

Clarke, Modet & C°

P-3158

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-159567- -00006-0000

Fecha: 2013-09-04 14:08:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 18

Re: Expediente No. 11.159.567

Solicitud de patente a nombre de **GRÜNENTHAL GMBH**

Yo, **SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ** actuando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución adjunta e identificada como aparece al pie de mi firma domiciliada en la Carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **GRÜNENTHAL GMBH** solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **10311** notificado por fijación en lista el 18 de junio de 2013, me permito manifestar:

1. 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 13 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

En cuanto al número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menos cláusulas que el originalmente presentado y en esencia es el mismo objeto pero más limitado.

2. Claridad de la Solicitud

2.1 reivindicación 1 - los componentes de la forma de dosificación

El Examinador toma la posición de que las reivindicaciones 1, 3, 7 y 9 no serían concisas y excesivamente amplias. El Examinador indica que estas reivindicaciones tienen que ser limitadas sobre la base de ciertos componentes específicos de las formas de dosificación de la invención descritas en la sección experimental.

Las composiciones de los Ejemplos 1-11 (cf. presente solicitud, páginas 48-60) contienen los siguientes componentes:

- Oximorfona (clorhidrato), oxicodona (clorhidrato), y tramadol (clorhidrato) como ingredientes farmacológicamente activos (A);
- Ácido cítrico, ácido maleínico (i.e., maléico), y ácido fumárico como ácidos multicarboxílicos libres fisiológicamente aceptables (B);
- α -tocoferol como un antioxidante; y
- Óxido de polietileno que tiene un peso molecular M_w de 7 mio g/mol.

La reivindicación 1 se ha modificado de la siguiente manera:

"Una forma de dosificación farmacéutica termoformada que tiene una resistencia a la rotura de al menos 300 N y que comprende

- *Un opioide (A) seleccionado del grupo que consiste de oxímorfona, oxicodona, hidrórmorfona, tramadol y las sales fisiológicamente aceptables de éstos*
- *Un ácido multicarboxílico libre aceptable fisiológicamente (B) en una cantidad de entre 0,001% en peso a 5.0% en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica, en donde el ácido multicarboxílico se selecciona del grupo que consiste de ácido maléico, ácido fumárico, ácido cítrico; y*
- *Un óxido de polialquileno (C) que tiene un peso promedio de peso molecular M_w de al menos 200.000 g/mol".*

2.2 reivindicación 1 - la resistencia a la rotura de la forma de dosificación

El Examinador se ha opuesto a las reivindicaciones 1 y 16 alegando que las características de la composición que contribuyen a obtener un valor de resistencia a la rotura de al menos 300 N y 500 N, respectivamente, no se han definido.

Los solicitantes respetuosamente están desacuerdo.

Las propiedades mecánicas de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, en particular su resistencia a la rotura, se basan sustancialmente en la presencia y la distribución espacial de óxido de polialquileno (C), aunque su sola presencia no es típicamente suficiente con el fin de lograr dichas propiedades. Las propiedades mecánicas ventajosas de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención no se pueden ser alcanzar de forma automática por el simple procesamiento del opioide (A), el ácido (B), el óxido de polialquileno (C), y opcionalmente otros excipientes por medio de métodos convencionales para la preparación de formas de dosificación farmacéuticas. De hecho, los aparatos generalmente adecuados se deben seleccionar para la preparación y se deben ajustar los parámetros críticos de procesamiento, particular presión/fuerza, temperatura y tiempo. Por lo tanto, incluso si se utilizan aparatos convencionales, los protocolos de proceso

por lo general deben ser adaptados con el fin de cumplir con los criterios necesarios (cf. presente solicitud, página 37, párrafo primero).

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tiene una resistencia a la rotura de al menos 300 N, más preferiblemente al menos 500 N (cf. presente solicitud, páginas 37, segundo párrafo).

