000-0000

Fecha: 2009-01-30 15:22:03

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 113

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
MARKET MODEST Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107995683	13/01/2009	40,435,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	200,000.00
		TOTAL :	\$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 2,894
FECHA : ENERO 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-008715- -00000-0000

Fecha: 2009-01-30 15:22:03 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 113

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107995683	13/01/2009	40,435,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	200,000.00
		TOTAL :	\$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 2,895

FECHA : ENERO 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-008715- -00000-0000

Fecha: 2009-01-30 15:22:03

Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONAL

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 113

***** CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107995683	13/01/2009	40,435,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	200,000.00
		TOTAL :	\$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

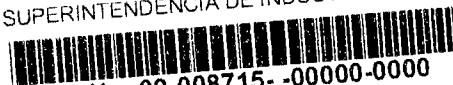
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 2,867

FECHA : ENERO 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-008715- -00000-0000

Fecha: 2009-01-30 15:22:03
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 113

***** CONSIGNI

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
MARKET MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107995683	13/01/2009	40,435,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	100,000.00
		TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 2,834

FECHA : ENERO 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-008715.-00000-0000

Fecha: 2009-01-30 15:22:03

Tra. 11 PATENTE IYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION

Eve: 378 FASE NACIONAL I

Folios: 113

***** CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107995683	13/01/2009	40,435,000.00

***** CONCEPTO *****

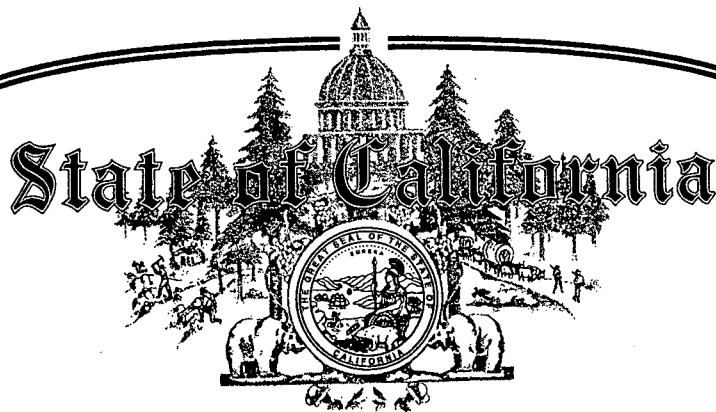
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	50,000.00
		TOTAL :	\$ 50,000.00

SON: CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.



SECRETARY OF STATE **APOSTILLE**

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Denise Wyrick*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Denise Wyrick, Notary Public,
State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 29th day of September 2001*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 107830*
9. *Seal/Stamp:*



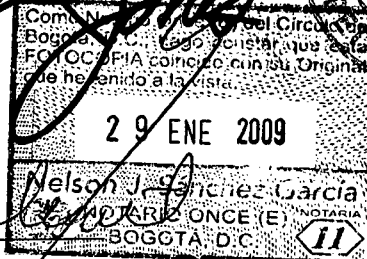
10. Signature

Bill Jones

BILL JONES
Secretary of State

BY

Nelson J. Sanchez Garcia



JURAT

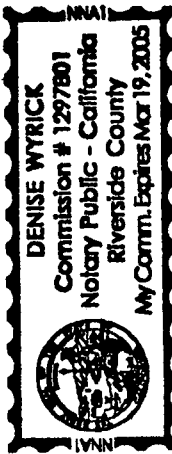
State of California } ss.
County of Riverside

Subscribed and sworn to (or affirmed) before me

this 24th day of August, 2001, by
Date Month Year

(1) Robert C. Funsten
Name of Signer(s)

(2) _____
Name of Signer(s)



[Signature]
Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information in this section is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: _____ Power of Attorney

Document Date: August 24, 2001 Number of Pages: 1

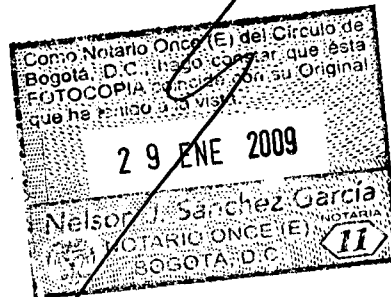
Signer(s) Other Than Named Above: _____ none

**RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER #2**

Top of thumb here

**RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER #1**

Top of thumb here



PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) caracter de representante(s) legales de

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Santa Fé de Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los

días de

de

Firma / signature

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of

Watson Laboratories, Inc.
an organization existing under the laws of
Delaware

and in present execution of its business activity, domiciled at
417 Wakara Way, Suite 100, Salt Lake City,
Utah 84108 U.S.A.

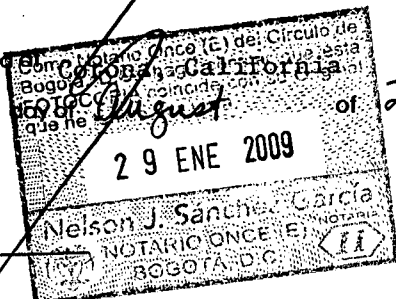
do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Santa Fé de Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, vegetal varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtention or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed

on this

24th



12

TRADUCCION OFICIAL NO. 004/2002

TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL PODER OTORGADO POR WATSON LABORATORIES, INC., UNA CORPORACION DE DELAWARE, DOMICILIADA EN 417 WAKARA WAY, SUITE 100, SALT LAKE CITY, UTAH, 84108, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA, A LAS DOCTORAS DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN Y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, AMBAS DOMICILIADAS EN SANTAFE DE BOGOTA, COLOMBIA.

DADO Y FIRMADO EN CORONA, CALIFORNIA, EL 24 DE AGOSTO DE 2001.

FIRMADO: ROBERT C. FUNSTEN

ESTADO DE CALIFORNIA - CONDADO DE RIVERSIDE

Suscrito y jurado (o ratificado) ante mí este día 24 de Agosto de 2001 por ROBERT C. FUNSTEN.

FIRMADO: DENISE WYRICK, NOTARIO PUBLICO, CON COMISION HASTA EL 29 DE MARZO DE 2005. HAY SELLO DEL NOTARIO.

OPCIONAL

Aunque la información consignada a continuación no es requerida por ley, puede ser valiosa para las personas que se atienen al documento y podría impedir que esta forma sea removida y anexada a otro documento en forma fraudulenta.

DESCRIPCION DEL DOCUMENTO ADJUNTO

Título o tipo de Documento: Poder.



TRADUCCION OFICIAL NO. 004/2002

Fecha del documento: AGOSTO 24, 2001. No. de Páginas: 1

Firmante distinto al anterior: Ninguno

APOSTILLA

CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

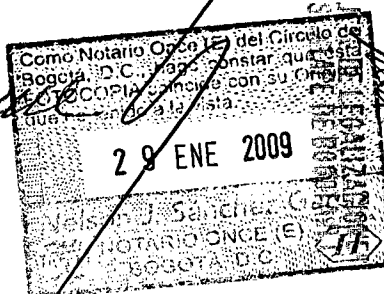
1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2. EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
DENISE WYRICK
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO PUBLICO, ESTADO
DE CALIFORNIA
4. LLEVA EL SELLO DE: DENISE WYRICK, NOTARIO PUBLICO,
ESTADO DE CALIFORNIA

CERTIFICADO

5. EN SACRAMENTO, CALIFORNIA
6. EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 2001
7. POR EL SECRETARIO DE ESTADO, ESTADO DE CALIFORNIA
8. 107830
9. SELLO: EL GRAN SELLO DEL ESTADO DE CALIFORNIA
10. FIRMA: POR BILL JONES, SECRETARIO DE ESTADO:
FIRMADO: ILEGIBLE.

LA TRADUCTORA OFICIAL

HELENA URIBE DE LEMOINE



2002 JAN 14 A 8:24

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CUYA FIRMADA APARECE EN EL
DOCUMENTO QUE SE PRESENTA
LAS FIRMAS DE LOS NOTARIOS

RESUMEN

Se proporcionan una formulación farmacéutica que tiene una configuración geométrica que afecta las características de liberación de los principios activos contenidos aquí y los métodos asociados. En un aspecto, una tableta farmacéutica de dosificación oral de liberación sostenida (10) pueden incluir una primera capa (12) que tiene un primer principio activo, donde la primera capa (12) está dispuesta entre dos capas adyacentes de liberación controlada (14) al menos una de las capas adyacentes (14) incluyendo al menos un segundo principio activo. Las dos capas adyacentes (14) están dispuestas tal que cubren una porción de la primera capa (12). Las dos capas adyacentes (14) pueden ser capas separadas o pueden estar unidas en una capa única continua, dependiendo de la configuración global y el diseño geométrico de la forma de dosificación oral.

LIBERACIÓN CONTROLADA DE FORMULACIONES Y MÉTODOS ASOCIADOS

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona a la liberación
5 controlada de formulaciones para dosis orales y los métodos
de tratamiento de varias condiciones médicas en un sujeto
utilizando tales formulaciones.

Por consiguiente, esta invención involucra a los
campos de la química, ciencias farmacéuticas, medicina y
10 otras ciencias de la salud.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La terapia farmacológica combinada ha sido utilizada
por años como un mecanismo para el tratamiento de las
15 condiciones farmacológicas que presentan síntomas múltiples
o bien para proporcionar mayor alivio de un único síntoma
sin una sobredosis. Un ejemplo clásico de terapia combinada
para tratar síntomas múltiples se puede encontrar en muchos
medicamentos para el resfriado común y el escurrimiento
20 nasal sin receta medica. Tales medicamentos frecuentemente
combinan un descongestionante nasal, como la pseudoefedrina
con un inhibidor de tos, como el bromhidrato de
dextrometorfano y un agente analgésico/antipirético, como
el acetaminofeno.

25 El dolor es un ejemplo de un síntoma único que puede

ser tratado con un terapia combinada para evitar una sobredosis o al menos minimizar la dosis total de un agente analgésico único y así potencialmente evitar o reducir los efectos adversos. El dolor agudo, frecuentemente el resultado de un evento traumático, puede ser tratado efectivamente con dosis de analgésicos de corta acción, como los opiáceos. El dolor crónico, sin embargo, debido a su frecuencia de ocurrencia y/o presencia sostenida, requiere de dosis diarias múltiples de analgésicos de acción corta o bien de formulaciones analgésicas de acción prolongada para obtener un manejo efectivo del dolor.

Las formulaciones de acción prolongada o "liberación sostenida" han sido, de hecho, encontradas como formulaciones adecuadas en el tratamiento de muchas condiciones crónicas, tales como el dolor crónico, que de otra manera requerirían inconvenientemente de dosis diarias múltiples. Sin embargo, las formulaciones de liberación sostenida de dosificación oral son frecuentemente complicadas en su diseño y aunque efectivas para muchas terapias farmacológicas únicas, pueden presentar un número de retos cuando se intenta formular la terapia farmacológica combinada.

Como un resultado, las formulaciones de liberación sostenida que son simples en diseño y construcción pueden contener efectivamente múltiples principios activos en una

manera estable y lo cual puede proporcionar una terapia de combinación de fármacos efectiva por periodos sostenidos continuos para ser encontrados.

5

SUMARIO DE LA INVENCION

Por consiguiente, la presente invención proporciona una tableta farmacéutica que tiene una configuración geométrica que cuando se combina con las composiciones específicas, establece las características de liberación de principios activos contenidos en ella. En un aspecto, la tableta farmacéutica de liberación controlada (sostenida) de dosificación oral puede incluir una primera capa que tiene un primer principio activo, donde la primera capa esta dispuesta entre dos capas de liberación controlada, al menos una de las capas adyacentes incluye al menos un segundo principio activo. Las dos capas adyacentes están organizadas de manera tal que cubren una porción de la primera capa. Las dos capas adyacentes pueden ser capas separadas o pueden estar unidas en una sola capa continua, dependiendo de la configuración global y del diseño geométrico de la forma de dosificación oral. En algunos aspectos, estas tabletas farmacéuticas configuradas geométricamente pueden estar adicionalmente cubiertas utilizando polímeros funcionales y/o no-funcionales con o sin una porción del primer y/o segundo principio activo.

Son contemplados numerosos primeros principios activos los cuales pueden ser transportados vía las formulaciones orales de la presente invención. Sin embargo, en un aspecto, el primer principio activo puede ser un agonista opiáceo. Aunque cualquier agonista opiáceo puede ser transportado por las formulaciones orales de acuerdo a los aspectos de la presente invención, ejemplos sin limitantes pueden incluir a alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, apomorfina, apocodeina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeina, ciclazocina, ciclorfeno, ciprenorfina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeina, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxiafetiloo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmofina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidroximetilmorfinano, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levalorfan, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptacinol, metazocina, metadona, metilmorfina, metopon, morfina, mirofina, nalbufina, narceina, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, ohmefentanilo, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfora, fenazocina, fencileridina, folcodina, piminodina, piritramida,

propheptazina, promedol, profadol, properidina, propiram, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tramadol, tilidina y sales, isómeros y combinaciones de los mismos.

Similarmente, numerosos segundos principios activos son contemplados los cuales pueden ser administrados en combinación con varios primeros principios activos. Sin embargo, en un aspecto, por ejemplo, el segundo principio activo puede ser un analgésico no-opiáceo. Tales analgésicos son ampliamente conocidos y pueden incluir, sin limitación, acetaminofeno, aspirina, un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, un inhibidor de la ciclooxigenasa y antagonistas de los receptores de NMDA, agonistas de los receptores GABA, relajantes musculares y combinaciones de los mismos. En un aspecto específico, el primer principio activo puede ser hidrocodona y el segundo principio activo puede ser acetaminofeno.

También se pueden utilizar varias cubiertas para proporcionar propiedades de liberación adicionales a la formulación oral. Por ejemplo, en un aspecto la formulación de liberación sostenida puede incluir una capa de liberación inmediata que contiene un tercer principio activo, donde el tercer principio activo puede ser el mismo o diferente del primer principio activo y/o el segundo principio activo. En un aspecto específico, el primer principio activo puede ser hidrocodona, el segundo

principio activo puede ser acetaminofeno y el tercer principio activo puede ser hidrocodona. En otro aspecto, la capa de liberación inmediata puede ser un recubrimiento de liberación inmediata que rodea a la tableta farmacéutica.

5 En otro aspecto de la presente invención, una tableta farmacéutica de liberación prolongada puede ser siempre que incluya una primera capa que contenga un primer principio activo para ser liberado durante un periodo de tiempo sostenido y al menos dos capas adyacentes que son
10 configuradas para regular el acceso de fluidos a una porción de la primera capa, controlando así la liberación del primer principio activo desde la primera capa durante el periodo de tiempo sostenido. Las capas adyacentes pueden incluir al menos un segundo principio activo para ser
15 liberado durante un periodo de tiempo sostenido el cual es diferente al periodo de tiempo del primer principio activo.

En un aspecto específico, el primer principio activo puede ser hidrocodona y el segundo principio activo puede ser acetaminofeno. En ciertos aspectos, por ejemplo, una
20 formulación farmacéutica puede ser configurada de modo tal que la primera capa y las al menos dos capas adyacentes proporcionan una concentración sérica de hidrocodona a un T_{max} desde aproximadamente 3 horas hasta alrededor de 8 horas después de la administración de la tableta al sujeto.
25 Aun en otro aspecto, una formulación farmacéutica puede

además ser configurada de manera que la primera capa y las al menos dos capas adyacentes proporcionan una concentración sérica de hidrocodona a un T_{max} desde aproximadamente 4 horas hasta alrededor de 8 horas después de la administración de la tableta al sujeto. En un aspecto adicional, una formulación farmacéutica puede además ser configurada de manera que la primera capa y las al menos dos capas adyacentes proporciona una concentración T_{max} sérica de hidrocodona en aproximadamente 4 horas hasta alrededor 6 horas después de la administración de la tableta al sujeto.

También son contemplados varios métodos de administración controlada de principios farmacéuticos como parte de la presente invención. Por ejemplo, en un aspecto se proporciona un método para controlar la liberación de fármacos a partir de una formulación de dosificación oral que se ha administrado al sujeto. Tal método puede incluir la exposición regulada de un primer principio activo que contiene una capa en la tableta para el fluido gastrointestinal del sujeto colocando dicha capa entre dos capas adyacentes de liberación controlada que tienen al menos un segundo principio activo.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para limitar la aceleración de la liberación de un principio activo a partir de una

formulación farmacéutica, cuando dicha formulación es expuesta al alcohol. Tal método puede incluir la regulación del acceso de fluido a una porción de una primera capa que contiene dicho principio activo colocando dicha primera

5 capa en contacto con al menos una capa adyacente que regula la exposición de la primera capa al alcohol. Por ejemplo, la primera capa puede ser ubicada entre las dos capas adyacentes donde las capas adyacentes controlan el acceso de fluido a una mayoría del área superficial de la primera

10 capa. Adicionalmente, en algunos aspectos las capas adyacentes pueden contener al menos un segundo principio activo.

Aun en otro aspecto de la presente invención, se proporciona una tableta farmacéutica que limita la

15 liberación acelerada inducida por alcohol de un principio activo. Tal método puede incluir una primera capa que tiene un primer principio activo, la primera capa dispuesta entre dos capas adyacentes, donde al menos una de las capas adyacentes incluye al menos un segundo principio activo.

