



No. 11-100847- -00008-0000

Fecha: 2014-07-01 15:32:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 12**Clarke, Modet & C^o**

COLOMBIA

P-3036

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.Re: Expediente No. 11-100.847
Solicitud de patente a nombre de **REATA PHARMACEUTICALS
INC.**

Yo, SILVANA MARIA LOPEZ DÍAZ, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, y actuando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución adjunta de la sociedad REATA PHARMACEUTICALS INC., solicitante de la patente de la referencia, interpongo recurso de reposición contra la resolución No. 31531 emitida el 14 de mayo de 2014 por el Superintendente de Industria y Comercio, por medio de la cual se niega el privilegio de patente para la solicitud contenida en el expediente de la referencia.

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 18 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

Cabe aclarar que el nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 18 reivindicaciones y la materia contenida en dichas reivindicaciones corresponde a la misma materia de las reivindicaciones allegadas en respuesta al oficio No. 23242 notificado por fijación en lista el 18 de diciembre de 2012, con la diferencia que se modificó la antigua reivindicación 1, se re-escribió una nueva reivindicación 2 y se eliminó la antigua reivindicación 11.

Es oportuno aclarar que la materia contenida en el nuevo capítulo reivindicatorio se encuentra debidamente soportada por la información incluida en el capítulo descriptivo. Así, es claro que las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud.

Atentamente nos permitimos decir que se adjunta recibo por tasa de modificación y no por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio que contiene 18 reivindicaciones tiene el mismo número de cláusulas que el originalmente presentado.

1. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Mi mandante se permite manifestar a ese despacho que se reafirma en todos y cada uno de los argumentos que hacen parte integrante de la respuesta al oficio No. 23242

1/12

notificado por fijación en lista el 18 de diciembre de 2012, presentada ante ese despacho el 8 de mayo de 2013.

En relación con los argumentos presentados por ese despacho en la resolución impugnada No. 31531 emitida el 14 de mayo de 2014, es necesario señalar que carecen de un enfoque adecuado de conformidad con las normas, jurisprudencia y reglas técnicas que existen para evaluar el nivel inventivo de una invención.

1.1 La indebida interpretación del artículo 18 de la Decisión 486/00

Es deseo del solicitante presentar argumentos contra las declaraciones de esa Superintendencia indicando como primera medida que el examinador no realizó una adecuada interpretación del artículo 18 de la Decisión 486/00 y parte de premisas erradas, en cuanto a la supuesta obviedad de la materia objeto de la presente invención, realizando un equivocado análisis del requisito en cuestión, para finalmente negar sin justificación la patente para la solicitud en comento.

En este sentido, volvemos sobre el particular que el artículo 18 de la Decisión 486/00 determina que *“una invención tiene nivel inventivo, si para una **persona del oficio normalmente versada en la materia técnica** correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*. (El subrayado es nuestro).

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la definición anterior, el solicitante desea se tengan en cuenta los siguientes argumentos así como los argumentos inicialmente presentados en respuesta al oficio No. 23242 notificado por fijación en lista el 18 de diciembre de 2012, los cuales dan soporte a los dichos siguientes argumentos y demuestran que la solicitud de la referencia cumple con los requisitos de nivel inventivo.

En la resolución impugnada se establece la falta de nivel inventivo de la presente solicitud a la luz de los documentos D1 (JP2008110962) y D2 (Raymond C. Rue, Pharmaceutical Press 5ª Edición, 346-348). La negación de la presente solicitud se basa en que el examinador considera que el documento D1 describe bardoxolona-metilo (CDDO-Me) e hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC), y que teniendo en cuenta las enseñanzas descritas en el documento D2, dichos compuestos hubieran sido combinadas de manera obvia en forma de gránulos, llegando así a la formulación reclamada por el solicitante.

A este respecto, es deseo del solicitante como primera medida indicar que, contrario a lo indicado por el examinador, aunque el documento d1 describe gránulos, dicho

2

documento no menciona ni sugiere la formulación reclamada que contiene distintas partículas (A) y (B). Específicamente, el documento D1 describe que HPMC puede ser combinado con otros excipientes para formar una forma de dosificación granulada. Esto significa, que el documento D1 indica que cada granulo es el mismo porque contiene cada componente de la formulación.