Por lo tanto, los valores de resistencia a la rotura de 300 N y 500 N tienen un antecedente en la descripción de la presente solicitud.

Además, el proceso para la fabricación de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la presente invención también se caracteriza porque:

- a) todos los componentes se mezclan,
- b) la mezcla resultante se calienta en la extrusora al menos hasta el punto de reblandecimiento del óxido de polialquileno (C) y se extruye a través del orificio de salida de la extrusora mediante la aplicación de fuerza,
- c) el producto extruido todavía plástico se individualiza y se conforma en la forma de dosificación farmacéutica o
- d) el producto extruido individualizado enfriado y opcionalmente recalentado se conforma en la forma de dosificación farmacéutica (cf. presente solicitud, páginas 43, párrafo segundo).

Por lo tanto, creemos que las características relacionadas con las propiedades mecánicas de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la presente invención están suficientemente apoyadas por la descripción tal como fue presentada.

Si usted cree, sin embargo, que en vista de la práctica Colombiana estos argumentos probablemente no fueran suficientes para superar la objeción, tenemos que estar de acuerdo con la supresión de la reivindicación actual 16 y la expresión "*tiene una resistencia a la rotura de al menos 300 N*" en la reivindicación 1.

2.3 reivindicación 7

En lo que se refiere a la amplitud de la reivindicación 7 actual, se aclara que el alcance de dicha reivindicación se limitó mediante la inclusión de las características de la reivindicación 8 actual. La reivindicación 7 modificada se lee:

"La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un antioxidante, en la que el antioxidante es a - tocoferol".

2.4 reivindicación 9

En lo que se refiere a la amplitud de la reivindicación 9 actual, se aclara que dicha

reivindicación se ha limitado como se sugiere por el Examinador. La reivindicación así modificada 9 se lee:

"La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 7, en la que el contenido del antioxidante se encuentra dentro del intervalo de 0,2 a 1.5% en peso con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica".

2.5 reivindicación 10

El Examinador se ha opuesto a la reivindicación 10 alegando que no se han definido las características de la composición que contribuyen a obtener el efecto descrito.

Entendemos, por el informe de examen que la reivindicación 10 actual se debería modificar incluyendo las características funcionales de la composición. De esta forma se ha especificado la composición de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, ahora reivindicación 9, junto con la composición K₃ descrita en el ejemplo 9 (cf. presente solicitud, páginas 48-49), e.g.:

ex.	componentes (% en peso)					Ingredientes adicionales (% en peso)	Productos de descomposición (% en peso)			
	(A)	PE O	PE G	HPM C	α- toc.		oNo ¹	oNo ²	Σ ¹	Σ ²
K ₃	1.5	76.0	10.0	10.0	1.5	Ácido Citrico 1.0	nd	nd	0.19	0.22

(A): Clorhidrato de oxicodona
PEO: óxido de polietileno M_w 7mio g/mol
PEG: polietilenglicol 6000
HPMC: hipromelosa 100.000 Pa*s
α-toc: α-tocoferol
Σ: sumatoria de todas las impurezas
1: después de la extrusión, antes del almacenamiento
2: después del almacenamiento, plato abierto, 4 semanas, 40°C, 75% de humedad relativa.

No se detectaron productos de degradación de opioides (A) a partir de la dosificación farmacéutica K₃ después de un almacenamiento durante 4 semanas a 40° C y 75% humedad relativa, aunque las muestras se almacenaron en platos abiertos en lugar de botellas cerradas.

2.6 las reivindicaciones 11, 15 y 17

Dichas reivindicaciones 11, 15 y 17 se han eliminado.

Por lo tanto, consideramos que las características relacionadas con las propiedades mecánicas de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la presente solicitud están suficientemente soportadas por la descripción tal como fue presentada.

3. Evaluación de la patentabilidad

3.1 Novedad

El Examinador toma la posición que la materia objeto de la reivindicación 1 carecería de novedad sobre **D1** (MX 2007/009393).