20 Adicionalmente, las dos capas adyacentes cubren una porción de la primera capa de manera tal que, en un ambiente que contiene alcohol, el alcohol accede a una mayoría del área superficial de la primera capa esta limitado por las dos capas adyacentes hasta la ingesta.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una tableta farmacéutica que limita la liberación acelerada inducida por alcohol de un principio activo. Tal tableta puede incluir una primera capa que

5 tiene un primer principio activo, la primera capa dispuesta entre dos capas adyacentes, donde al menos una de las capas adyacentes incluye al menos un segundo principio activo y cubre una porción de la primera capa. Adicionalmente, tal tableta puede proporcionar una velocidad de liberación del

10 primer principio activo dentro de una solución in vitro desde aproximadamente 30% hasta alrededor del 50% después de aproximadamente 1 hora, desde aproximadamente 45% hasta aproximadamente 75% después de aproximadamente 2 horas y desde aproximadamente 80% hasta aproximadamente 100%

15 después de aproximadamente 4 horas, donde la solución in vitro incluye hasta aproximadamente 40% de etanol.

Aun en otro aspecto, se proporciona una tableta farmacéutica de liberación sostenida de dosificación oral, incluyendo una primera capa que incluye un primer principio

20 activo, una primera capa que incluye un primer principio activo, la primera capa dispuesta entre dos capas adyacentes, al menos una de las cuales incluye al menos un segundo principio activo. Las dos capas adyacentes pueden cubrir una porción de la primera capa para controlar la

25 liberación del primer principio activo a una velocidad de

aproximadamente 30% hasta aproximadamente 45% después de
aproximadamente 1 hora, desde alrededor del 43% hasta
aproximadamente 75% después de alrededor de 2 horas y desde
mas o menos 80% hasta aproximadamente 100% después de
5 aproximadamente 4 horas.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

FIG. 1 es una vista transversal de una tableta
10 farmacéutica de acuerdo con una modalidad de la presente
invención.

FIG. 2 es una vista transversal de una tableta
farmacéutica de acuerdo con otra modalidad de la presente
invención.

15 FIG. 3 es una vista en perspectiva de una tableta
farmacéutica de acuerdo con aun otra modalidad de la
presente invención.

FIG. 4 es un diagrama de flujo del proceso de la
manufactura de una tableta presentada de acuerdo a una
20 modalidad adicional de la presente invención.

FIG. 5 es una representación grafica de los datos
presentados de acuerdo a aun una modalidad adicional de la
presente invención.

FIG. 6 es una representación grafica de los datos presentados de acuerdo a otra modalidad de la presente invención.

FIG. 7 es una representación grafica de los datos presentados de acuerdo a aun otra modalidad de la presente invención.

FIG. 8 es una representación grafica de los datos presentados de acuerdo a una modalidad adicional de la presente invención.

FIG. 9 es una representación grafica de los datos presentados de acuerdo a una modalidad adicional de la presente invención.

FIG. 10 es una representación grafica de los datos presentados de acuerdo a aun una modalidad adicional de la presente invención.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones De Términos Clave

Describiendo y reivindicando la presente invención, se utilizara la siguiente terminología de acuerdo con las definiciones expuestas abajo.

Las formas singulares "un", "uno (a)" y "el (la)" incluyen los plurales referentes a menos que el contexto claramente establezca lo contrario. De este modo,

ejemplo, con relación a "un fármaco" incluye la referencia a uno o mas de tales fármacos y con relación a "un excipiente" incluye la referencia a uno o mas de tales excipientes.

5 Como se uso aquí, los términos "formulación" y "composición" pueden ser utilizados para referirse a una mezcla de uno o más principios activos con un acarreador u otros excipientes.

10 Como se utilizo aquí, "principio activo", "principio bioactivo", "principio activo farmacéuticamente" y "farmacéutico (a)" pueden ser utilizados de manera intercambiable para referirse a un principio o sustancia que tiene actividad fisiológica especificada o seleccionada medible cuando es administrado (a) a un sujeto en una
15 cantidad significativa o efectiva. Es para entender que el termino "fármaco" es expresamente abarcado por la presente definición como muchos fármacos y pro-fármacos son conocidos por tener actividades fisiológicas especificas. Estos términos del arte previo son conocidos en las áreas
20 farmacéutica y medica.

 Como se uso aquí, "primer principio activo", "segundo principio activo" y "tercer principio activo" se refieren a los principios activos incluidos en las formulaciones de acuerdo a los aspectos de la presente invención. Se debe
25 entender que el segundo principio activo tiene que ser

diferente del primer principio activo. Adicionalmente, el tercer principio activo puede ser el mismo que el primero o el segundo principio activo.

Como se uso aquí, "entre" se refiere a una primera
5 capa localizada entre un área envuelta en al menos dos
lados por capas adyacentes. Se debe entender que la primera
capa se localiza "entre" dos capas adyacentes incluidas
aquellas situaciones donde la primera capa esta en contacto
directo con la una o más capa adyacente.

10 Como se utilizo aquí, "liberación controlada" se
refiere a cualquier forma de liberación farmacológica que
sea modificada a partir de la liberación farmacológica
inmediata. Ejemplos no limitantes de liberación controlada
incluyen liberación sostenida, liberación retardada,
15 liberación intermitente, etc.

Como se uso aquí, "sujeto" se refiere a un mamífero
que puede beneficiarse de la administración de un fármaco
composición o método de esta invención. Los ejemplos de
sujetos incluyen a los humanos y puede también incluir
20 otros animales tales como caballos, cerdos, ganado vacuno,
perros, gatos, conejos y mamíferos acuáticos.

Como se utilizo aquí, "nivel sanguíneo" puede ser
utilizado de manera intercambiable con términos tales como
concentración plasmática sanguínea, nivel plasmático,
25 concentración plasmática, nivel sérico, concentración

sérica, nivel sérico sanguíneo y concentración sérica sanguínea.

Como se utilizo aquí, "forma de dosificación oral" y similares se refiere a una formulación que esta lista para administrarse a un sujeto a través de la ruta de administración oral. Los ejemplos conocidos de formas de dosificación oral, incluyen sin limitación, tabletas, capsulas, comprimidos rectangulares, polvos, pellets (bolitas), gránulos, etc. tales formulaciones también incluyen tabletas multicapas donde una capa dada puede representar un fármaco diferente. En algunos aspectos, los polvos, pellets y gránulos pueden estar recubiertos con un polímero adecuado o un material de recubrimiento convencional para lograr, por ejemplo, mayor estabilidad en el tracto gastrointestinal o para alcanzar la velocidad deseada de liberación. Además, las capsulas que contienen un polvo, pellets o gránulos pueden ser cubiertos adicionalmente. Las tabletas y comprimidos rectangulares pueden ser recubiertos adicionalmente. Las tabletas y los comprimidos rectangulares pueden ser marcados para facilitar la división de la dosificación. Alternativamente, las formas dosificación de la presente invención pueden ser formas de dosificación unitaria donde las forma de dosificación esta prevista para transportar una dosis terapéutica por administración.

Como se uso aquí, una "cantidad efectiva" o una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un fármaco se refiere a una cantidad no toxica pero suficiente del fármaco, para alcanzar resultados terapéuticos en el tratamiento de una condición para la cual el fármaco es conocido se refiere a una cantidad no toxica pero suficiente del fármaco, para alcanzar resultados terapéuticos en el tratamiento de una condición para la cual el fármaco es conocido para ser efectivo. Se entiende que varios factores biológicos pueden afectar la capacidad de una sustancia para realizar su tarea prevista. Por lo tanto, una "cantidad efectiva" o una "cantidad terapéuticamente efectiva" puede ser dependiente en algunas instancias de tales factores biológicos. Además, mientras que el éxito de los efectos terapéuticos puede ser medido por un medico u otro personal medico calificado utilizando evaluaciones conocidas en el arte previo, es reconocido que la variación individual y la respuesta a los tratamientos puede el éxito de los efectos terapéuticos una decisión un tanto subjetiva. La determinación de una cantidad efectiva esta bien dentro de la habilidad ordinaria en el arte de las ciencias farmacéuticas y la medicina. Ver, por ejemplo, Meiner y Tonaxcia, "Clinical Trials: Design, Conduct, and Analysis," Monographs in Epidemiology and Biostatistics, Vol. 8 (1986), incorporada aquí como referencia.

Como se uso aquí, "acarreador farmacéuticamente aceptable" y "acarreador" puede ser utilizado de manera intercambiable y se referirse a cualquier material inerte y farmacéuticamente aceptable que tiene substancialmente
5 ninguna actividad biológica y forma una parte sustancial de la formulación.

El termino "mezclado" significa que el fármaco y/u otros ingredientes pueden ser disueltos, dispersados o suspendidos en el acarreador. En algunos casos, el fármaco
10 puede ser uniformemente mezclado en el acarreador.

Como se uso aquí, el término "substancialmente" se refiere a la amplitud o grado completo o casi completo de una acción, característica, propiedad, estado, estructura, pieza o resultado. Por ejemplo, un objeto que esta
15 "sustancialmente" cerrado significaría que el objeto esta completamente cerrado o casi completamente cerrado. El grado exacto permisible de desviación desde la integridad absoluta puede en algunos casos depender del contexto específico. Sin embargo, generalmente hablando la
20 proximidad de la conclusión seria como tener el mismo resultado global como si la conclusión absoluta y total fuese obtenida. El uso de "substancialmente" es igualmente aplicable cuando se uso en una connotación negativa para referirse a la ausencia completa o casi completa de una
25 acción, característica, propiedad, estado, estructura

piezas o resultado. Por ejemplo, una composición que es "substancialmente libre de" partículas o bien si las partículas completamente ausentes o casi completamente ausentes que el efecto seria el mismo como si las partículas estuvieran completamente ausentes. En otras palabras, una composición que esta "substancialmente libre de" un ingrediente o elemento puede aun contener realmente tales elementos siempre que no exista efecto medible de los mismos.

10 Como se uso aquí, el termino "aproximadamente" es utilizado para proporcionar flexibilidad a un intervalo numérico de punto final proporcionando un valor dado que puede estar "un poco arriba de" o "un poco abajo de" el punto final.

15 Como se utilizo aquí, la pluralidad de los artículos, elementos estructurales, elementos composicionales y/o materiales pueden ser presentados en una lista común por conveniencia. Sin embargo, estas listas deben ser construidas como si cada miembro de la lista fuese
20 identificado individualmente como un miembro separado y único. De este modo, ningún miembro individual de tal lista debe ser construido como un hecho equivalente de cualquier otro miembro de la misma lista solamente basados en su presentación en un grupo común sin indicaciones de lo
25 contrario.

Las concentraciones, cantidades y otros datos numéricos pueden ser expresados o presentados aquí en un formato de registro. Para ser comprendido que tal formato de registro es utilizado meramente por conveniencia y brevemente y de este modo debe ser interpretado flexiblemente para incluir no solamente los valores numéricos explícitamente enumerados como los límites del intervalo pero también para incluir todos los valores numéricos individuales o sub-intervalos comprendidos dentro de ese intervalo como si cada valor numérico y su intervalo es explícitamente enumerado. Como una ilustración, un intervalo numérico de "aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5" debe ser interpretado para incluir no solamente los valores explícitamente enumerados de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5 sino también incluir los valores individuales y los sub-intervalos dentro del intervalo indicado. De este modo, incluidos en este intervalo numérico están valores individuales tales como 2, 3 y 4 y sub-intervalos tales como desde 1-3, de 2-4 y de 3-5, etc., así como 1, 2, 3, 4 y 5 individualmente.

El mismo principio aplica a los intervalos que enumeran solamente un valor numérico como un mínimo o un máximo. Además, tal interpretación debe aplicar a pesar de la amplitud del intervalo o las características que son

La presente invención involucra formas de dosificación oral para administrar dos o más principios activos, al menos uno de los cuales es administrado durante un periodo de tiempo extendido o sostenido. En algunos aspectos, tales formas de dosificación oral pueden tener múltiples capas de fármaco que contienen diferentes principios activos. La velocidad de liberación de un principio activo desde una capa de fármaco de una forma de dosificación oral frecuentemente es dependiente de la proporción del área superficial de la capa de fármaco que esta expuesta al ambiente acuoso del tracto gastrointestinal. Esto es particularmente cierto de las capas de fármacos que tienen una matriz hinchable/erosionable donde un principio activo es liberado así la matriz se hincha (ejem., se hidrata) y erosiona debido al ambiente acuoso. Por medio de la exposición controlada físicamente de una porción del área superficial de una capa del fármaco al ambiente gastrointestinal, por ejemplo, cubriéndola con otra capa que contenga un fármaco, puede ser controlada la velocidad de erosión y/o hinchamiento de la capa cubierta y consecuentemente la liberación del fármaco contenido ahí puede ser controlada. En otras palabras, la velocidad de liberación del fármaco dentro de la capa cubierta seria proporcional a la cantidad de área superficial expuesta de esa capa. De este modo si la cantidad de área superficial

expuesta permanece constante, la velocidad de liberación del fármaco a partir de la capa cubierta permanece relativamente constante. Así la velocidad de liberación del fármaco puede ser controlada controlando el área superficial expuesta de la capa que contiene el fármaco. Como la capa que controla, o capas, se hincha (n), la difusión del fármaco dentro de la capa hidratada incrementa, el área superficial para la liberación incrementa y la distancia de difusión para el fármaco disminuye al erosionarse las capas. Con la erosión adicional, el área superficial de la capa de fármaco que esta directamente expuesta al ambiente acuoso es incrementada también efectivamente. Estos efectos combinados de este modo pueden incrementar la liberación del principio activo contenido en la capa cubierta. Cualquier segundo principio activo contenido dentro de la capa adyacente puede ser liberado previo a y durante la exposición a una porción mayor de la capa de fármaco subyacente y así puede llevar a cabo una terapia combinada efectiva.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son diseñadas para proporcionar terapia combinada que incluye capas de fármaco separadas organizadas para proporcionar liberación sostenida de al menos uno de los principios activos contenidos en la composición. Haciendo

referencia ahora a la FIG. 1, un aspecto de la presente invención se muestra en una tableta farmacéutica 10 la cual puede incluir una primera capa 12 que contiene un primer principio activo. La primera capa 12 esta además dispuesta
5 entre dos capas adyacentes 14 que contienen al menos un segundo principio activo. Debido al arreglo de las dos capas adyacentes 14 para cubrir una porción de la primera capa 12, los fluidos acuosos son inhibidos directamente a partir de que entran en contacto las porciones cubiertas 16
10 de la primera capa 12 hasta que son expuestas al ambiente acuoso a través de la erosión o hinchamiento de las capas adyacentes 14. Se debe notar que tal exposición puede o no puede ocurrir simultáneamente al cruzar toda el área superficial de la primera capa. Similarmente, la exposición
15 efectiva y liberación subsecuente del primer principio activo a partir de las áreas cubiertas de la primera capa puede ocurrir previo a la erosión completa de las capas adyacentes pues estas capas se hinchan con los fluidos acuosos. También se debe notar que cada una de las capas
20 adyacentes no pueden necesariamente hincharse o erosionarse a la misma velocidad y de este modo el primer principio activo puede ser liberado mas rápidamente a partir de una superficie bloqueada o impedida al compararla con otras.

En una modalidad, esta previsto que las dos capas
25 adyacentes 14 cubren solamente una porción del área

superficial de la primera capa 12 y así la formulación puede contener una porción no cubierta 18. en esta manera, el primer principio activo puede ser para liberar a partir de la porción no cubierta 18 hasta la exposición concurrente a un ambiente acuoso. En ciertos aspectos esta previsto que el primer principio activo sea primariamente liberado vía la porción no cubierta 18 de la tableta previo a la erosión de las capas adyacentes 14. Esta configuración puede permitir la exposición del área superficial de la primera capa 12 para permanecen constante y de este modo potencialmente aproximarse a una liberación constante y casi de orden cero. En otros aspectos, la liberación del primer principio activo a partir de las porciones no cubiertas 18 puede ocurrir a una velocidad relativamente consistente hasta la exposición de las porciones cubiertas 16, después de lo cual la velocidad de liberación del primer principio activo incrementara de forma relativa a la proporción del área superficial expuesta de la primera capa 12.

Adicionalmente, las capas adyacentes 14 pueden cada una contener el mismo segundo principio activo o pueden contener cada una un principio activo diferente. Los ejemplos no limitantes de los principios activos que pueden ser incluidos dentro de las capas adyacentes son descritos adicionalmente aquí. Además, la composición farmacéutica

puede además incluir un recubrimiento externo como esta descrito aquí. El recubrimiento exterior puede contener el principio activo que es el mismo que el primer o Segundo principio activo o que es diferente del primer y Segundo principio activo.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención puede incluir al menos dos principios activos y al menos un acarreador farmacéuticamente aceptable. Los principios activos y el acarreador farmacéuticamente aceptable se organizan dentro de una primera capa y al menos dos capas adyacentes, como ha sido descrito. En algunos aspectos, las composiciones pueden también incluir al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden también ser proporcionados en una amplia variedad de formas, incluyendo circular, oval, rectangular, triangular, poligonal, cuadrado, etc. las composiciones pueden también ser creadas en una variedad de tamaños. En un aspecto, una tableta puede tener un tamaño desde aproximadamente 0.25 cm hasta aproximadamente 3.05 cm. En otro aspecto, una tableta puede tener un intervalo de tamaño desde aproximadamente 0.51 cm hasta aproximadamente 2.54 cm. Aun en otro aspecto, una tableta puede tener un intervalo de tamaño desde aproximadamente 1.02 cm hasta aproximadamente 2.03 cm. También son contempladas varias dimensiones de comprimidos

rectangulares. En un aspecto, por ejemplo, un comprimido rectangular puede ser desde aproximadamente 0.25 cm hasta aproximadamente 1.52 cm en amplitud y desde aproximadamente 0.51 cm hasta aproximadamente 3.05 cm en longitud. En otro
5 aspecto, un comprimido rectangular puede ser desde alrededor de 0.51 cm hasta aproximadamente 1.02 cm en amplitud y desde mas o menos 1.52 cm hasta aproximadamente 2.29 cm en longitud.