Por el contrario, los componentes de la presente formulación están repartidos entre diferentes partículas diferentes (A) y (B):

- La partícula (A) consiste en bardoxolona-metilo amorfo y un excipiente formador de vidrio (como se indica en la presente reivindicación 1) y únicamente bardoxolona-metilo amorfo (como se indica en la presente reivindicación 2).
- La partícula (B) consiste en un aglutinante hidrófilo, tal como hidroxipropil-metilcelulosa (como se indica en la presente reivindicación 9)

Por lo tanto, el documento D1, en forma individual o en combinación con el documento D2 no conduciría a una persona del oficio medianamente versada en la técnica a la formulación reclamada que contiene las partículas (A) y (B).

En segundo lugar, el solicitante considera que no habría motivación para una persona del oficio versada en la técnica en combinar las enseñanzas descritas en los documentos D1 y D2 con el fin de modificar una forma de bardoxolona-metilo amorfo. Según el examinador, 1) las formas amorfas son generalmente reconocidas como formas que muestran mayor biodisponibilidad en comparación con las formas cristalinas, y 2) los aglutinantes hidrofóbicos como hidroxipropil-metilcelulosa se conocen como agentes reductores de la capacidad de disolución. De esta forma, si alcanzar una mayor biodisponibilidad es el objetivo final, como argumenta el examinador al escoger una forma amorfa, la persona del oficio normalmente versada en la técnica no tendría la motivación de adicionar un aglutinante hidrofóbico como hidroxipropil-metilcelulosa porque dicha persona sabría que tal aglutinante inhibiría la biodisponibilidad.

En otras palabras, debido a que la concentración máxima observada (C_{max}) se optimiza con una forma amorfa, una persona del oficio medianamente versada en la técnica no tendría razón lógica para buscar una curva de concentración en plasma alternativa mediante la adición de un aglutinante hidrofóbico. Adicionalmente, es importante resaltar que el perfil farmacocinético de bardoxolona-metilo cristalino no fue publicado antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud. Ninguna publicación relacionada con datos clínicos del bardoxolona-metilo antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud describe una morfología particular del bardoxolona-metilo amorfo. Por lo tanto, hubiera sido imposible para una persona del oficio versada en la técnica asociar datos clínicos con una forma sólida particular de bardoxolona-metilo.

En este contexto, el problema que se pretende solucionar mediante la presente invención no consiste en proporcionar una simple forma alternativa de bardoxolona-metilo, considerando que ninguna publicación discute las formas sólidas del compuesto, ni en mejorar la biodisponibilidad de este. El "problema" solucionado por la presente

3

invención consistió en alcanzar una curva de concentración en plasma con bardoxolona-metilo amorfo que se acercara lo más posible a la curva a obtenida con bardoxolona-metilo cristalino. Considerando los argumentos presentados anteriormente, el “problema” y la “solución” no pudieron haber sido obvios para una persona del oficio antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud.

Así, teniendo en cuenta el propio razonamiento del examinador, es claro que las enseñanzas de los documentos D1 y D2 no están siendo combinadas adecuadamente, e incluso si fueran combinadas no afectarían el nivel inventivo de la presente solicitud, como se indicó anteriormente.

Adicional a lo anterior, es deseo del solicitante indicar que datos específicos presentados en la solicitud original demuestran el hecho que un aglutinante hidrofílico como hidroxipropil-metilcelulosa ejerce de manera sorprendente diferentes efectos en los perfiles de liberación de bardoxolona-metilo dependiendo de cómo se presenta hidroxipropil-metilcelulosa en la formulación. Como se concluye a continuación, los datos muestran la razón por la cual una persona del oficio versada en la técnica no esperaría llegar a la formulación reclamada que contiene las partículas (A) y (B) como una extrapolación obvia de la formulación con partículas individuales que contiene todos los componentes, incluyendo hidroxipropil-metilcelulosa, en una sola partícula, descrita en D1.

Los siguientes comentarios hacen referencia a formulaciones de bardoxolona-metilo presentadas antes de la presente solicitud pero publicadas después como WO2009/023232. La publicación WO2009/023232 describe hidroxipropil-metilcelulosa no como una población distinta de partículas, como se reclama actualmente en la partícula (B), sino como un excipiente formador de vidrio para producir una dispersión sólida amorfa de bardoxolona-metil. En dicho documento se menciona el hidroxipropil-metilcelulosa como un excipiente para uso en la preparación de una dispersión (página 33, párrafo 0169).