Los solicitantes respetuosamente están en desacuerdo.

La solicitud internacional correspondiente a **D1** (WO 2006/082099) ha sido reconocida en la presente solicitud (cf. la presente solicitud, página 1, quinto párrafo, página 39, párrafo tercero y en la página 41, tercer párrafo).

Se llama la atención del Examinador que, en contraste con la presente invención, la reivindicación 1 de **D1** contiene la característica negativa que la forma de dosificación no contiene clorhidrato de tramadol ni oxicodona clorhidrato (cf. MX 2007/009393, página 126, reivindicación 1). Además, la reivindicación 2 de **D1** limita la sustancia fisiológicamente activa (A) porque la forma de dosificación farmacéutica no contiene ninguna sustancia activa psicotrópicamente (cf. MX 2007/009393, reivindicación 2 y la página 21, líneas 18-20).

Tenga en cuenta que la reivindicación 1 modificada propuesta anteriormente de acuerdo con cualquiera de las *alternativas* A hasta la E se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que comprende un opioide. Los opioides son sustancias psicotrópicamente activas.

Por lo tanto, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 modificada de la presente solicitud se diferencia de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con **D1**, al menos, en que contiene un opioide como sustancia farmacológicamente activa.

Aún más, **D1** no individualiza una forma de dosificación farmacéutica que comprende una combinación de

- Un ácido multicarboxílico libre fisiológicamente aceptable (B) en una cantidad de 0,001% en peso a 5,0% en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica, en donde el ácido multicarboxílico se selecciona del grupo que

consiste de ácido maléico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido malónico y ácido cítrico; y

- Un antioxidante denominado α -tocoferol.

La parte general de la descripción de **D1** menciona excipientes compatibles y antioxidantes, respectivamente (cf. MX 2007/009393, página 56, líneas 17 a 25, y en la página 57, líneas 1-19). Sin embargo, una mezcla de un ácido multicarboxílico libre fisiológicamente aceptable (B) con α -tocoferol como antioxidante, no se puede derivar directamente y sin ambigüedades.

Además, no hay ningún indicio en **D1** de la utilización de un ácido multicarboxílico libre fisiológicamente aceptable (B) seleccionado del grupo que consiste de ácido maléico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido malónico y ácido cítrico, y mucho menos en las cantidades cuantificadas en la reivindicación 1 modificada y en combinación con α -tocoferol.

Por lo tanto, se afirma respetuosamente que la materia objeto de la reivindicación 1 modificada es novedosa sobre el arte previo citado. Lo mismo aplica a la materia objeto de las reivindicaciones restantes que dependen todas directa o indirectamente de la reivindicación 1 modificada.

En este orden de ideas, solicitamos de manera atenta retirar las objeciones de novedad, toda vez que la invención a la luz del nuevo capítulo reivindicatorio cumple a cabalidad con dicho requisito.

4.2 Nivel inventivo

4.1 El Examinador se refiere a las siguientes referencias del arte previo:

- US 20080311049 (**D2**) y
- El documento WO 2008/086804 (**D3**)

En particular, el Examinador toma la posición de que la materia objeto de las reivindicaciones actuales 1-17 de la presente solicitud no involucrarían un nivel inventivo sobre la combinación de **D2** y **D3**.

Los solicitantes respetuosamente están en desacuerdo.

4.2 Muchos compuestos farmacológicamente activos tienen un potencial de ser abusados y por lo tanto, se proporcionan ventajosamente en formas de dosificación farmacéuticas a prueba de manipulaciones. Las formas de dosificación farmacéutica a prueba de manipulaciones preferidas contienen un polímero sintético o natural, lo más a menudo un óxido de polietileno de alto peso molecular, como material de matriz.