Adicionalmente, las varias capas pueden ser de
10 cualquier grosor que pueda ser útil en una formulación farmacéutica. Por ejemplo, en un aspecto de la primera capa o una de las capas adyacentes pueden tener un grosor de aproximadamente 0.13 cm hasta alrededor de 1.27 cm. En otro aspecto, de la primera capa o una las capas adyacentes
15 pueden tener un grosor de aproximadamente 1.27 cm hasta aproximadamente 0.76 cm. Aun en otro aspecto, de la primera capa o una de las capas adyacentes pueden tener un grosor de aproximadamente 0.19 cm hasta aproximadamente 0.32 cm.

Son contempladas numerosas configuraciones diferentes
20 de primeras capas. Por consiguiente, la primera capa puede ser configurada para liberar al primer principio activo con varios perfiles de liberación. Hasta la ingesta, la liberación a partir de la primera capa será limitada por el área superficial expuesta, por ejem., aquellas regiones no
25 impedidas por las capas adyacentes. La velocidad inicial de

liberación del primer principio activo a partir de la primera capa es por lo tanto dependiente de la proporción de área superficial expuesta de la primera capa en una forma particular de dosificación oral y las características de hidratación de aquella capa debido a la absorción de fluidos. Como las capas adyacentes son degradadas y/o hinchadas, los fluidos son para contactar el área superficial bloqueada de la primera capa y la velocidad de liberación del primer principio activo acelerara en proporción al área superficial expuesta. Las características de liberación del primer principio activo pueden ser además alteradas, sin embargo, utilizando materiales de liberación extendida dentro de la primera capa. De este modo la velocidad de liberación del primer principio activo puede ser controlada primariamente por la acción de impedimento de las capas adyacentes y secundariamente por cualquiera de las propiedades de liberación sostenida de la matriz que comprende la primera capa, la velocidad de erosión y la solubilidad del primer principio activo. Aunque se pueden alcanzar varios perfiles de liberación, en un aspecto la liberación del primer principio activo a partir de la formulación puede ocurrir a una velocidad relativamente constante. Dichas velocidades de liberación constante pueden ser alcanzadas utilizando las capas adyacentes en la formulación que permanecen intactas

por la mayor parte de la duración de la liberación del primer principio activo. Tal formulación puede mantener una velocidad de liberación constante y en algunos aspectos la primera capa es expuesta solamente alrededor de un borde periférico a través de la mayoría de la duración de la liberación.

Varios principios activos pueden ser liberados de una formulación oral en una manera de liberación sostenida que es dependiente de la orientación relativa de las capas organizando las múltiples capas farmacéuticas en geometrías particulares. Como se noto previamente, esto puede ser logrado organizando las capas particulares para cubrir otra capa así se minimiza la exposición acuosa de la capa cubierta después de la ingesta. Así los múltiples principios activos que tienen diferentes perfiles de liberación pueden ser proporcionados en la misma formulación farmacéutica. Esto puede ser particularmente efectivo para aquellas combinaciones farmacéuticas que están previstas para trabajar en tándem, si aumenta o no sinérgicamente.

Adicionalmente a la orientación física relativa de la primera capa y las capas adyacentes, la velocidad de erosión de cada tipo de capa puede contribuir al perfil de liberación de la combinación farmacéutica. Por ejemplo, formulando las capas adyacentes para erosionar mas

lentamente, la combinación farmacéutica proporcionara una $T_{\max}$ mas larga y de este modo prolongar la liberación sostenida del primer principio activo. Alternativamente, formulando las capas adyacentes para erosionarse mas rápidamente, la combinación farmacéutica proporcionara una $T_{\max}$ mas corta y así reducir la liberación sostenida del primer principio activo. Similarmente, la velocidad de erosión de las capas adyacentes puede ser utilizada para reducir o prolongar la liberación de ambos tanto el segundo principio activo como el primer principio activo.

Las velocidades relativas de erosión de la primera capa y las capas adyacentes pueden ser seleccionadas para proporcionar perfiles de liberación específicos. Por ejemplo, en un aspecto las velocidades de erosión para la primera capa y las capas adyacentes pueden ser las mismas. En otro aspecto, las capas adyacentes pueden erosionarse a una velocidad más alta que la primera capa. Aun en otro aspecto, las capas adyacentes pueden erosionarse a una velocidad mas baja que la primera capa. Adicionalmente, se contemplo que las capas adyacentes pueden erosionarse a diferentes velocidades una a partir de otra. Por ejemplo, en un aspecto cada una de las capas adyacentes pueden erosionarse a diferentes velocidades que son más altas que la velocidad de erosión de la primera capa. En otro aspecto, cada una de las capas adyacentes puede erosionarse

a diferentes velocidades que son mas bajas que la velocidad de erosión de la primera capa. Aun en otro aspecto, cada una de las capas adyacentes puede erosionarse a diferentes velocidades, una que es mas alta que la velocidad de erosión de la primera capa y una que es mas baja que la velocidad erosión de la primera capa. En un aspecto adicional, una capa adyacente puede ser erosionada a la misma velocidad que la primera capa y una capa adyacente puede erosionarse a una velocidad diferente que la primera capa.

Como las varias capas se hidratan, la liberación del fármaco ocurre vía la erosión y difusión a través de la respectiva capa hidratada. El grado de hidratación y la solubilidad del fármaco respectivo dentro de la capa hidratada afectan la liberación del fármaco. La velocidad de liberación de los primer y segundo principios activos puede, por lo tanto, también ser afectadas por las solubilidades de cada uno de los principios activos. Lo bien que es solubilizado un principio activo en el ambiente acuoso del tracto gastrointestinal es un factor que determina el curso temporal de la liberación sostenida. Adicionalmente, la solubilidad del segundo principio activo determina que tan rápido son expuestas las porciones impedita de la primera capa y de este modo determina hasta cierto punto la liberación de ambos principios activos.

Como corresponde, varios factores tales como la relación espacial relativa de la primera capa y las capas adyacentes, la hidratación y las velocidades de erosión de las capas, el nivel de compresión de las capas y las solubilidades de los principios activos pueden determinar la duración de la liberación de ambos tanto el primero como el segundo principios activos. Son contempladas varias duraciones para la liberación sostenida del primer principio activo. Por ejemplo, en un aspecto la composición farmacéutica puede proporcionar la liberación del primer principio activo por al menos 4 horas. En otro aspecto, la composición farmacéutica puede proporcionar la liberación del primer principio activo por al menos 8 horas. Aun en otro aspecto, la composición farmacéutica puede proporcionar la liberación del primer principio activo por al menos 12 horas. En un aspecto adicional, la composición farmacéutica puede proporcionar la liberación del primer principio activo por al menos 24 horas. Aun en un aspecto adicional, la composición farmacéutica puede proporcionar la liberación del primer principio activo por al menos 36 horas.

Como ha sido descrito, en varios aspectos de la presente invención, el segundo principio activo puede ser proporcionado como liberación sostenida. Como tal, es considerado un intervalo amplio de características de

liberación. Por ejemplo, en un aspecto la composición farmacéutica puede proporcionar la liberación del segundo principio activo por al menos 3 horas. En otro aspecto, la composición farmacéutica puede proporcionar la liberación del segundo principio activo por al menos 6 horas. Aun en otro aspecto, la composición farmacéutica puede proporcionar la liberación del segundo principio activo por al menos 12 horas. En un aspecto adicional, la composición farmacéutica puede proporcionar la liberación del segundo principio activo por al menos 18 horas.

Como ha sido descrito, las capas adyacentes de las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser utilizadas para bloquear físicamente el acceso de los fluidos a una porción de la primera capa, así se controla el área superficial desde la cual puede ser liberado el primer principio activo. Las capas adyacentes pueden ser seleccionadas para erosionar durante varias duraciones. Por consiguiente, las capas adyacentes pueden ser diseñadas para afectar una velocidad sostenida de la liberación del primer principio activo dentro de una duración particular seguida a la ingesta de la forma de dosificación oral tiempo durante el cual las capas adyacentes pueden liberar al menos un segundo principio activo al erosionarse las capas. Son contempladas numerosas configuraciones de capas adyacentes para liberar al menos un segundo principio

activo y proporcionar el impedimento adecuado a la primera capa para afectar la liberación sostenida del primer principio activo a partir de ahí. La velocidad de erosión de las capas adyacentes pueden ser además variados al
5 incluir ahí materiales de liberación sostenida, o incluyendo materiales para permitir una erosión mas rápida de las capas adyacentes.

Las formulaciones orales y varia capas como se revelo aquí pueden ser formadas por cualquier medio conocido por
10 alguien con habilidades ordinarias en el arte previo, como por compresión, moldeo, etc., siempre que las formulaciones sean construidas teniendo capas con las geometrías relativas de acuerdo a varios aspectos de la presente invención. Los métodos generales para preparar formas
15 sólidas de dosificación oral se pueden encontrar en Remington, supra, Capitulo 45, el cual se incorpora aquí como referencia.

Son contemplados numerosos principios activos que pueden ser transportados desde las formulaciones orales de
20 liberación sostenida de acuerdo a los aspectos de la presente invención. De este modo las formulaciones no están limitadas a una clase particular pero pueden incluir cualquier combinación de al menos dos principios activos que pueden ser transportados durante un periodo extendido
25 de tiempo. Se contem que las combinaciones de los

46

principios activos pueden tener acciones relacionadas o no relacionadas. En algunos casos, las acciones de la combinación de principios activos pueden ser sinérgicamente mejorados. Cualquier combinación de fármacos conocida, por
5 alguien de habilidades ordinarias en el arte, puede ser transportada juntos vía las formulaciones de dosificación oral de acuerdo a aspectos de la presente invención. Los ejemplos de clases superiores de fármacos pueden incluir, sin limitación, analgésicos, medicamentos para el resfriado
10 y sinusitis, medicamentos cardiovasculares, medicamentos para la presión sanguínea, medicamentos reguladores de lípidos, moduladores neuroquímicos tales como inhibidores de la recaptación de serotonina, antibióticos, antivirales y cualquier otra medicación que puede ser benéficamente
15 administrada como una formulación de liberación sostenida.

Adicionalmente, varias combinaciones de principios activos pueden ser formuladas juntas para proporcionar composiciones farmacéuticas benéficas de acuerdo a los aspectos de la presente invención. Los ejemplos de tales
20 combinaciones pueden incluir, sin limitación combinaciones de analgésicos, un analgésico y un principio anti-inflamatorio, un antihistamínico y un descongestionante, un analgésico y un antihistamínico o un descongestionante, un analgésico y un antipirético, un analgésico opiáceo y un

principio antiemético, un relajante muscular y un agonista de receptores GABA, etc.

Una clase de principios activos que pueden proporcionar un beneficio a un sujeto a través del transporte de liberación sostenida incluye a los compuestos analgésicos. Típicamente, los analgésicos de liberación inmediata pueden ser ingeridos frecuentemente y tienden a disminuir el efecto terapéutico durante el sueño. Los analgésicos de liberación sostenida pueden ser altamente benéficos para un sujeto debido a que reducen la frecuencia de dosificación y los periodos extendidos de sueño. Tal como, una combinación de al menos dos analgésicos pueden ser administrados de acuerdo a los aspectos de la presente invención para proporcionar alivio terapéutico extendido del dolor.

En un aspecto de la presente invención, al menos uno de los principios activos en la formulación oral puede incluir un agonista opiáceo. Los ejemplos de los agonistas opiáceos pueden incluir, sin limitación, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, apomorfina, apocodeina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeina, ciclazocina, ciclorfeno, ciprenorfina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeina, dihidromorfina, dimenoxadol, mefeptanol, dimetiltlambuteno, butina de dioxiafetiloo,

dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidroximetilmorfinano, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levalorfan, levorfanol, 5 levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metilmorfina, metopon, morfina, mirofina, nalbufina, narceina, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, ohmefentanilo, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, 10 pentazocina, fenadoxona, fenomorfona, fenazocina, fenoperidina, folcodina, piminodina, piritramida, propheptazina, promedol, profadol, properidina, propiram, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tramadol, tilidina y sales o combinaciones de los mismos. Varios agonistas 15 opiáceos pueden contener uno o mas centros asimétricos y pueden así resultar en formas enantioméricas, diasteroméricas y otras formas esteroisoméricas. La presente invención implica también abarcar todas las formas posibles así como sus formas racémicas y resueltas y 20 mezclas de las mismas. Cuando los compuestos descritos aquí contienen un doble enlace olefínico u otros centros de asimétricos y a no ser que se especifique lo contrario esta previsto incluir ambos isómeros geométricos el E y el Z. todos los tautómeros están previstos para ser abarcados por 25 la presente invención también.

En un aspecto, la formulación oral puede incluir al menos un agonista opiáceo tal como la hidrocodona. La hidrocodona también puede ser incluida en la formulación como una sal. Las sales de hidrocodona farmacéuticamente

5 aceptables incluyen al bitartrato de hidrocodona, el bitartrato de hidrocodona hidratado, el clorhidrato de hidrocodona, el p-toluensulfonato de hidrocodona, fosfato de hidrocodona, tiosemicarbazona de hidrocodona, sulfato de hidrocodona, trifluoroacetato de hidrocodona,

10 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

15 monobásico de hidrocodona, sal inorgánica de hidrocodona, sal orgánica de hidrocodona, acetato de hidrocodona trihidratado, bis(heptafluorobutirato) de hidrocodona, bis(metilcarbamato) de hidrocodona,

bis(pentafluoropropionato) de hidrocodona, bis(piridin

20 carboxilato) de hidrocodona, bis(trifluoroacetato) de hidrocodona, clorhidrato de hidrocodona, y sulfato de hidrocodona pentahidratado. En un aspecto específico, el agonista opiáceo puede ser bitartrato de hidrocodona.

Un problema potencial que puede surgir con cualquier

25 formulación de agonista opiáceo de liberación sostenida es

el abuso del fármaco. Por trituración o mascando una formulación oral prevista para la liberación sostenida, una concentración mas alta del agonista opiáceo puede ser liberado inmediatamente. Para descartar tal actividad, un

5 antagonista opiáceo secuestrado puede ser incluido en la formulación. Cuando tal tableta es triturada o masticada, el antagonista opiáceo es liberado junto con el agonista opiáceo para competir con los receptores opiáceos en el sujeto, de este modo reducen los efectos del agonista. Los

10 ejemplos de antagonistas opiáceos incluyen, sin limitación, naltrexona, naloxona, nalmefeno, metilnaltrexona, naloxona, metyoduro de naloxona, nalorfin, naloxonazina, nalida, nalmexona, nalbufina, dinicotinato de nalorfin, isotiocianato de naltrindol, naltriben, nor-binaltorfimina,

15 b-funaltrexamina, BNTX, ciprodime, etc.

Los principios activos de analgésicos pueden también incluir compuestos anti-inflamatorios no-esteroides (AINES). Los AINES son fármacos que pueden producir efectos analgésicos, antipiréticos y anti-inflamatorios en un

20 sujeto después de la administración. Muchos AINES actúan como inhibidores no-selectivo de la enzima ciclooxigenasa, inhibiendo ambas enzimas la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y de este modo ejercen efectos a través de la ruta bioquímica ácido araquidónico. Los

25 ejemplos de los AINES útiles pueden incluir, sin

limitaciones, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, cetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ceterolaco, ácido tiaprofenico, fluprofeno, ácido bucloxico, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, tiopinaco, zidometacina, acemetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinaco, ácido mefenamico, ácido meclofenamico, ácido flufenamico, ácido niflumico, ácido tolfenamico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam o isoxicam y los similares. Tales principios anti-inflamatorios no esteroideos también incluyen a los inhibidores de la ciclooxigenasa tales como celecoxib (SC-58635), DUP-697, flosulido (CGP-28238), meloxicam, ácido 6-metoxi-2 naftilacético (6-MNA), VIOXX® (MK-966), nabumetona (profarmaco de 6-MNA), nimesulido, NS-398, SC-5766, SC-58215, y T-614 como amantadina (1-aminoadamantina) y memantina (3,5-dimetilaminoadamantona) sus mezclas y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

Principios analgésicos útiles también pueden incluir inhibidores COX-2 específicos. Se debe notar que ahí pueden estar ciertos compuestos que son clasificados tanto como AINES y como inhibidores COX-2 debido a la acción

inhibitoria de muchos AINES sobre la enzima ciclooxigenasa-2. Como tal, la categorización de un compuesto dentro de una clase particular no debe ser vista como una limitante en ninguna manera. Los ejemplos no limitantes de inhibidores COX-2 pueden incluir valdecoxib (BEXTRA®), celecoxib (SC-58635; CELEBREX®), DUP-697, flosulido (CGP-28238), meloxicam, ácido 6-metoxi-2 naftilacético (6-MNA), MK-966 (VIOXX®), nabumetona (profarmaco de 6-MNA), nimesulido, NS-398, SC-5766, SC-58215, T-614; etc. Los inhibidores de la Ciclooxigenasa-3 (COX-3) tales como el acetaminofeno también han sido reportados en el arte y pueden ser compuestos útiles para incluirlos en las formas de dosificación de liberación sostenida de la presente invención

Los antagonistas de los receptores del ácido N-metil-D-aspartico--(NMDA) también pueden ser incluidos en las formulaciones de liberación sostenida de la presente invención para proporcionar alivio terapéutico del dolor. Los ejemplos no limitantes pueden incluir dextrorfan, destrometorfan, cetamina, amantadina, memantina, eliprodil, efenprodil, dizocilpina, remacemida, iamotrigina, riluzol, aptiganel, fenciclidina, flupirtina, celfotel, felbamato, espermita, espermidina, levemopamil, APV y sales, esteres, precursores metabólicos o combinaciones de los mismos que son farmacéuticamente aceptables.