La mayoría de las formulaciones descritas en el documento WO2009/023232 incluyen celulosa microcristalina, como las formulaciones de la presente solicitud. Adicionalmente, las formulaciones del documento WO2009/023232 incluyen crospovidona como un disgregante, mientras las formulaciones de la presente solicitud utilizan el disgregante copovidona con funcionalidad y química similar (los dos disgregantes son derivados de pirrolidona de polivinilo).

Llamamos la atención del examinador a las tablas 1 y 3 y a la figura 1 de la presente solicitud. Particularmente, cada formulación #3, #4, y #5 de la presente solicitud contiene crecientes concentraciones de hidroxipropil-metilcelulosa como la partícula (B), como se encuentra en la tabla de la página 8 de la publicación internacional.

La formulación correspondiente descrita en el documento WO2009/023232 también contiene hidroxipropil-metilcelulosa, pero el compuesto está presente como un excipiente formador de vidrio en una dispersión homogénea llamada "*PO Forma B (HPMCP)*" (página 48, tabla 22, segunda columna; tabla en página 33). Esto quiere decir que las formulaciones #3, #4 y #5 de la presente solicitud contienen hidroxipropil-metilcelulosa como la partícula (B), mientras las formulaciones del documento WO2009/023232 contienen hidroxipropil-metilcelulosa como un excipiente formador de vidrio para una dispersión sólida.

Las formulaciones de la presente invención presentan una ventaja inesperada en cuanto a los perfiles de liberación de bardoxolona-metilo como se determinó en parte mediante la concentración máxima observada (C_{max}) de bardoxolona-metilo en monos. Específicamente, la tabla 22 de la publicación WO2009/023232 muestra que el C_{max} para "*PO Forma B (HPMCP)*" es 50.7 ng/mL. La concentración disminuye abruptamente en un periodo de 72 horas.

Por el contrario, la figura 1 y la tabla 3 de la presente solicitud muestran que el C_{max} para las formulaciones #3, #4 y #5 es mucho menor (22.4, 11.4 y 16.0 ng/mL, respectivamente). Estos datos refuerzan el hecho de que las formulaciones de la presente solicitud no dan lugar a un pico agudo o potencialmente dañino en la concentración sanguínea de bardoxolona-metilo poco después de la administración oral. Incluso, los perfiles de liberación de la figura 1 demuestran tiempos más largos de exposición de los monos al bardoxolona-metilo en comparación con la exposición al "*PO Forma B (HPMCP)*" de la publicación WO2009/023232.

Adicionalmente, en la tabla 22 incluida en la publicación WO2009/023232, la columna 2 se refiere a "*PO Forma B (HPMCP) micronizada*", que es una formulación de bardoxolona-metilo amorfo que no contiene HPMC, es decir que contiene bardoxolona-metilo puro, no en un sólido vídrioso. Mientras el C_{max} para "*PO Forma B (HPMCP) micronizada*" es 33.3 ng/mL, la incorporación de hidroxipropil-metilcelulosa para formar un sólido vídrioso resulta en un C_{max} de 50.7 ng/mL como se describió anteriormente (tabla 22, columna 5). Sin embargo, cuando se utiliza PVP/PA en lugar de HPMC como un excipiente formador de vidrio, el C_{max} no cambia, como se observa en la columna 4 de la tabla 22 de la publicación WO2009/023232.

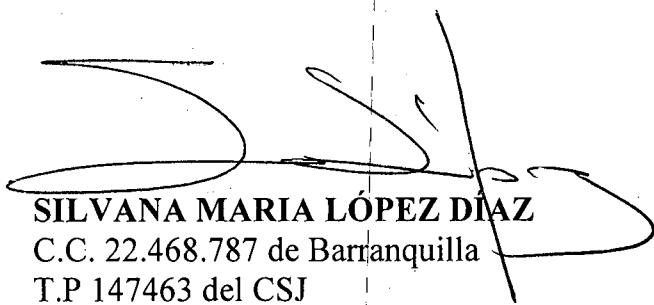
Estos datos comparativos claramente demuestran el efecto impredecible de hidroxipropil-metilcelulosa en el C_{max} , dependiendo de cómo se usa en las formulaciones que contienen bardoxolona-metilo. Así, los datos son evidencia de la ventaja sorprendente de una menor y más segura concentración máxima observada (C_{max}) cuando el hidroxipropil-metilcelulosa está presente como la partícula (B) de la formulación reclamada, en lugar de cómo excipiente formador de vidrio en una dispersión homogénea.