Los óxidos de polietileno, como otros éteres alifáticos, pueden sufrir auto-oxidación en presencia de oxígeno para formar hidroperóxidos. Reacciones de radicales posteriores de los peróxidos resultantes conducen a la escisión de la cadena. Estos procesos naturales de envejecimiento son catalizados por otros agentes de oxidación y se aceleran adicionalmente por la luz UV y/o temperaturas elevadas.

El proceso de degradación oxidativa es altamente dependiente del peso molecular. Óxidos de polietileno de alto peso molecular son especialmente propensos a los procesos de auto-oxidación y se degradan más rápidamente que los óxidos de polietileno de peso molecular más bajo.

También los ingredientes farmacológicamente activos sensibles a la oxidación, tal como opiáceos como la oximorfona, la hidromorfona y la oxicodona, son sensibles a los procesos de degradación y descomposición oxidativa.

Como resultado de los procesos de degradación, las propiedades de una forma de dosificación que contiene material de matriz degradable por oxidación y/o ingredientes farmacológicamente activos sensibles a la oxidación pueden ser seriamente afectados.

Excipientes farmacéuticos tales como, e.g., glicoles de polietileno, pueden causar o catalizar la degradación oxidativa, por ejemplo, en el curso del proceso de fabricación de las formas de dosificación farmacéuticas. Además, el oxígeno molecular puede generar dichos radicales o peróxidos.

Surgen problemas particulares cuando tales formas de dosificación farmacéuticas que comprenden materiales de matriz degradables por oxidación y/o ingredientes activos farmacológicamente sensibles a la oxidación necesitan ser expuestos a temperaturas elevadas en el curso del proceso de fabricación, tales como la extrusión de fusión en caliente, recubrimiento de película y similares.

En estas condiciones, dichos compuestos son aún más sensibles a la oxidación. Por ejemplo, varios procedimientos conocidos para la fabricación de formas de dosificación farmacéuticas que tienen una mayor resistencia a la rotura requieren que una composición farmacéutica que contiene el ingrediente farmacológicamente activo se someta a una cantidad específica de presión a una temperatura elevada específica por un período de tiempo específico.

Dependiendo de los constituyentes de la composición farmacéutica y sus cantidades, la temperatura, la presión y el tiempo se pueden variar dentro de ciertos límites. Sin embargo, si no se cumplen los requisitos mínimos, la resistencia a la rotura de la forma de dosificación farmacéutica resultante es demasiado bajo.

En consecuencia, algunos de los procesos convencionales para la fabricación de formas de dosificación farmacéuticas que tienen una mayor resistencia a la rotura requieren condiciones de proceso comparativamente duras y por lo tanto, hasta el momento no son aplicables para materiales de matriz sensibles a la oxidación y/o ingredientes farmacológicamente activos. En particular, la ruptura de la cadena de excipientes farmacéuticos, tales como óxido de polietileno durante la extrusión de fusión en caliente corre el riesgo de la formación de radicales libres lo que aumenta aún más el estrés oxidativo.

No hay ningún concepto general para suprimir con éxito la degradación oxidativa de los materiales de matriz degradables por oxidación tales como óxido de polietileno y medicamentos sensibles a la oxidación en formas de dosificación farmacéuticas. Los complejos mecanismos de oxidación individuales que son relevantes para un material de matriz en particular o drogas, así como la pluralidad de posibles factores que influyen en los procesos de oxidación requieren extensas investigaciones en cada caso particular, teniendo en cuenta las circunstancias particulares.

Los métodos posibles para defender una forma de dosificación de los procesos de degradación oxidativa son la adición de antioxidantes, el almacenamiento en una atmósfera inerte o la aplicación de un recubrimiento de película de barrera de oxígeno. Los dos últimos métodos son, sin embargo, difíciles de aplicar durante todas las etapas del proceso de fabricación.