Loas agonistas del ácido gama-butírico (GABA), también pueden ser incluidos en las formulaciones de liberación sostenida de la presente invención, para proporcionar varios efectos terapéuticos tales como efectos anti-
5 ansiedad, efectos anti-convulsivos, etc. Los ejemplos de los agonistas del GABA pueden incluir, sin limitación, avermectinas tales como doramectina, selamectina e ivermectina, barbitúricos, bicuculinas, benzodiazepina, baclofeno, cannabinoides, carbamazepinas, derivados de
10 ciclopirrolona tales como exzopiclona y zopiclona, etanol, gabapentina, gabazina, gama-hidroxitirato (GHB), imidazopiridinas tales como zaleplon y zolpidem, muscimol, fenitoína, picrotoxina, progabido, propofol, tujona, valproato y sales, esteroides, precursores metabólicos o
15 combinaciones de los mismos que sean farmacéuticamente aceptables.

La cantidad de un principio activo analgésico para ser administrado oralmente puede medirse de acuerdo a variados y diferentes parámetros. En un aspecto, la cantidad de un
20 analgésico administrado puede ser una cantidad suficiente para alcanzar un efecto terapéutico. La cantidad requerida para obtener un efecto terapéutico puede variar dependiendo de un número de factores, incluyendo la actividad o potencia del principio activo analgésico específico
25 seleccionados, así como de variaciones fisiológicas entre

los sujetos como la tolerancia al fármaco y cuestiones metabólicas generales. Las combinaciones particulares de los principios activos analgésicos también pueden afectar la cantidad de cada uno a ser administrado debido a los efectos de soporte o sinérgicos entre los fármacos. En un aspecto, la variación de comportamiento puede proporcionar algunas medida de la efectividad terapéutica. Como tal, esta entre los conocimientos de aquellos habilitados del arte y en vista de la presente revelación para determinar las dosis de los principios activos analgésicos que son efectivos terapéuticamente para un sujeto dado.

En un aspecto específico de la presente invención se proporciona una formulación farmacéutica que tiene una primera capa de liberación sostenida que contiene hidrocodona, dos capas adyacentes de liberación sostenida que contienen acetaminofeno y una capa exterior de liberación inmediata que contiene hidrocodona. En un aspecto, la capa exterior de liberación inmediata puede ser un recubrimiento exterior de liberación inmediata que sustancialmente rodea a la tableta farmacéutica. Tal formulación puede proporcionar la liberación inmediata de hidrocodona hasta la ingesta para el alivio inmediato del dolor y la liberación extendida de acetaminofeno seguido por la liberación extendida de hidrocodona para el alivio del dolor a largo plazo. Mas específicamente, sobre la

ingesta del recubrimiento exterior de la formulación comienza la liberación inmediata de hidrocodona para proporcionar rápido alivio del dolor a un sujeto. Como el recubrimiento exterior se erosiona por fuera, las capas
5 adyacentes que contienen acetaminofeno y una porción de la primera capa que contiene hidrocodona son expuestas. Siguiendo tal exposición, el acetaminofeno es liberado desde las capas adyacentes y una porción de la hidrocodona es liberada desde las porciones expuestas de la primera
10 capa. La cantidad de hidrocodona liberada a partir de la primera capa puede ser proporcional a la cantidad de área superficial expuesta de dicha capa. Como las capas adyacentes se expanden y degradan, el área superficial adicional de la primera capa es expuesta al liquido acuoso
15 de ese modo incrementa la cantidad de hidrocodona liberada desde ahí.

En las formulaciones orales pueden ser utilizadas varias dosis de hidrocodona de acuerdo a aspectos de la presente invención. Por ejemplo, en un aspecto la
20 hidrocodona puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 40 mg. En otro aspecto, la hidrocodona puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente 2 mg hasta alrededor de 25 mg. Aun en otro aspecto, la hidrocodona puede estar presente en una
25 cantidad de aproximadamente 5 mg hasta alrededor de 20 mg.

De manera similar, pueden ser usadas varias dosis de acetaminofeno en las formulaciones orales de acuerdo a aspectos de la presente invención. Por ejemplo, en un aspecto el acetaminofeno puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 1500 mg. En otro aspecto el acetaminofeno puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 700 mg. Aun en otro aspecto el acetaminofeno puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente 200 mg hasta alrededor de 500 mg.

Se pueden utilizar numerosos acarreadores farmacéuticamente aceptables en la primera capa y capas adyacentes de acuerdo a aspectos de la presente invención. Un acarreador particular puede ser seleccionado debido a la velocidad de erosión, compatibilidad con el principio activo o cualquier otro criterio útil. Los ejemplos de acarreadores pueden incluir, sin limitación, lactosa, almidón, sucrosa, glucosa, dextrosa, caolin, celulosa microcristalina, etil celulosa, metil celulosa, ácido estearico, estearato de magnesio, fosfato de di-calcio, gomas, sulfato de calcio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de sodio, cloruro de sodio, fosfato de calcio, manitol, sorbitol, inositol, talco, polietilen glicol, polivilpirrolidona, carboxialquil celulosa y similares así como también combinaciones de los mismos.

Son contemplados varios polímeros hinchables y/o erosionables para la inclusión en las capas adyacentes y la primera capa. Los polímeros específicos o la combinación de polímeros puede ser seleccionada para alcanzar velocidades de hinchamiento y/o erosión particulares. Los ejemplos no limitantes de tales polímeros pueden incluir polilactidos, poliglicolidos, polilactido-co-glicolidos, ácidos polilacticos, ácidos poliglicolicos, ácidos polilactico-co-glicólico, policaprolactona, policarbonatos, poliesteramidas, polianhidridos, ácidos poliamino, poliortoesteres, poliacetilos, policianoacrilatos, polieteresteres, polidiozanonas, polialquilen alquilatos, copolímeros de polietilen glicol y poliortoester, poliuretanos biodegradables, hidrogeles, combinaciones y copolímeros de los mismos. Adicionalmente los ejemplos no limitantes también pueden incluir polímeros hidrosolubles de alto peso molecular tales como óxido de polietileno y derivados de polímero celulósico incluyendo hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboxi metilcelulosa de sodio, carboximetil celulosa de calcio, metil celulosa, también no celulosicos tales como maltodextrina, polivinilos, alcohol polivinílico, ácidos poliacrilicos, alginatos, gelatina, gomas naturales, incluyendo guar, versiones ligeramente

reticuladas de estos polímeros, almidones, copolímeros de injertos de almidón y similares.

Las formulaciones de liberación sostenida de la presente invención pueden incluir adicionalmente varios excipientes farmacéuticamente aceptables. La selección de los excipientes particulares para una formulación dada puede depender de los principios activos empleados, la forma física de las varias capas de la formulación, el curso temporal de los efectos de liberación sostenida y otros factores. Los ejemplos no limitantes de los excipientes pueden incluir glucosa, lactosa, azúcares naturales tales como sucrosa, glucosa o edulcorantes de maíz, sorbitol, gomas naturales o sintéticas tales como la goma de acacia, tragacanto alginato de sodio y goma arábiga, gelatina, manitol, almidones tales como pasta de almidón, almidón de maíz o almidón de papa, trisilicato de magnesio, talco queratina, sílica coloidal, urea, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dibásico de calcio, celulosa cristalina, metil celulosa, carboximetil celulosa, polietilen glicol, ceras, glicerina y solución salina entre otras.

Las formulaciones de liberación sostenida de la presente invención también pueden incluir al menos un anti-adherente, aglutinante, desintegrante, deslizante,

lubricante u otros ingredientes conocidos para uso en las preparaciones farmacéuticas.

Los antiadherentes pueden incluir agentes que previenen la adhesión de los ingredientes de la formulación de dosificación sólida a las perforadoras y moldes durante el proceso de fabricación de los comprimidos. Tales compuestos incluyen a modo de ejemplo y sin limitación, estearato de magnesio, talco, estearato de calcio, behenato de glicerilo, PEG, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, ácido esteárico, etc.

Los aglutinantes pueden incluir excipientes que además contribuyen a las propiedades de liberación controlada de los principios activos a partir de la formulación. Los aglutinantes pueden incluir sustancias utilizadas para ocasionar la adhesión de partículas de polvo en las formulaciones de dosificación sólida. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, acacia, tragacanto, ácido algínico, alginato de sodio, carboximetil celulosa, poli(vinilpirrolidona), azúcares compresibles (ejem., NuTab), glucosa, edulcorantes de maíz, etil celulosa, gelatina, albúmina, colageno, glucosa líquida, metil celulosa, polipropilén glicol, copolímero de polioxiétilen-polipropileno, éster de polietileno, éster de polietilén sorbitan, óxido de polietileno, polietilén glicol, ceras, polímeros (ejem., PLURONIC® F68, PLURONIC®

F 127), providota, resinas de intercambio iónico tales como acrilato reticulado y resinas de intercambio iónico basadas en estireno y almidón pre-gelatinizado y otros materiales conocidos en el arte previo.

5 Los desintegrantes incluyen compuestos utilizados en las formas de dosificación sólida para promover el desbaratamiento de la masa sólida en partículas mas pequeñas que son dispersadas o disueltas mas fácilmente. Los ejemplos de desintegrantes pueden incluir, sin
10 limitación, almidones tales como almidón de maíz, almidón de papa, almidones pre-gelatinizados y modificados de los mismos, edulcorantes, arcillas tales como la bentonita, celulosa microcristalina, metil celulosa, carboximetil celulosa de calcio, carboximetil celulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, dióxido de silicio
15 coloidal, ácido algínico, alginato de sodio, poliacrilin celulosa de potasio, alginatos, almidón de glicolato de sodio, gomas, agar, guar, garrofín, caraya, xantana, pectina, tragacanto, agar, bentonita, polivinilpirrolidona,
20 combinaciones de las mismas y otros materiales conocidos en el arte.

Los deslizantes son agentes utilizados en las formulaciones de dosificación sólida para promover la capacidad de fluir libremente de la masa sólida. Por
25 ejemplo, tales compuestos pueden incluir, sin limitación,

sílica coloidal, almidón de maíz, talco, silicato de calcio, silicato de magnesio, Silicon coloidal, fosfato tribásico de calcio, hidromel de Silicon, combinaciones de los mismos y otros materiales conocidos en el arte.

- 5 Los lubricantes incluyen sustancias utilizadas en las formulaciones de dosificación sólida para reducir la fricción durante la compresión. Tales compuestos pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de calcio, estearato
- 10 de zinc, estearato de magnesio, polietilén glicol, talco, aceite mineral, ácido esteárico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, combinaciones de los mismos y otros materiales conocidos en el arte.

- La formulación de liberación sostenida de la presente
- 15 invención puede también incluir al menos un agente acidulante, agente alcalinizante, agente buffer u otros ingredientes conocidos para uso en las preparaciones farmacéuticas.

- Los agentes acidulantes pueden incluir compuestos
- 20 utilizados para proporcionar un medio ácido para la estabilidad del producto. Tales compuestos incluyen, sin limitación, ácido acético, aminoácidos, ácido cítrico, ácido fumárico y otros alfa hidroxí ácidos, ácido ascórbico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc.

Los agentes alcalizantes pueden incluir los compuestos utilizados para proporcionar un medio alcalino para la estabilidad del producto. Tales compuestos incluyen, sin limitación, soluciones de amoniaco, carbonato de amonio, dietanol amina, monoetanol amina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanol amina, trolamina, etc.

Los antioxidantes pueden incluir agentes los cuales inhiben la oxidación y por lo tanto son utilizados para prevenir el deterioro de las preparaciones por procesos oxidativos. Tales compuestos incluyen, sin limitación, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, propil galato, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, sulfoxilato de formaldehído de sodio, metabisulfito de sodio, etc.

Los agentes buffer (amortiguadores) pueden incluir compuestos utilizados para amortiguar los cambios en el pH en la dilución. Tales compuestos pueden incluir, sin limitación, metafosfato de potasio, fosfato de potasio, acetato de sodio monobásico, citrato de sodio anhidro y deshidratado, etc.

Las formas de dosificación de liberación sostenida de acuerdo a algunos aspectos de la presenta invención puede además incluir varios recubrimientos. Tales recubrimientos

pueden realizar cualquier numero de funciones, que incluyen, pero no limitado a, protegiendo la forma de dosificación oral del ambiente así mejorando la estabilidad, enmascarando sabores y olores desagradables, facilitando la ingesta, mejorando la identidad del producto, facilitando el manejo durante la manufactura, mejorando la integridad mecánica para reducir los daños, para proporcionar la administración del principio activo adicional y/o para regular además la liberación de la formulación de liberación sostenida. Como se muestra en la FIG. 2, una formulación farmacéutica 20 puede incluir un recubrimiento 22 para proporcionar cualquiera de las características antes mencionadas. El recubrimiento de la formulación puede ser logrado por cualquier medio conocido, incluyendo, pero sin limitación, recubrimiento de azúcar, recubrimiento pelicular de polímeros, microencapsulación, recubrimiento por compresión, etc. Varias técnicas y materiales de recubrimiento son conocidos en el arte. Por ejemplo, el material que puede ser útil como recubrimiento entérico puede incluir, sin limitación, ftalato acetato de celulosa, ftalato acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, copolímeros de ácido metacrílico-éster del ácido metacrílico, trimelitato acetato de celulosa, carboximetiletil celulosa, succinato acetato de hidroxipropilmetil celulosa, etc., y

combinaciones de los mismos. Mezclas de ceras, barniz, zein, etil celulosa, resinas acrílicas, acetato de celulosa, elastómeros de silicona, etc., pueden ser utilizados para lograr varios recubrimientos de liberación sostenida. Los métodos generales de recubrimiento pueden encontrarse en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 20 Ed. (2000), Capítulo 46, el cual se incorpora aquí como referencia.

El recubrimiento puede ser primariamente protector y de este modo proporciona un tiempo de vida en anaquel prolongada del fármaco durante el almacenaje. Adicionalmente, el recubrimiento puede contener un principio activo que es el mismo o bien diferente del primer principio activo o el al menos un segundo principio activo. En un aspecto, el principio activo contenido en el recubrimiento 22 puede ser el mismo que el primer principio activo contenido en la primera capa 12. De esta manera, el primer principio activo puede ser de liberación inmediata desde el recubrimiento en la ingesta de la formulación oral y proporcionar liberación extendida o sostenida desde la primera capa al romperse las dos capas adyacentes. Adicionalmente, el principio activo contenido en el recubrimiento puede ejercer el mismo o diferente efecto terapéutico al compararse con los principios activos contenidos en la primera capa y las capas adyacentes.

ejemplo, una formulación que contiene agonistas opiáceos de liberación sostenida puede incluir un agonista opiáceo adicional el cual es el mismo o diferente en el recubrimiento de liberación inmediata para proporcionar rápidamente niveles séricos sanguíneos de C_{max} para el alivio del dolor previo a la liberación de los agonistas opiáceos desde la primera capa.

En otro aspecto, el recubrimiento 22 puede ser un recubrimiento de liberación retardada. Tal como, el inicio de la erosión de las capas adyacentes pueden ser retrasadas por el rompimiento del recubrimiento 22 siguiendo la ingesta, así controlando además las características de la liberación del primer y el según principio activo. Adicionalmente, un recubrimiento de liberación controlada puede también ser aplicado a solamente una porción de una superficie exterior de las capas adyacentes. Tal recubrimiento puede permitir a la composición farmacéutica erosionar primariamente los bordes y de este modo proporciona variabilidad adicional para potencial los perfiles de liberación. Se debe notar que el recubrimiento de liberación retardada también puede contener un principio activo que puede ser el mismo que o diferente de el primer principio activo y el al menos un segundo principio activo.

La capas de liberación inmediata también pueden incluirse en las formulaciones farmacéuticas de la presente

invención las cuales son distintas de los recubrimientos. Como se muestra en la FIG. 3, por ejemplo, una tableta farmacéutica 30 puede incluir una primera capa 32 que contiene un primer principio activo, donde la primera capa 32 esta rodeada por una capa adyacente 34 que bloquea el acceso de fluidos a una porción de la primera capa 32. en este caso, la capa adyacente 34 es una estructura única que rodea a la primera capa 32 por tres lados. Como se ha descrito, la capa adyacente 34 puede contener al menos un segundo principio activo para liberarse al erosionarse la capa. Una capa de liberación inmediata 36 puede ser incluidas en la tableta farmacéutica 30 proporciona la liberación inmediata de un tercer principio activo. El tercer principio activo puede ser el mismo o diferente del primer principio activo o el segundo principio activo. En esta configuración particular, la liberación del segundo principio no es dependiente de las propiedades de liberación inmediata de la capa de liberación inmediata 36.

Ejemplos

Se proporcionan los siguientes ejemplos de formulaciones de bitartrato de hidrocodona y acetaminofeno para promover un entendimiento más claro de ciertas modalidades de la presente invención, y de ninguna manera significan ser limitantes en la misma.