En consecuencia, teniendo en cuenta lo anterior y los argumentos indicados el respuesta al oficio anteriormente mencionado, es claro que las formas de dosis sólidas reclamadas en la presente solicitud en las reivindicaciones 1 a 18 tienen nivel inventivo, al haberse demostrado un efecto técnico inesperado que no podría haber sido derivado en forma obvia por una persona con conocimientos en la técnica a partir de su conocimiento previo y las enseñanzas descritas en los documentos citados D1 y D2.

Teniendo en cuenta lo dicho anteriormente, solicito a usted lo siguiente:

- a) Que de conformidad con lo previsto por los artículos 3 (inciso 3); 35 (inciso 2) y 59 (inciso 2) del Código Contencioso Administrativo se consideren y se resuelvan **TODOS** los argumentos y **TODAS** las cuestiones planteadas así como las que aparezcan con motivo de este recurso.
- b) Que se revoque la resolución No. 31531 del 14 de mayo de 2014 expedida por el Superintendente de Industria y Comercio, y se proceda a conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud de mi mandante

Señor Superintendente,



SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ
C.C. 22.468.787 de Barranquilla
T.P 147463 del CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

P-3036

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. **11-100.847**
Solicitud de patente a nombre de **REATA PHARMACEUTICALS INC.**

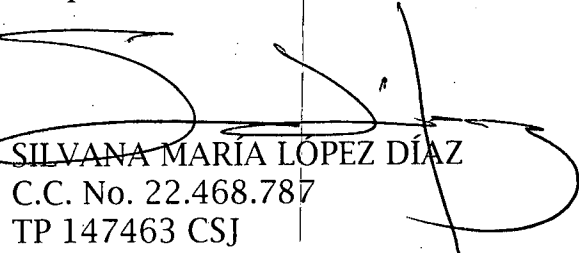
Yo, **DILIA RODRÍGUEZ D' ALEMAN**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, Colombia, atentamente informo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ**, domiciliada en Bogotá, identificada con la Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 y portadora de la tarjeta profesional No. 147.463 del CSJ, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D' ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
TP 20824 CSJ

Acepto sustitución



SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ
C.C. No. 22.468.787
TP 147463 CSJ

7

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante el
NOTARIO ONCE DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ, D.C.
personalmente por

Diego J. Aleman
Rodriguez
quien exhibió la c.c. **4.654.882**
y Tarjeta Profesional No. **20824**

Fecha *31 OCT 2013*

Guillermo Chávez Cristancho
NOTARIO

[Signature]
CIRCULO DE BOGOTÁ
Guillermo Chávez Cristancho
NOTARIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

REATA PHARMACEUTICALS INC.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa
Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro ☐

Pequeña ☐

Mediana ☐

Otra ☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro

Número

Nacionalidad/País de constitución ESTADOS UNIDOS	Dirección y domicilio del titular 2801 Gateway Drive, Suite 150,	Ciudad Irving, Texas 75063,
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐

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

3. Datos del apoderado:

SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

C.C. 22.468.787

147463 CSJ

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 11 No. 86-53, Piso 6, Bogotá D.C., Colombia	Bogotá D.C.	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
notificaciones@clarkemodet.com.co	6350824	6181088

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

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No. 11-100.847

Aparece _____

Debe ser _____

Modificación:

Presentación Solicitud Divisional.

Modificación al capítulo descriptivo.

☐

Modificación al capítulo Reivindicatorio

Presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 18 reivindicaciones y reemplaza completamente el anteriormente presentado.

Modificación al resumen.

☐

Modificación a los dibujos.

☐

Modificación al solicitante.

5. Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación

☐

Poder, si fuere el caso.