Ejemplo 1

El siguiente es un ejemplo de una formulación para una tableta de 10/500 mg de bitartrato de hidrocodona/acetaminofeno. Cada una de las porciones ejemplificadas abajo es formulada por separado y comprimida en una única tableta tricapa que tiene una configuración como se muestra en la FIG 1. La tableta incluye una capa de hidrocodona de liberación extendida dispuesta entre dos capas de acetaminofeno de liberación extendida.

Tabla 1: Capa de Liberación Extendida de Hidrocodona

% por unidad de dosificación ¹	por unidad ²	Ingrediente	mg/unidad de dosificación
1.03	5.00	Bitartrato de hidrocodona, USP	10.00
1.70	8.25	Dispersión acuosa de etil celulosa, NF	16.50
8.26	40.00	Etil celulosa, NF	80.00
7.48	36.25	Cera Carnauba, NF	72.50
2.06	10.00	Sulfato de calcio dihidratado, NF	20.00
0.10	0.50	Estearato de magnesio, NF	1.00
	100.00	Peso promedio	200.00

1. Porcentaje (%) de cada componente presente como un total del peso promedio de la forma de dosificación final.
2. Porcentaje (%) de cada componente presente como un total del peso promedio de cada intermedio.

Tabla 2: Capas de Liberación Extendida de Acetaminofeno

% por unidad ¹	% por unidad ²	Ingrediente	mg/unidad de dosificación		
			Capa I	Capa II	Total (I + II)
51.60	70.32	Acetaminofeno, USP	295.36	204.64	500.00
6.29	8.57	Copolimeros de acrilato y metacrilato (EUDRAGIT®), NF	35.99	24.93	60.92
10.57	14.41	Sulfato de calcio di-hidratado, NF	60.52	41.94	102.46
0.70	0.96	Povidona USP	4.03	2.79	6.82
0.36	0.49	Dióxido de silicio coloidal, NF	2.07	1.43	3.50
3.30	4.50	Cera Carnauba, NF	18.90	13.10	32.00
0.55	0.75	Estearato de magnesio, NF	3.13	2.17	5.30
	100.00	Peso promedio	420.00	291.00	711.00

1. Porcentaje (%) de cada componente presente como un total del peso promedio de la forma de dosificación final.

15 2. Porcentaje (%) de cada componente presente como un total del peso promedio de cada intermedio.

Ejemplo 2

El siguiente es un ejemplo de una formulación para una
20 tableta de liberación extendida de 15/500 mg de bitartrato
de hidrocodona/acetaminofeno que tiene una configuración
como se muestra en la FIG 2. La tableta de liberación
extendida de 10/500 mg de bitartrato de
hidrocodona/acetaminofeno del Ejemplo 1 fue recubierta con

el recubrimiento de bitartrato de hidrocodona de liberación inmediata ejemplificado en la Tabla 3.

Tabla 3: Recubrimiento de Liberación Inmediata de
5 Hidrocodona

g por unidad de dosificación	g por unidad	Ingrediente	mg/unidad de dosificación
3.12	52.07	Opadry II claro	30.20
0.50	8.62	Bitartrato de hidrocodona, USP	5.00
2.35	31.91	Opadry II blanco	22.80
	100.00	Peso promedio	58.00
Peso promedio total de la tableta con recubrimiento pelicular			969.00

10

1. Porcentaje (%) de cada componente presente como un total del peso promedio de la forma de dosificación final.
- 15 2. Porcentaje (%) de cada componente presente como un total del peso promedio de cada intermedio.

Ejemplo 3

El siguiente es un ejemplo del proceso de manufactura
20 utilizado para fabricar las tabletas ejemplificadas en los Ejemplos 1 y 2.

Como se muestra en la FIG 4, 10mg de una mezcla de liberación extendida de hidrocodona se preparó de la siguiente manera: se granuló el bitartrato de hidrocodona
25 en un mezclador con una dispersión acuosa de etilcelulosa.

La etilcelulosa se adicionó a la granulación en un mezclador. La granulación húmeda resultante se secó en un secador, molida y mezclada con cera carnauba y sulfato de calcio. La mezcla resultante se lubricó con estearato de magnesio.

En un procedimiento separado de mezclado, 500mg de una mezcla de liberación de liberación extendida de APAP se preparó como sigue: se mezclaron en un mezclador el APAP, sulfato de calcio y copolímeros de acrilato y metacrilato (EUDRAGIT ®). La mezcla fue granulada con una solución acuosa de polivinilpirrolidona utilizando un mezclador. La granulación húmeda se seco en un secador, se molió con dióxido de silicio y se mezcló con la cera carnauba. La mezcla resultante fue lubricada con estearato de magnesio.

Las mezclas resultantes fueron comprimidas a una tableta de triple capa utilizando una prensa como sigue: la capa del fondo se lleno con aproximadamente 420 mg de la mezcla APAP, la capa media se lleno con aproximadamente 200 mg de la mezcla de bitartrato de hidrocodona y la capa superior se lleno con aproximadamente 291 mg de la mezcla APAP. Se descubrió que la disparidad observada entre la cantidad de APAP en cada una de las capas superior e inferior puede mejorar la compresibilidad de la formulación de la tableta.

Las tabletas comprimidos fueron de este modo recubierta con 5 mg de un recubrimiento de bitartrato de hidrocodona de liberación inmediata que contiene los polímeros Opadry® comercialmente disponibles.

5

Ejemplo 4

El siguiente es un ejemplo de un perfil de disolución de la tableta de bitartrato de hidrocodona/acetaminofeno de relación 15/500 mg del Ejemplo 2. También el ejemplo incluye los perfiles de disolución de la tableta en la presencia de alcohol.

La disolución se llevo a cabo con las tabletas de 15/500 mg de bitartrato de hidrocodona/acetaminofeno del Ejemplo 2 utilizando un Aparato USP 1 (900 mL) a 100 rpm en tres diferentes medios. El medio 1 fue una solución de HCl 0.1N con EtOH al 40%. Como puede verse en la FIG. 5, hubo muy pequeños cambios en el perfil de disolución de la tableta farmacéutica en la presencia de alcohol. Sin tener la intención de ser ligado a una teoría particular, la ausencia de la liberación acelerada del bitartrato de hidrocodona en la presencia de alcohol puede ser debido a las capas de acetaminofeno que limitan el contacto entre la capa de liberación extendida de bitartrato de hidrocodona y el medio de disolución. Los perfiles de disolución de APAP en cada uno de los medios 1, 2 y 3 se muestran en la FIG. 6.

25

Ejemplo 5

La tableta 15/500 mg de liberación extendida de bitartrato de hidrocodona/acetaminofeno del Ejemplo 2 y un control se administraron en un estudio abierto, de dosis única, cruzado de dos vías a 15 sujetos hombres y mujeres saludables. Cada sujeto recibió cada tratamiento una vez con un periodo de lavado mínimo de siete días entre los tratamientos. El Tratamiento 1 consistió de un ayuno de toda la noche de al menos 10 horas seguido por un desayuno estandarizado alto en grasas para ser consumido dentro de los 30 minutos de dosificación. Una tableta de la composición farmacéutica del Ejemplo 2, nombrada tableta de liberación extendida 15/500 mg de hidrocodona/acetaminofeno, se administro con 240 mL de agua 30 minutos después de comenzada la comida. El Tratamiento 2 consistió de un ayuno de toda la noche de al menos 10 horas seguido por la administración de una tableta del Ejemplo 2 con 240 mL de agua. El Tratamiento 3 consistió de un ayuno de toda la noche de al menos 10 horas seguido por la administración de una tableta 10/500 de LORTAB®.

Tabla 4: Resumen de los Datos Farmacodinámicos del Ejemplo

2.

Parametro Farmaco- dinámico	15/500 Hidrocodona/Acetaminofeno ER				10/500 LORTAB®	
	Tratamiento 1 (ayuno; n = 15)		Tratamiento 2 (después del ayuno; n = 15)		Tratamiento 3 (después del ayuno; n = 15)	
	HC	APAP	HC	APAP	HC	APAP
C_{max} (ng/mL)	23.4	3606.0	20.3	2544.0	22.4	7241.0
AUC_{0-8} (ng*h/mL)	122.0	15100.0	111.0	13046.0	109.0	23591.0
AUC_{0-12} (ng*h/mL)	169.0	19761.0	154.0	16868.0	130.0	25686.0
AUC_{0-24} (ng*h/mL)	220.0	23421.0	207.0	20847.0	150.0	27550.0
AUC_{inf} (ng*h/mL)	235.0	246666.0	223.0	26587.0	156.0	28474.0
T_{max} (mediana en h)	5.0	4.5	4.5	3.5	1.3	.05

La Tabla 4 y las FIGs. 7 y 8 muestran los resultados del estudio. Notar que T_{max} para ambos la hidrocodona y el acetaminofeno es significativamente mas grande para la formulación del Ejemplo 2 que para la formulación LORTAB®.

Ejemplo 6

La Tabla 5 muestra una formulación de bitartrato de hidrocodona/APAP que fue manufacturada para tener una configuración como muestra la FIG.3.

Tabla 5: Tableta 7.5/243.75 mg de hidrocodona/acetaminofeno, Producto de Prueba A.

Porción de Liberación Inmediata de Bitartrato de hidrocodona	
Ingrediente	mg/unidad de dosificación
Bitartrato de hidrocodona, USP	2.50
Lactosa hidratada, NF	52.00
Celulosa microcristalina	22.14
Glicolato de almidón de sodio, NF	1.60
Povidona, USP	1.20
Celulosa microcristalina	20.00
Estearato de magnesio, NF	0.56
Porción de Liberación Extendida de Bitartrato de hidrocodona	
Bitartrato de hidrocodona, USP	5.00
Dispersión Acuosa de Etil celulosa, NF	8.25
Etilcelulosa, NF	40.00
Cera Carnauba, NF	46.25
Estearato de magnesio, NF	0.50
Porción de Liberación Extendida de Acetaminofeno	
Acetaminofeno, USP	243.75
Copolímeros de Acrilato y Metacrilatos (EUDRAGIT®), NF	29.70
Sulfato de calcio dihidratado, NF	49.95
Povidona USP	3.30
Dióxido de silicio coloidal, NF	1.65
Estearato de magnesio, NF	1.65
Peso total promedio/unidad	
	530.00

La Tabla 6 muestra una formulación de bitartrato de hidrocodona/APAP que fue manufacturada para tener una configuración como se muestra en la FIG.1.

5 Tabla 6: Tableta 7.5/243.75 mg de hidrocodona/acetaminofeno, Producto de Prueba B.

Porción de Liberación Extendida de Bitartrato de hidrocodona	
Bitartrato de hidrocodona, USP	7.50
Dispersión Acuosa de Etil celulosa, NF	12.38
Etil celulosa, NF	60.00
Cera Carnauba, NF	69.37
Estearato de magnesio, NF	0.75
Porción de Liberación Extendida de Acetaminofeno	
Acetaminofeno, USP	243.75
Copolimeros de Acrilato de Metacrilatos (EUDRAGTR), NF	29.70
Sulfato de calcio dihidratado, NF	49.95
Povidona USP	3.30
Dióxido de silicio coloidal, NF	1.65
Estearato de magnesio, NF	1.65
Peso total promedio/unidad	480.00

Ejemplo 7

Se realizó un estudio aleatorio, de dosis única, cruzado de 4 vías en 17 sujetos hombres saludables bajo condiciones de ayuno. Siguiendo un ayuno de toda la noche durante los días de estudio 1, 8, 15 y 22, los sujetos

fueron secuencialmente dosificados por intervalos de 1 minuto con 1) una dosis única oral de dos tabletas del Producto de Prueba A de la Tabla 5; 2) una dosis oral única de dos tabletas del Producto de Prueba B de la Tabla 6; 3) un dosis oral de una tableta del Producto de Referencia C de la Tabla 7 cada cuatro horas para un total de 3 dosis; o 4) una dosis oral única de una tableta del Producto de Referencia D de la Tabla 7.

10 Tabla 7: Producto de Referencia.

Producto de Referencia C	VICODIN® tabletas; 5mg de bitartrato de hidrocodona con 500mg de acetaminofeno; Laboratorios Knoll
Producto de Referencia D	TYLENOL ARTHRITIS PAIN® comprimidos de alivio extendido; 650mg de acetaminofeno de liberacion extendida; McNeil Consumer Healthcare

15

La serie de muestras sanguíneas se recolecto por hasta 24 horas de cada uno de los sujetos después de cada tratamiento. Las muestras fueron analizadas para las concentraciones de hidrocodona y acetaminofeno utilizando los métodos de cromatografía de líquidos de alta resolución acoplado a un espectrómetro de masas. La Tabla 8 proporciona las medias geométricas para los datos farmacocinéticos de la hidrocodona para el estudio.

Tabla 8: Datos Farmacocinéticos de la hidrocodona.

Tratamiento	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-8}^I	AUC_{0-12}^I	AUC_{0-24}^I	AUC_{inf}^I
Producto de Prueba A	19.38	109.69	150.41	202.46	222.82
% de proporción: Producto A/Referencia C	106.19	128.26	105.89	97.4	100.97
Producto de Prueba B	16.48	88.92	128.29	184.21	215.22
% de proporción: Producto B/Referencia C	90.3	103.98	90.31	88.62	97.52
Producto de Referencia C	18.25	85.52	142.05	207.87	220.69

1. las mediciones AUC en ng*h/mL

10

La FIG. 9 Muestra una grafica de la media de la concentración plasmática de hidrocodona para el Producto de Prueba A, Producto de Prueba B y el Producto de Referencia C. Notar que el Producto de Prueba A y el Producto de Prueba B muestran picos únicos que representan la dosis de administración única con un curso temporal considerablemente mas largo que una dosis única del Producto de Referencia C representado por un pico único sobre la grafica. Notar que T_{max} es al menos mayor a 3 horas par el Producto de Prueba A y al menos mayor a 4 horas para el Producto de Prueba B.

La Tabla 9 proporciona los datos farmacocinéticos para el estudio.

Tabla 9: Datos Farmacocinéticos de Acetaminofeno

Tratamiento	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₈ ¹	AUC ₀₋₁₂ ¹	AUC ₀₋₂₄ ¹	AUC _{inf} ¹
Producto de Prueba A	2375.02	12333.97	15.902.79	20867.03	24474.33
% de proporción: Producto A/Referencia D	36.56	45.31	51.00	59.80	68.35
Producto de Prueba B	4155.93	16809.10	20130.45	23874.42	25307.08
% de proporción: Producto B/Referencia D	63.97	61.75	64.56	68.42	70.67
Producto de Referencia D	6496.31	27221.46	31180.84	34892.43	35807.95

1. Las mediciones AUC en ng*h/mL.

La FIG. 10 muestra una grafica de la media de la concentración plasmática de acetaminofeno para el Producto de Prueba A, el Producto de Prueba B y el Producto de Referencia D.

Es para ser entendido que las composiciones descritas anteriormente y los modos de aplicación son solamente ilustrativas de las modalidades preferidas de la presente invención. Pueden ser concebidos numerosas modificaciones y arreglos alternativos por aquellos habilitados en el arte sin salirse del espíritu y campo de la presente invención y las reivindicaciones añadidas están previstas para cubrir tales modificaciones y arreglos. Así, mientras la presente invención ha sido descrita arriba con particularidad y detalle en conexión con lo que es considerado en este momento para ser las modalidades mas practicas y preferida

de la invención, será aparente para aquellos con habilidades ordinarias en el arte que las numerosas modificaciones, incluyendo, pero no limitadas a, variaciones en tamaño, materiales, configuración, forma, función y manera de operación, montaje y uso pueden ser hechas sin salirse de los principios y conceptos expuestos aquí.

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiéndose descrito la invención como antecede, se considera como novedad y se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

5

REIVINDICACIONES

1.- Una tableta farmacéutica de dosificación oral de liberación sostenida caracterizada porque comprende:

10 una primera capa que incluye un primer principio activo, la primera capa dispuesta entre dos capas de liberación controlada adyacentes, al menos una de dichas capas adyacentes que incluye al menos un segundo principio activo, las dos capas adyacentes que cubren una porción de
15 la primera capa.

2.- La tableta de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque una porción de las dos capas adyacentes están unidas en una capa única continua.

3.- La tableta de conformidad con la reivindicación 1,
20 caracterizada porque las dos capas adyacentes cubren substancialmente la primera capa completa alrededor de un borde periférico del mismo.

4.- La tableta de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el primer principio activo es un
25 agonista opiáceo.

5.- La tableta de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el agonista opiáceo es un miembro seleccionado del grupo que consiste de alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, apomorfina, apocodeina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeina, ciclazocina, ciclorfeno, ciprenorfina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeina, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxiafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidroximetilmorfinano, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levalorfan, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptacinol, metazocina, metadona, metilmorfina, metopon, morfina, mirofina, nalbufina, narceina, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, ohmefentanilo, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfona, fenazocina, fenoperidina, folcodina, piminodina, piritramida, propheptazina, promedol, profadol, properidina, propiram, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tramadol, tilidina, y sales, isómeros, y combinaciones de los mismos.

6.- La tableta de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque el agonista opiáceo es hidrocodona.

7.- La tableta de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el segundo principio activo es un analgésico no opiáceo.

5 8.- La tableta de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque el analgésico no opiáceo es un miembro seleccionado del grupo que consiste de acetaminofeno, aspirina, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un inhibidor de la ciclooxigenasa, un antagonista del receptor NMDA, un relajante muscular, un agonista del receptor GABA,
10 y combinaciones de los mismos.

9.- La tableta de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el primer principio activo es hidrocodona y el segundo principio activo es acetaminofeno.

10.- La tableta de conformidad con la reivindicación 15 1, caracterizada porque comprende además una capa de liberación inmediata que tiene un tercer principio activo.

11.- La tableta de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el tercer principio activo y ya sea el primer principio activo o bien el segundo principio
20 activo son el mismo.

12.- La tableta de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el primer principio activo es hidrocodona, el segundo principio activo es acetaminofeno, y el tercer principio activo es hidrocodona.

13.- La tableta de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque la capa de liberación inmediata es un recubrimiento de liberación inmediata substancialmente alrededor de la tableta farmacéutica.

5 14.- La tableta de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque las dos capas adyacentes son capas erosionables.

15.- La tableta de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque las dos capas adyacentes son capas 10 hinchables.

16.- La tableta de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque cada una de las dos capas adyacentes contiene el mismo segundo principio activo.

17.- Una tableta farmacéutica de dosificación oral 15 de liberación sostenida para administración a un sujeto, caracterizada porque comprende:

una primera capa que incluye un primer principio activo para ser liberado en un periodo de tiempo sostenido;

y al menos dos capas adyacentes que incluyen al menos 20 un segundo principio activo para ser liberado en una manera controlada, dichas al menos dos capas adyacentes están configuradas para regular el acceso del fluido a una porción de la primera capa, de ese modo controlando la liberación del primer principio activo de la primera capa 25 en el periodo de tiempo sostenido.

18.- La tableta de conformidad con la reivindicación 17, caracterizada porque las al menos dos capas adyacentes están configuradas para exponer sólo un borde periférico de la primera capa desde la cual el primer principio activo se libera.

19.- La tableta de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada porque las al menos dos capas adyacentes están configuradas de tal forma que el borde periférico de la primera capa proporcione una liberación constante del primer principio activo.

20.- La tableta de conformidad con la reivindicación 17, caracterizada porque el primer principio activo es hidrocodona y el segundo principio activo es acetaminofeno.

21.- La tableta de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada porque la configuración de la primera capa y las al menos dos capas adyacentes proporcionan una concentración sérica de hidrocodona a un T_{max} que ocurre a aproximadamente 3 horas o más después de la administración de la tableta al sujeto.

22.- La tableta de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada porque la configuración de la primera capa y las al menos dos capas adyacentes proporcionan una concentración sérica de hidrocodona a un T_{max} desde aproximadamente 3 horas hasta aproximadamente 8 horas después de la administración de la tableta al sujeto.

23.- La tableta de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada porque la configuración de la primera capa y las al menos dos capas adyacentes proporcionan una concentración sérica de hidrocodona a un T_{max} desde aproximadamente 4 horas hasta aproximadamente 8 horas después de la administración de la tableta al sujeto.

24.- La tableta de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada porque la configuración de la primera capa y las al menos dos capas adyacentes proporcionan una concentración sérica de hidrocodona a un T_{max} desde aproximadamente 4 horas hasta aproximadamente 6 horas después de la administración de la tableta al sujeto.

25.- La tableta de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada porque el acceso del fluido está regulado en una cantidad suficiente para liberar el primer principio activo a una velocidad desde aproximadamente 30% hasta aproximadamente 45% después de aproximadamente 1 hora, desde aproximadamente 43% hasta aproximadamente 75% después de aproximadamente 2 horas, y desde aproximadamente 80% hasta aproximadamente 100% después de aproximadamente 4 horas.

26.- La tableta de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada porque el acceso del fluido está regulado en una cantidad suficiente para liberar el primer principio activo a una velocidad desde aproximadamente 37% hasta

aproximadamente 44% después de aproximadamente 1 hora,
desde aproximadamente 60% hasta aproximadamente 73% después
de aproximadamente 2 horas, y desde aproximadamente 85%
hasta aproximadamente 97% después de aproximadamente 4
5 horas.

27.- La tableta de conformidad con la reivindicación
20, caracterizada porque el acceso del fluido está regulado
en una cantidad suficiente para liberar el primer principio
activo a una velocidad desde aproximadamente 39% hasta
10 aproximadamente 42% después de aproximadamente 1 hora,
desde aproximadamente 65% hasta aproximadamente 70% después
de aproximadamente 2 horas, y desde aproximadamente 87%
hasta aproximadamente 94% después de aproximadamente 4
horas.

15 28.- Un método para controlar la liberación de fármaco
de una tableta de dosificación oral administrada a un
sujeto, caracterizado porque comprende:

regular la exposición de una capa que contiene el
primer principio activo en la tableta al fluido
20 gastrointestinal del sujeto ubicando dicha primera capa
entre dos capas adyacentes de liberación controlada que
tienen al menos un segundo principio activo.

29.- El método de conformidad con la reivindicación
28, caracterizado porque la primera capa está ubicada entre
25 las dos capas adyacentes de liberación controlada de tal

manera que está expuesto sólo un borde periférico de la primera capa.

30.- El método de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado porque el primer principio activo se libera a una velocidad constante desde el borde periférico conforme las dos capas adyacentes se erosionan o hincham.

31.- El método de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque una porción del primer principio activo se libera previo a la erosión o hinchamiento substancial de las dos capas adyacentes.

32.- El método de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque además permite la erosión o hinchamiento de las dos capas adyacentes para exponer un área superficial adicional de la primera capa al ambiente gastrointestinal del sujeto.

33.- El método de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque además comprende el transporte de un tercer principio activo de liberación inmediata desde la tableta de dosificación oral.

34.- El método de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque el tercer principio activo y ya sea el primer principio activo o bien el segundo principio activo son el mismo.

35.- Un método para limitar la aceleración de la liberación de un principio activo de una formulación

farmacéutica cuando dicha formulación se expone a alcohol, caracterizado porque comprende:

regular el acceso del fluido a una porción de una primera capa que contiene dicho principio activo colocando
5 dicha primera capa en contacto con al menos una capa adyacente que regula la exposición al alcohol de la primera capa.

36.- El método de conformidad con la reivindicación 35, caracterizado porque regular el acceso del fluido
10 comprende además:

ubicar la primera capa entre dos capas adyacentes, dichas capas adyacentes controlan el acceso del fluido a la mayoría del área superficial de la primera capa.

37.- El método de conformidad con la reivindicación 35, caracterizado porque al menos una capa adyacente
15 contiene al menos un segundo principio activo.

38.- El método de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado porque el al menos un segundo principio activo es un analgésico no opiáceo.

20 39.- El método de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado porque el analgésico no opiáceo es un miembro seleccionado del grupo que consiste de acetaminofeno, aspirina, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un inhibidor de la ciclooxigenasa, un

antagonista del receptor NMDA, un relajante muscular, un agonista del receptor GABA, y combinaciones de los mismos.

40.- El método de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque el analgésico no opiáceo es acetaminofeno.

41.- El método de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado porque el primer principio activo es hidrocodona y el segundo principio activo es acetaminofeno.

42.- El método de conformidad con la reivindicación 35, caracterizado porque el primer principio activo es un agonista opiáceo.

43.- El método de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado porque el agonista opiáceo es un miembro seleccionado del grupo que consiste de alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, apomorfina, apocodeina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeina, ciclazocina, ciclorfeno, ciprenorfina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeina, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxiafetiloo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidroximetilmorfinano, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levalorfan, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptacinaol,

metazocina, metadona, metilmorfina, metopon, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, ohmefentanilo, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfona, fenazocina, fenoperidina, folcodina, piminodina, piritramida, propheptazina, promedol, profadol, properidina, propiram, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tramadol, tilidina, y sales, isómeros, y combinaciones de los mismos.

10 44.- El método de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado porque el agonista opiáceo es hidrocodona.

45.- Una tableta farmacéutica que limita la liberación acelerada inducida por alcohol de un principio activo, 15 caracterizada porque comprende:

una primera capa que incluye un primer principio activo, la primera capa dispuesta entre dos capas adyacentes, al menos una la cual incluye al menos un segundo principio activo, las dos capas adyacentes cubren 20 una porción de la primera capa de tal manera que, en un medio que contiene alcohol, el acceso del alcohol a la primera capa está regulado por las dos capas adyacentes.

46.- Una tableta farmacéutica que limita la liberación acelerada inducida por alcohol de un principio activo, 25 caracterizada porque comprende:

una primera capa que incluye un primer principio activo, la primera capa dispuesta entre dos capas adyacentes, al menos una la cual incluye al menos un segundo principio activo, las dos capas adyacentes cubren una porción de la primera capa de tal manera que la tableta proporciona una velocidad de liberación del primer principio activo dentro de una solución in vitro desde aproximadamente 30% hasta aproximadamente 50% después de aproximadamente 1 hora, desde aproximadamente 45% hasta aproximadamente 75% después de aproximadamente 2 horas, y desde aproximadamente 80% hasta aproximadamente 100% después de aproximadamente 4 horas, dicha solución in vitro incluye hasta aproximadamente 40% de etanol.

47.- La tableta farmacéutica de conformidad con la reivindicación 46, caracterizada porque la solución in vitro incluye aproximadamente 5% de etanol.

48.- La tableta farmacéutica de conformidad con la reivindicación 46, caracterizada porque la solución in vitro incluye aproximadamente 40% de etanol.

49.- La tableta farmacéutica de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada porque las dos capas adyacentes cubren una porción de la primera capa de tal manera que la tableta proporciona una velocidad de liberación del primer principio activo dentro de una solución in vitro desde aproximadamente 37% hasta

aproximadamente 48% después de aproximadamente 1 hora, desde aproximadamente 65% hasta aproximadamente 75% después de aproximadamente 2 horas, y desde aproximadamente 90% hasta aproximadamente 100% después de aproximadamente 4 horas, dicha solución in vitro incluye hasta aproximadamente 5% de etanol.

50.- La tableta farmacéutica de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada porque las dos capas adyacentes cubren una porción de la primera capa de tal manera que la tableta proporciona una velocidad de liberación del primer principio activo dentro de una solución in vitro desde aproximadamente 40% hasta aproximadamente 46% después de aproximadamente 1 hora, desde aproximadamente 68% hasta aproximadamente 73% después de aproximadamente 2 horas, y desde aproximadamente 90% hasta aproximadamente 98% después de aproximadamente 4 horas, dicha solución in vitro incluye hasta aproximadamente 5% de etanol.

51.- Una tableta farmacéutica de dosificación oral de liberación sostenida caracterizada porque comprende:

una primera capa que incluye un primer principio activo, la primera capa dispuesta entre dos capas adyacentes, al menos una la cual incluye al menos un segundo principio activo, las dos capas adyacentes cubren una porción de la primera capa para controlar la liberación

del primer principio activo, de tal manera que después de aproximadamente 1 hora se libera desde aproximadamente 30% hasta aproximadamente 45%, después de aproximadamente 2 horas, se libera desde aproximadamente 43% hasta aproximadamente 75%, y después de aproximadamente 4 horas, se libera desde aproximadamente 80% hasta aproximadamente 100%.

52.- La tableta farmacéutica de conformidad con la reivindicación 51, caracterizada porque las dos capas adyacentes que cubren una porción de la primera capa, controlan la liberación del primer principio activo a una velocidad desde aproximadamente 37% hasta aproximadamente 44% después de 1 hora, desde aproximadamente 60% hasta aproximadamente 73% después de 2 horas, y desde aproximadamente 85% hasta aproximadamente 97% después de aproximadamente 4 horas, en una solución in vitro.

53.- La tableta farmacéutica de conformidad con la reivindicación 51, caracterizada porque las dos capas adyacentes que cubren una porción de la primera capa, controlan la liberación del primer principio activo a una velocidad desde aproximadamente 39% hasta aproximadamente 42% después de 1 hora, desde aproximadamente 65% hasta aproximadamente 70% después de 2 horas, y desde aproximadamente 87% hasta aproximadamente 94% después de aproximadamente 4 horas.