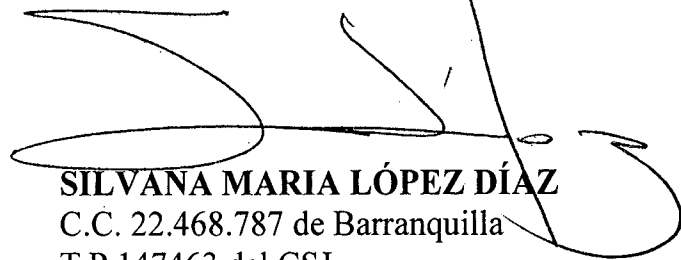
☒

Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

☐

Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma



SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

C.C. 22.468.787 de Barranquilla

T.P 147463 del CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0047020

Bogotá D.C., Mayo 05 de 2014 - 16:33:04

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 83.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597584	05/05/2014	82.315.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES SIN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	128.000.00	128.000.00
				\$128.000.00

SON: **CIENTO VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

-***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-100847- -00008-0000

Fecha: 2014-07-01 15:32:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 12

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

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

Mayo 5 de 2014 - 16:33:35

P-3036

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosis sólida que comprende partículas (A) que consisten en bardoxolona-metilo amorfo y un excipiente formador de vidrio, mezcladas con partículas (B) que consisten en al menos un aglutinante hidrófilo seleccionado del grupo que consiste de excipientes a base de celulosa, polímeros de carbohidratos que ocurren naturalmente, polímeros aniónicos, polímeros de ácido láctico o copolímeros de ácido láctico y ácido glutámico, gelatina o gelatinas modificadas, y polímeros de carbohidratos sustituidos con amina.
2. Una forma de dosis sólida que comprende partículas (A) que consisten en bardoxolona-metilo amorfo, mezcladas con partículas (B) que consisten en al menos un aglutinante hidrófilo seleccionado del grupo que consiste de excipientes a base de celulosa, polímeros de carbohidratos que ocurren naturalmente, polímeros aniónicos, polímeros de ácido láctico o copolímeros de ácido láctico y ácido glutámico, gelatina o gelatinas modificadas, y polímeros de carbohidratos sustituidos con amina, en donde dichas partículas (A) constituyen una cantidad terapéuticamente efectiva de bardoxolona-metilo.
3. La forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el aglutinante hidrófilo es un excipiente basado en celulosa.
4. La forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque las partículas (A) constituyen una dispersión sólida de bardoxolona-metilo amorfo en una matriz vidriosa.
5. La forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque dicha matriz es el producto de un proceso que comprende secar por aspersion una mezcla de bardoxolona-metilo y un copolímero de ácido metacrílico.
6. La forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque el proceso comprende secar por aspersion una mezcla 4:6 de bardoxolona-metilo y un copolímero de ácido metacrílico.
7. La forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 3,

caracterizada porque el excipiente basado en celulosa se selecciona del grupo que consiste de C₃-C₁₀ alquil-hidroximetil-celulosa, aril-hidroximetil-celulosa, y aril-hidroximetil-celulosa sustituida.

8. La forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque el excipiente basado en celulosa es seleccionado del grupo que consiste de metil-celulosa, etil-celulosa, propil-celulosa, hidroximetil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, y acetato de celulosa.

9. Una forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque el excipiente basado en celulosa es hidroxipropil-metil-celulosa.

10. La forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el aglutinante hidrófilo es un polímero de carbohidrato que se presenta de forma natural.

11. La forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el aglutinante hidrófilo es un polímero aniónico.

12. La forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque la proporción del aglutinante hidrófilo está entre 1 % y 40 % (p/p) de la formulación total.

13. La forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque la proporción del aglutinante hidrófilo está entre 2 % y 20 % (p/p) de la formulación total.

14. La forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque la proporción del aglutinante hidrófilo está entre 4 % y 10 % (p/p) de la formulación total.

15. La forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque la proporción del aglutinante hidrófilo está entre 5 % y 7.5 % (p/p) de la formulación total.

16. La forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 12,

17

- caracterizada porque la proporción del aglutinante hidrófilo está entre 7 % y 7.5 % (p/p) de la formulación total.

17. La forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque la proporción del aglutinante hidrófilo es de 7 % (p/p) de la formulación total.

18. La forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 12-17, caracterizada porque el agente aglutinante hidrófilo es hidroxipropil-metilcelulosa.