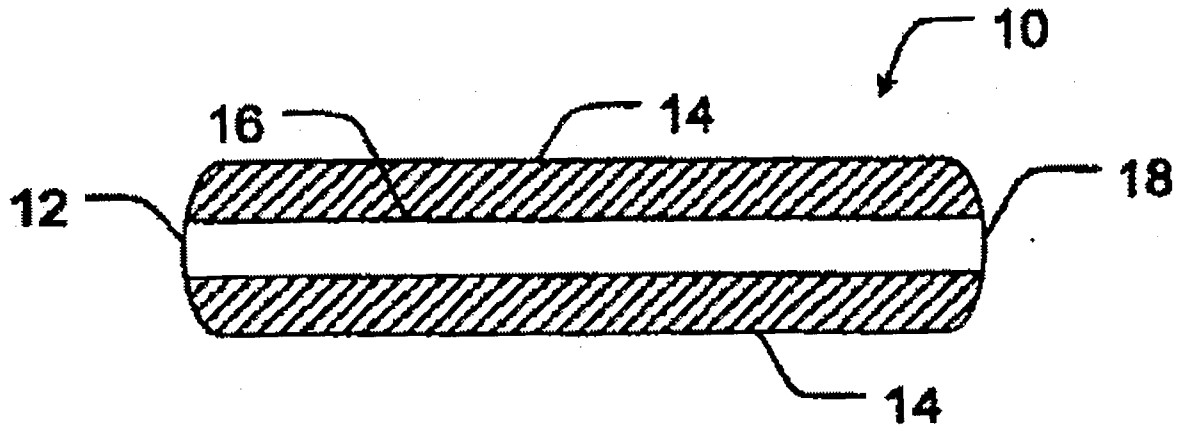


Figura 1

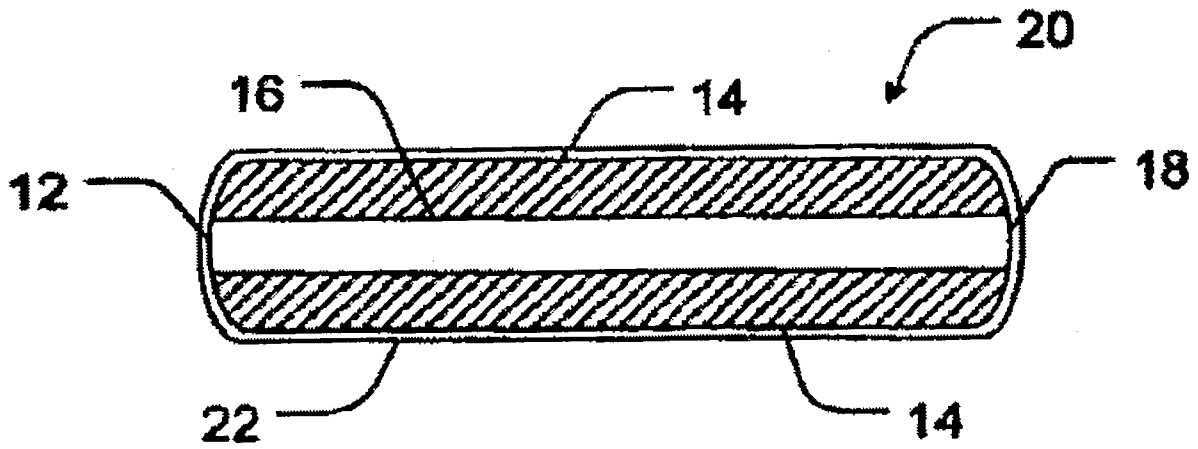


Figura 2

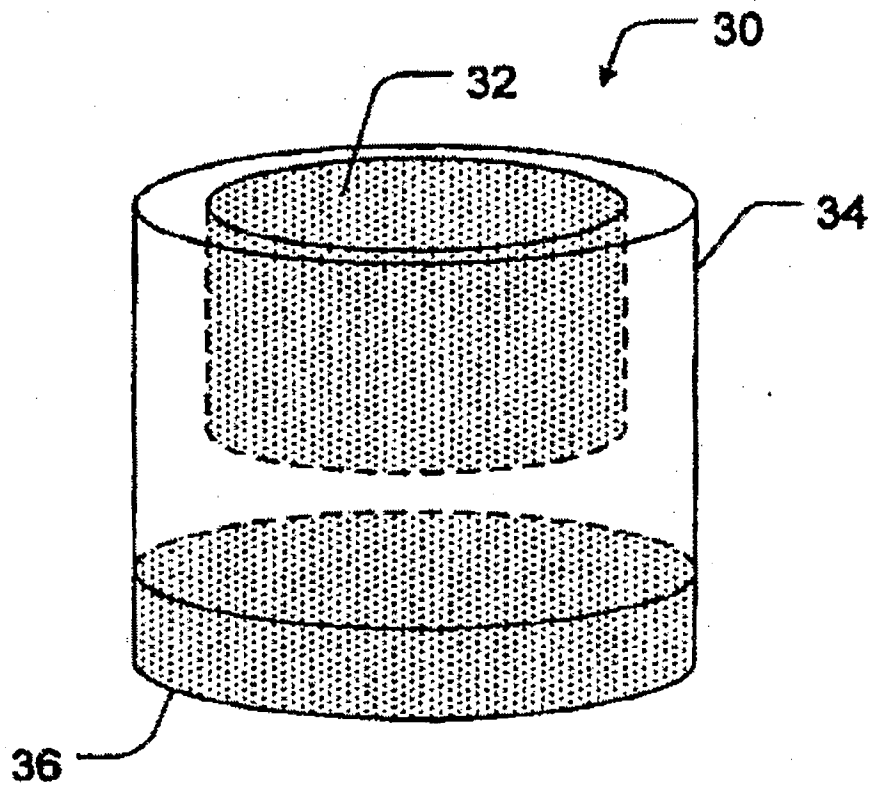


Figura 3

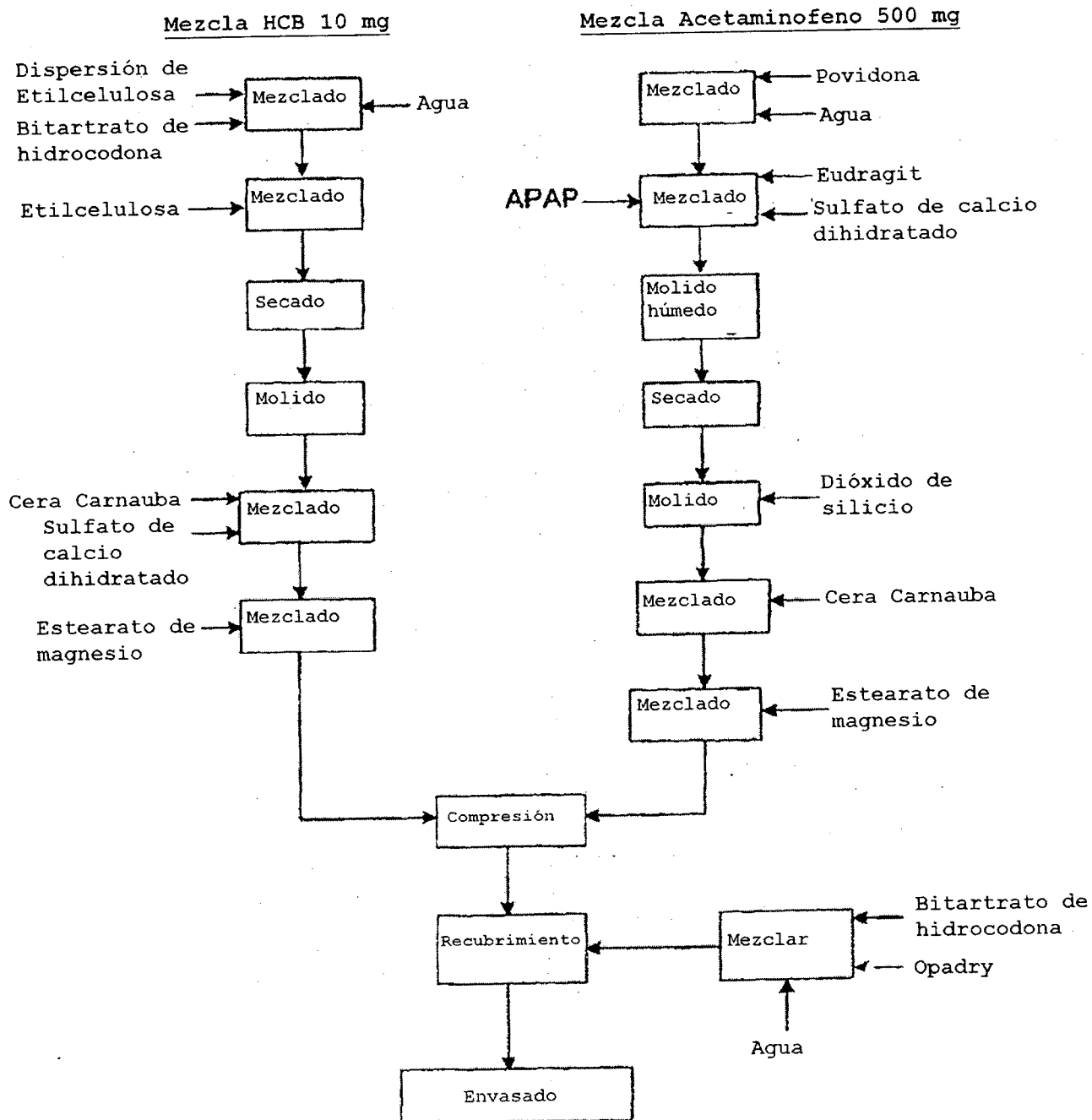


Figura 4

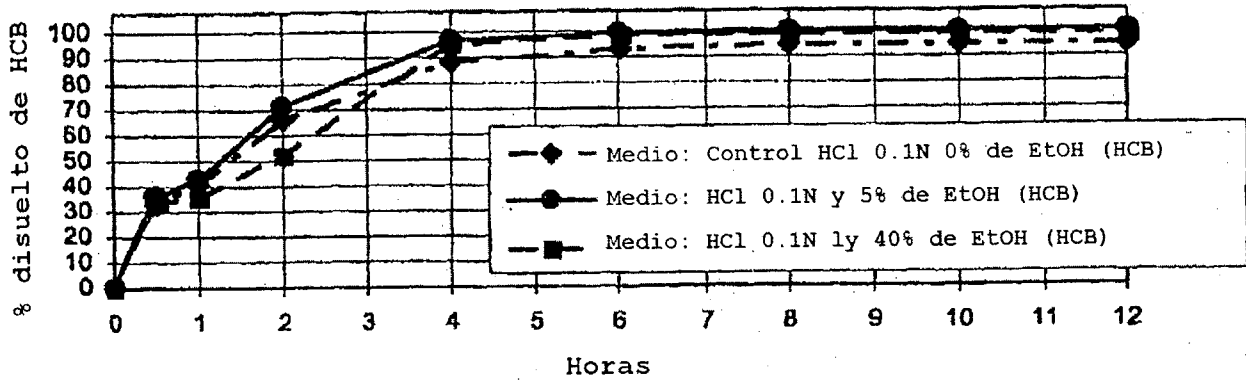


Figura 5

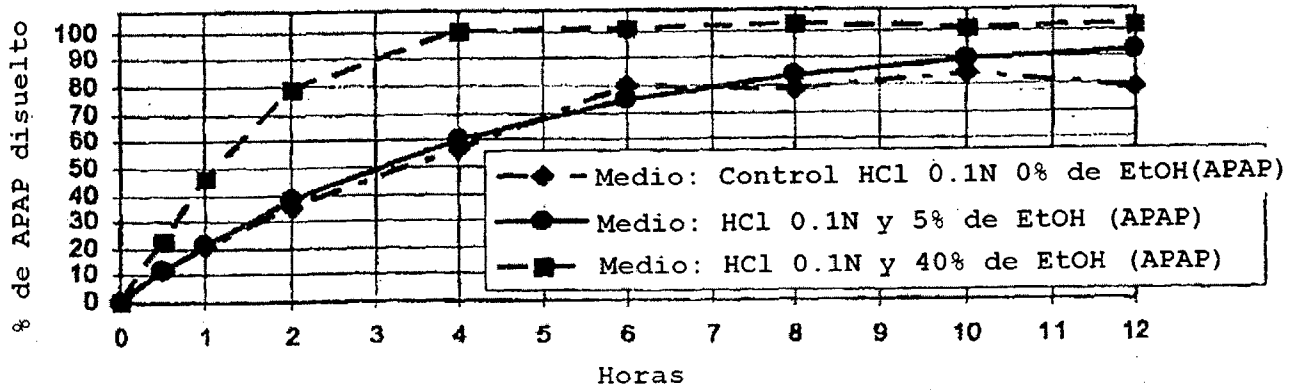


Figura 6

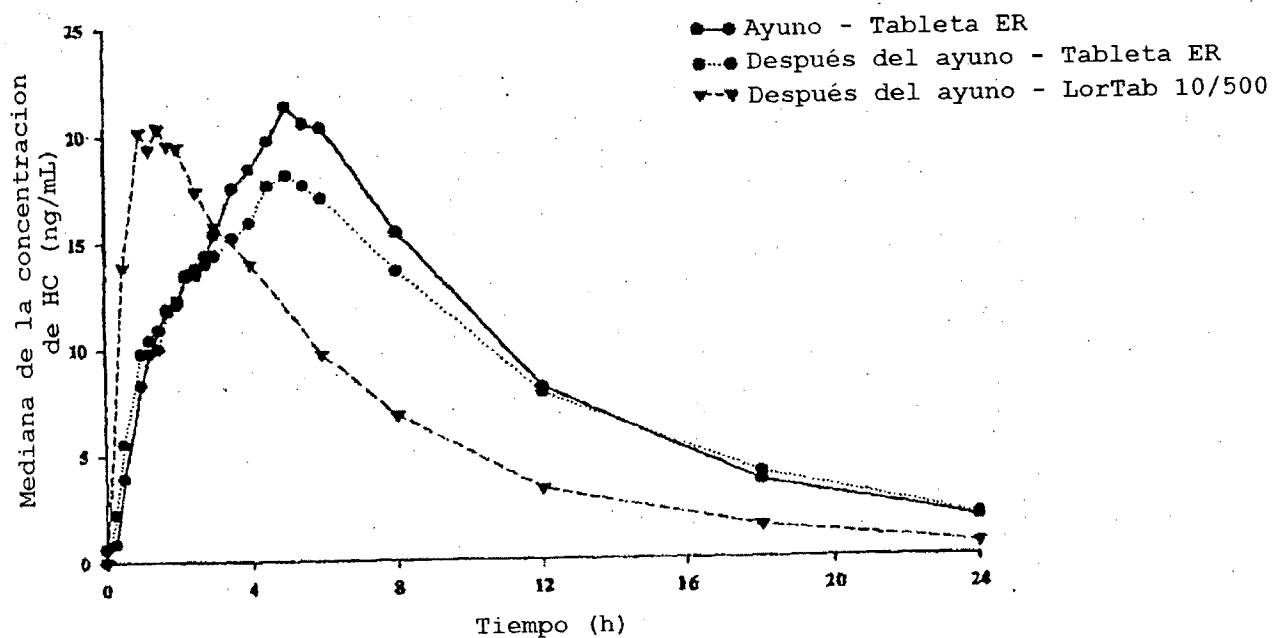


Figura 7

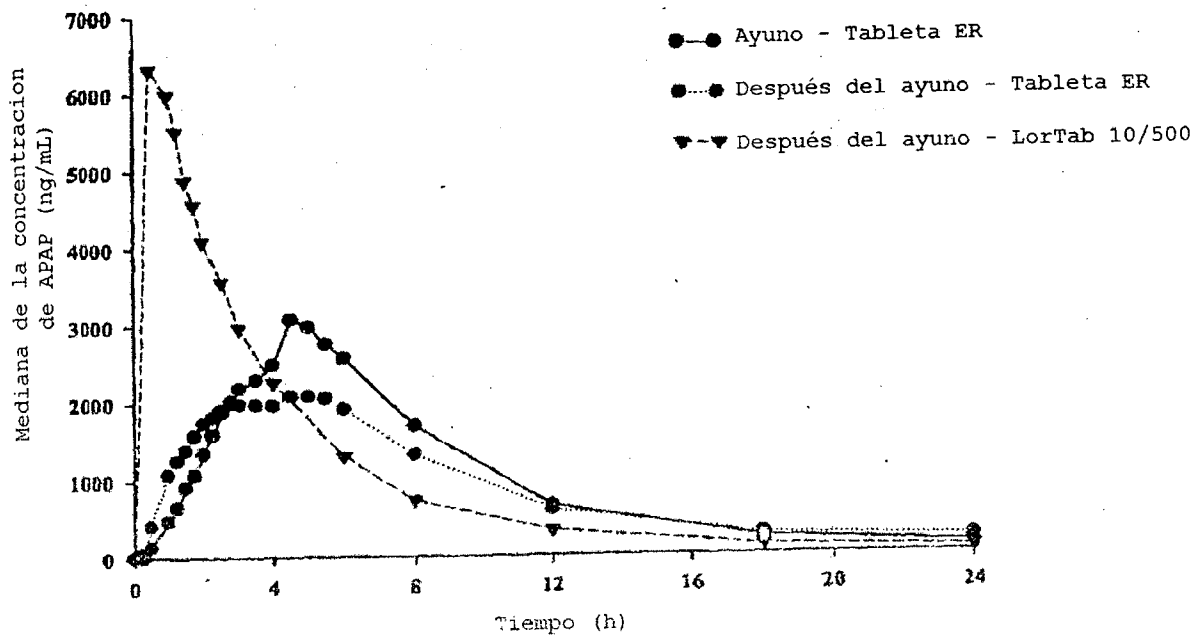


Figura 8

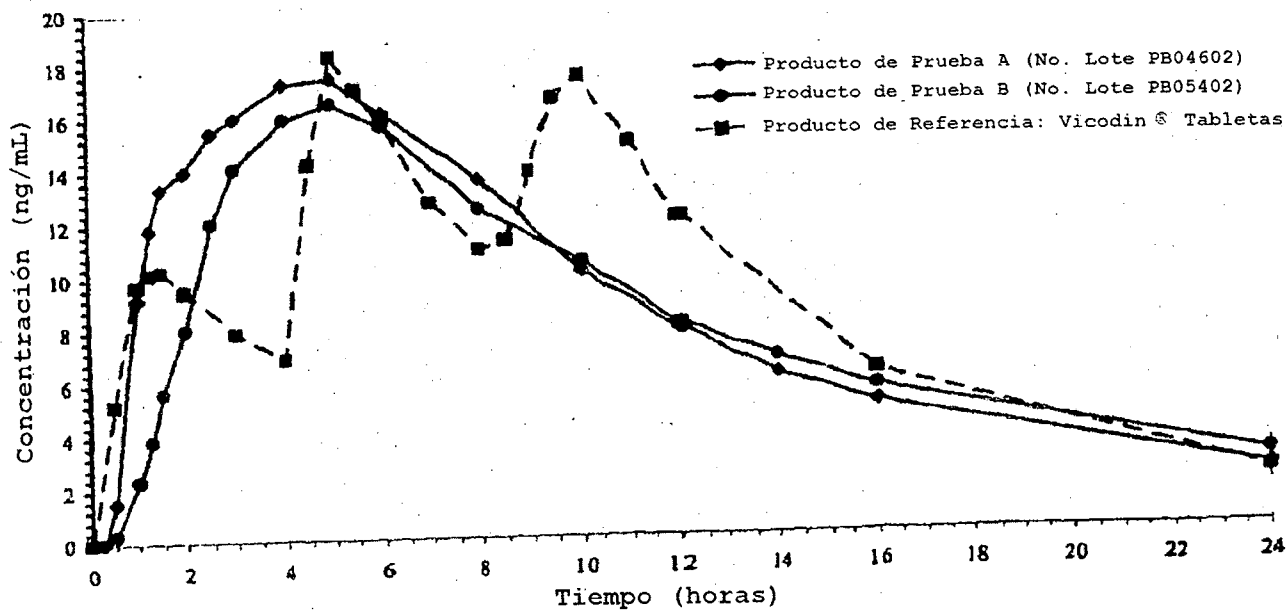
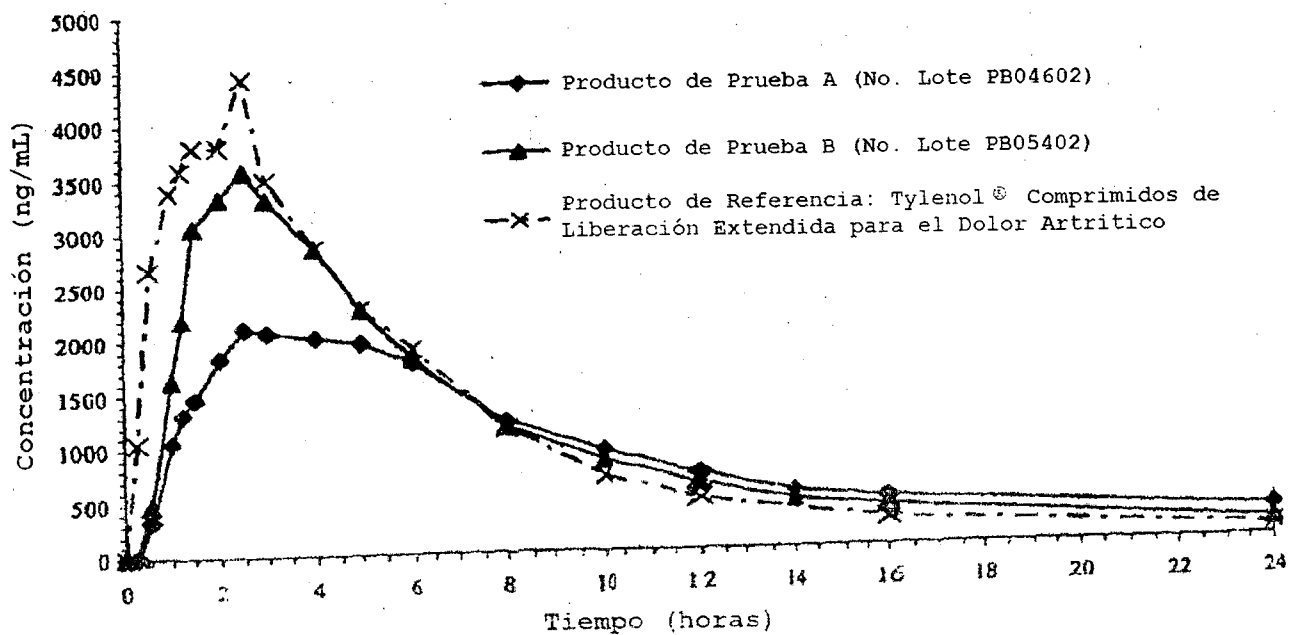


Figura 9



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 January 2008 (24.01.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/011169 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 31/485 (2006.01) A61K 9/24 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/016498

(22) International Filing Date: 19 July 2007 (19.07.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

11/458,651 19 July 2006 (19.07.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **WATSON LABORATORIES, INC.** [US/US]; 577 Chipeta Way, Salt Lake City, UT 84108 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **PARIKH, Niles H.** [US/US]; 3 Rincon, Irvine, CA 92620 (US). **MELAKU, Teshome** [CA/US]; 976 Chinotto Circle, Corona, CA 92880 (US).

(74) Agents: **OSBORNE, David, W. et al.**; Thorpe North & Western, LLP, P.O. Box 1219, Sandy, UT 84091-1219 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

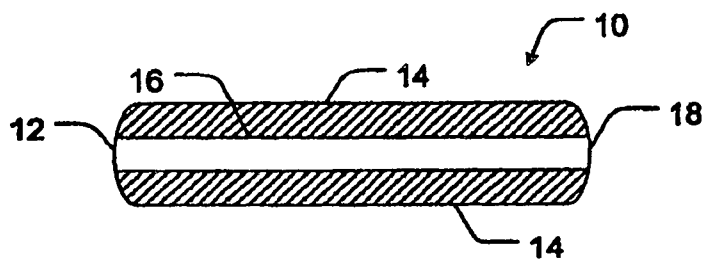
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CONTROLLED RELEASE FORMULATIONS AND ASSOCIATED METHODS



(57) Abstract: A pharmaceutical formulation having a geometric configuration that affects the release characteristics of active agents contained therein and associated methods are provided. In one aspect, a sustained release oral dosage pharmaceutical tablet (10) may include a first layer (12) having a first active agent, where the first layer (12) is disposed between two adjacent controlled release layers (14), at least one of the adjacent layers (14) including at least one second active agent. The two adjacent layers

(14) are arranged such that they cover a portion of the first layer (12). The two adjacent layers (14) may be separate layers or they may be joined into a single continuous layer, depending on the overall configuration and geometric design of the oral dosage form.

WO 2008/011169 A2

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 January 2008 (24.01.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/011169 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 31/485 (2006.01) A61K 9/24 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/016498

(22) International Filing Date: 19 July 2007 (19.07.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

11/458,651

19 July 2006 (19.07.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **WATSON LABORATORIES, INC.** [US/US]; 577 Chipeta Way, Salt Lake City, UT 84108 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **PARIKH, Nilesh, H.** [US/US]; 3 Rincon, Irvine, CA 92620 (US). **MELAKU, Teshome** [CA/US]; 976 Chinotto Circle, Corona, CA 92880 (US).

(74) Agents: **OSBORNE, David, W.** et al.; Thorpe North & Western, LLP, P.O. Box 1219, Sandy, UT 84091-1219 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

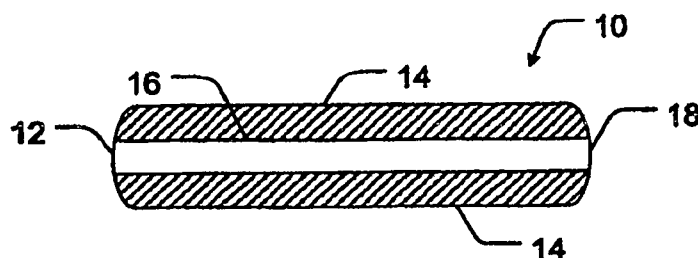
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
6 November 2008

(54) Title: CONTROLLED RELEASE FORMULATIONS AND ASSOCIATED METHODS



(57) Abstract: A pharmaceutical formulation having a geometric configuration that affects the release characteristics of active agents contained therein and associated methods are provided. In one aspect, a sustained release oral dosage pharmaceutical tablet (10) may include a first layer (12) having a first active agent, where the first layer (12) is disposed between two adjacent controlled release layers (14), at least one of the adjacent layers (14) including at least one second active agent. The two adjacent layers (14) are arranged such that they cover a portion of the first layer (12). The two adjacent layers (14) may be separate layers or they may be joined into a single continuous layer, depending on the overall configuration and geometric design of the oral dosage form.

WO 2008/011169 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US07/16498

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: A61K 31/485(2006.01);A61K 9/24(2006.01)

USPC: 424/468,472;514/282

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 424/468, 472; 514/282

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Inventor searchElectronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Please See Continuation Sheet

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4,844,907 (ELGER et al.) 4 July 1989 (04.07.1989), Abstract, Col. 1, lines 50-66, Col. 2, lines 1-28, Col. 3, lines 29-32, Examples 1-13.	1-53
Y	US 2002/0192277 A1 (OSHLACK et al.) 19 Dec. 2002 (19.12.2002), Page 2, [0017], Page 3, [0044] - [0048], Page 4, [0049].	1-53



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 July 2008 (24.07.2008)

Date of mailing of the international search report

08 AUG 2008

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (571) 273-3201

Authorized officer

Michael Woodward

Telephone No. (571) 272-5927

J. Roberts for

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US07/16498

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
EAST. HCAPLUS. WPIX. MEDLINE. DRUGU. EMBASE (hvdrcodone, acetaminophen, slow, long, retard?, releas?, layer, tablet)

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference 141-734 PCT	FOR FURTHER ACTION	See item 4 below
International application No. PCT/US2007/016498	International filing date (<i>day/month/year</i>) 19 July 2007 (19.07.2007)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 19 July 2006 (19.07.2006)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant WATSON LABORATORIES, INC.		

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

- | | |
|---|---|
| ☒ Box No. I | Basis of the report |
| ☐ Box No. II | Priority |
| ☐ Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☐ Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☐ Box No. VIII | Certain observations on the international application |

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Date of issuance of this report 20 January 2009 (20.01.2009)
	Authorized officer Dorothee Mülhausen e-mail: pt01.pct@wipo.int

To:
DAVID W. OSBORNE
THORPE NORTH & WESTERN, LLP
P.O. BOX 1219
SANDY, UT 84091-1219

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year)

08 AUG 2008

Applicant's or agent's file reference

00873-2006-001 PCT

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/US07/16498

International filing date (day/month/year)

19 July 2007 (19.07.2007)

Priority date (day/month/year)

19 July 2006 (19.07.2006)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

IPC: A61K 31/485(2006.01);A61K 9/24(2006.01)

USPC: 424/468,472;514/282

Applicant

WATSON PHARMACEUTICALS, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/ US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US

Commissioner for Patents

P.O. Box 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (571) 273-3201

Date of completion of this opinion

24 July 2008 (24.07.2008)

Authorized officer

Michael Woodward

Telephone No. (571) 272-5927

J. Roberts for

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US07/16498

Box No. 1 Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:

☒ the international application in the language in which it was filed

☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material

☐ a sequence listing

☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material

☐ on paper

☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing

☐ contained in the international application as filed.

☐ filed together with the international application in electronic form.

☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US07/16498

Box No. V Reasoned statement under Rule 43 bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)

Claims 1-53

YES

Claims NONE

NO

Inventive step (IS)

Claims NONE

YES

Claims 1-53

NO

Industrial applicability (IA)

Claims 1-53

YES

Claims NONE

NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-53 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Elger et al. (US 4,844,907) in view of Oshlack et al. (US 2002/0192277 A1). Elger teaches a multiphase, layered tablet comprising at least one narcotic analgesic phase containing a therapeutically effective quantity of a narcotic analgesic at least one non-steroidal anti-inflammatory phase containing a therapeutically effective quantity of a non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acid (Col. 1, lines 50-66 and Col. 2, lines 1-2). Hydrocodone is disclosed as a narcotic analgesic (Col. 2, lines 4-11). Elger separates the narcotic analgesic and the non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acid in the multi-phase, layered tablet (Col. 3, lines 29-32).

Elger does not expressly teach acetaminophen as a non-opioid analgesic that may be included in the multi-phase layered tablet.

Oshlack teaches a controlled release dosage form of hydrocodone that may further include one or more additional drugs such as acetaminophen (Page 3, [0044] - [0046]).

It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to make a multi-layered tablet with hydrocodone in a layer separate from a layer comprising a non-steroidal anti-inflammatory drug, as taught by Elger, substitute the non-steroidal anti-inflammatory drug with acetaminophen, as taught by Oshlack, and produce the instant invention. One with ordinary skill in the art would do this because Oshlack teaches that "if a second (non-opioid) drug is included in the formulation, such drug may be incorporated as a separated controlled release layer or immediate release layer" (Page 3, [0047]).

Claims 1-53 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL (Capítulo I del Tratado de Cooperación de Patentes) (PCT regla 44bis)

Referencia del solicitante o agente 141-734 PCT	RESPUESTA VENCE dentro de 4 meses	
No. Solicitud Internacional PCT/US2007/016498	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 19 de julio de 2007	Fecha de prioridad (día/mes/año) 19 de julio de 2006
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC		
Vea información pertinente en al forma PCT/ISA/237		
Solicitante WATSON LABORATORIES, INC.		

1. Este reporte internacional preliminar de patentabilidad (Capítulo I) es expedido por la Oficina Internacional en representación de la Autoridad de Búsqueda Internacional bajo la Regla 44 bis 1(a). 2. Este reporte en total tiene <u>4</u> hojas, incluyendo la portada.
3. Este informe contiene indicaciones que se relacionan con los siguientes puntos: I. <u>X</u> Base del Informe II. <u> </u> Prioridad III. <u> </u> El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial IV. <u> </u> Falta de unidad de invención V. <u>X</u> Declaración motivada bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que soportan dicha declaración VI. <u> </u> Ciertos documentos citados VII. <u> </u> Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII. <u> </u> Ciertas observaciones en la solicitud internacional 4. La oficina internacional comunicará este reporte a las oficinas designadas de acuerdo con las reglas 44 bis.3(c) y 93 bis.1. pero no, excepto cuando el solicitante hace una expresa solicitud bajo el artículo 23(2), antes de la expiración de los 30 meses contados desde la fecha de prioridad (Regla 44bis.2).

Fecha de expedición de este repote
20 de enero de 2009

Organización Mundial de la Propiedad Intelectual OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza Fax: No. +41 22 338 82 70	Oficial autorizado Dorothee Mülhausen e-mail: pt08@wipo.int
---	--

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

De: AUTORIDAD INTERNACIONAL DE EXAMINACIÓN PRELIMINAR

A: See form PCT/ISA/220	PCT OPINION ESCRITA (PCT Regla 43bis.1)			
	Fecha de Envío (día/mes/año)	25 de septiembre de 2007 (22/08/2007)		
	RESPUESTA VENCE dentro de 2 meses véase el punto 2			
Referencia del solicitante o agente 00873-2006-001 PCT	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 19 de julio de 2007	Fecha de prioridad (día/mes/año) 19 de julio de 2006		
Solicitud Internacional No. PCT/US07/16498				
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC IPC: A61K 31/485(2006.01); A61K 9/24(2006.01) USPC: 424/468,472;514/282				
Solicitante WATSON PHARMACEUTICALS, INC.				

1. Este opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes puntos:

- I. ☒ Base de la opinion
- II. ☐ Prioridad
- III. ☐ El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
- IV. ☐ Falta de unidad de invención
- V. ☒ Declaración motivada conforme a la Regla 43bis.1 (a)(i) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
- VI. ☐ Ciertos documentos citados
- VII. ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII. ☐ Ciertas observaciones en la solicitud internacional

2. SIGUIENTE ACCIÓN

Si una solicitud de examen preliminar internacional es hecha, esta opinión será usualmente considerada como una opinión escrita de la autoridad del examen preliminar internacional. Sin embargo, esto no aplica si el solicitante escoge otra autoridad como IPEA y la escogida IPEA ha notificado a la oficina internacional bajo la regla 66.1 bis (b) que opiniones escritas de la autoridad de búsqueda internacional no serán considerados.

En esta opinión, como se indica arriba, será considerada como una opinión escrita de la IPEA, el solicitante es invitado a presentar a la IPEA una respuesta escrita junto con, si fuera apropiado, modificaciones antes de la expiración de tres meses desde la fecha de envío del formato PCT/ISA/220 o antes de la expiración de 22 meses de la fecha de prioridad, cualquiera que expire con posterioridad.

Para opciones adicionales, ver formato PCT/ISA/220.

3. Para opciones adicionales ver notas de la formato PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional: Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Comisionado para Patentes P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Fax: (571) 273-3201	Fecha de finalización de esta opinión 24 de julio de 2008	Oficial Autorizado/ Examinador Michael Woodward Teléfono No. (571) 272-5927
--	--	--

I. BASE DEL INFORME

1. En relación con el **idioma**, esta opinión ha sido establecida con base en la solicitud internacional como fue presentada, a menos que se indique lo contrario en este ítem.

___ Esta opinión fue establecida con base en la traducción de la lengua original al siguiente idioma ___, que es el idioma de traducción prescrito para los presupuestos de la búsqueda internacional. (bajo las reglas 12. 3 y 23.1 (b)).

2. La opinión ha sido establecida teniendo en cuenta la rectificación de un error autorizado por o notificado a la autoridad bajo la regla 91 (regla 43bis.1(a)).

3. Respecto a cualquier secuencia **nucleótido y/o aminoácido** revelado en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue llevado a cabo con base en la lista de secuencias:

a. tipo de material

___ lista de secuencias.

___ tabla relacionada con la lista de secuencias.

b. formato del material.

___ en formato escrito.

___ en formato de computador leíble.

c. tiempo de presentación

___ contenido en la solicitud internacional como fue presentado.

___ presentado con la solicitud internacional en computador y leíble a computador.

___ allegado subsiguientemente a esta autoridad para los propósitos de la búsqueda.

4. ___ En adición, en caso de que haya mas de una copia o versión de la lista de secuencias o/y tabla relacionada presentada, las requeridas opiniones relacionadas con que la información en la subsiguiente o adicionales copias son idénticas de aquellas de la solicitud como fue presentada y que no van mas allá de la solicitud como fue presentada, fueron proporcionadas.

5. Comentarios adicionales:

2. Citas y explicaciones

Las reivindicaciones 1-53 carecen de nivel inventivo según el Artículo 33(3) del PCT al ser evidentes sobre Elger y colaboradores (US 4,844,907) y en vista de Oshlack y colaboradores (US 2002/0192277). Elger enseña una tableta estratificada multi-fase que comprende por lo menos una fase analgésica narcótica que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de un analgésico narcótico, al menos una fase anti-inflamatoria no esteroideal que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de un ácido carboxílico anti-inflamatorio no esteroideal (columna 1, líneas 50-66 y columna 2, líneas 1-2). Se revela la hidrocodona como un analgésico narcótico (columna 2, líneas 4-11). Elger separa el analgésico narcótico y el ácido carboxílico anti-inflamatorio no esteroideal en la tableta estratificada multi-fase. (columna 3, líneas 29-32).

Elger no enseña de manera expresa que el acetaminofen, como un analgésico no-opioide, pueda ser incluido en la tableta estratificada multi-fase.

Oshlack enseña una forma de dosificación de liberación controlada de hidrocodona que puede incluir adicionalmente uno o más fármacos adicionales tal como el acetaminofen (Página 3, [0044]-[0046]).

Habría sido evidente para una persona normalmente versada en la técnica al momento de hacer la invención, realizar una tableta estratificada multi-fase con hidrocodona en una capa separada de otra que comprende un fármaco anti-inflamatorio no esteroideal, como lo enseñó Elger, sustituyendo el fármaco anti-inflamatorio no esteroideal por acetaminofen, como lo enseñó Oshlack y producir la presente invención. Una persona con conocimientos normales en la materia haría esto debido a que Oshlack enseña que “si un segundo fármaco (no opioide) es incluido en la formulación, tal fármaco podría... ser incorporado como una capa de liberación controlada o una capa de liberación inmediata separada” (página 3, [0047]).

Las reivindicaciones 1 a 53 cumplen con los criterios expuestos en el Artículo 33(4) del PCT y por lo tanto tienen aplicación industrial debido a que la materia objeto reivindicada puede ser hecha o empleada en la industria.

PCT**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

OSBORNE, David, W.
Thorpe North & Western, LLP
P.O. Box 1219
Sandy, UT 84091-1219
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year)

24 October 2007 (24.10.2007)

Applicant's or agent's file reference

00873-2006.001 PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US2007/016498

International filing date (day/month/year)

19 July 2007 (19.07.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

WATSON PHARMACEUTICALS, INC.
311 Bonnie Circle
Corona, CA 92880-2882
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

WATSON LABORATORIES, INC.
577 Chipeta Way
Salt Lake City, UT 84108
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☒ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority☐ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Clemente Rodolfo

e-mail pt12.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 12

Facsimile No. +41 22 338 70 90



No. 09-008715- -00000-0000

Fecha: 2009-01-30 15:22:03 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 113

rcio
CIAREQUISITOS MINIMOS PARA LA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD

☐

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

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐S. Angarito

Firma Responsable

Fecha 2009-03-09

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.cowww.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D^a ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
WATSON LABORATORIES, INC.

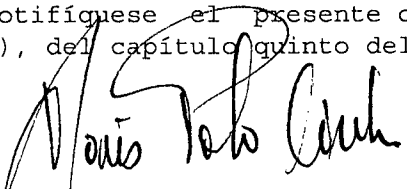
REFERENCIA	Radicación No.	9 8715
	Solicitud internacional	PCT/US2007/016498
	Fecha inicio fase nacional	19/02/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2147

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

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


DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 20 FEB. 2009
adpa11