Se sabe, además, que los procesos de degradación oxidativa se aceleran especialmente cuando las formas de dosificación están expuestas a condiciones de proceso duras, e. g. durante el proceso de fabricación. Por ejemplo, el óxido de polietileno de alto peso molecular tiende a degradarse después de la extrusión de fusión en caliente. El Polímero de la degradación, sin embargo, puede dar lugar a un perfil de liberación no controlado, en particular cuando el ingrediente activo está incrustado en una matriz de óxido de polietileno, y esto podría ser otra de las causas de la degradación oxidativa del ingrediente farmacológicamente activo por los radicales.

Cuando se agregan excipientes adecuados con el fin de estabilizar el óxido de polietileno de alto peso molecular, tal como el α -tocoferol, se debe tener en consideración que dichos excipientes, a su vez pueden tener un efecto perjudicial sobre la estabilidad de los otros ingredientes de la dosificación farmacéutica, e.g., del compuesto farmacológicamente activo.

4.3 Es un objeto de la presente invención proporcionar formas de dosificación farmacéuticas a prueba de manipulaciones que contienen ingredientes farmacológicamente activos, particularmente opioides sensibles a la oxidación, que tienen ventajas sobre las formas de dosificación farmacéuticas del arte previo.

Las formas de dosificación farmacéuticas deben haber mejorado la estabilidad de almacenamiento, de modo que es posible que contengan opioides sensibles a la oxidación, aún en dosis bajas comparativamente. Además, debe ser posible preparar las formas de dosificación farmacéutica por procesos convencionales bajo condiciones convencionales, tales como la temperatura y la presión elevadas (e.g., en el curso de termoformado por extrusión de fusión en caliente).

Este objeto se ha conseguido por la materia objeto de las reivindicaciones de la patente.

Se ha encontrado sorprendentemente que las formas de dosificación farmacéuticas que contienen polímeros degradables por oxidación tales como óxido de polietileno de alto peso molecular pueden prevenirse de la degradación oxidativa y los procesos de descomposición por la presencia de cantidades adecuadas de ácido multicarboxílico (B) en las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención.

Por medio de este método, se ha encontrado, sorprendentemente, que las propiedades de los materiales específicos de la forma de dosificación de acuerdo con la invención, tales como la resistencia a la rotura y la liberación retardada del ingrediente activo se pueden mantener por un período de almacenamiento más largo.

Por lo tanto, el aumento de la estabilidad de almacenamiento de la matriz de polímero se refleja por una estabilidad mejorada del perfil de liberación *in vitro* durante el almacenamiento y/o por una estabilidad mejorada de las propiedades mecánicas de las formas de dosificación. Ambas propiedades esencialmente se basan en el material de matriz del polímero.

Adicionalmente, se ha encontrado, sorprendentemente, que ciertos derivados del morfina, tales como la oximorfona degradadas por oxidación a N-óxidos (e.g., oximorfona-N-óxido, los N-óxidos, en general, se dice a menudo que son tóxicos y posiblemente cancerígenos) durante la fabricación y almacenamiento de las correspondientes formas de dosificación y que la formación de dichos N-óxidos y otros productos de descomposición se puede suprimir por la presencia de cantidades adecuadas de ácido multicarboxílico (B) en las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención.

Por lo tanto, el aumento de la estabilidad de almacenamiento del ingrediente farmacológicamente activo (A) se refleja en una disminución de las impurezas, si las hay, y una reducida disminución del ingrediente farmacológicamente activo (A) durante el almacenamiento, si los hay, respectivamente.

Por otra parte, se ha encontrado sorprendentemente que el ácido multicarboxílico (B) no sólo mejora la estabilidad de almacenamiento de la forma de dosificación sino que también mejora la procesabilidad de los excipientes farmacéuticos, preferentemente del

óxido de polialquileno (C) durante la fabricación, en particular en el curso de la extrusión de fusión en caliente. Hay evidencia experimental comparativa que, debido a la presencia de ácido multicarboxílico (B) la disminución de la viscosidad del polímero (C), que se produce normalmente durante la extrusión de fusión en caliente se reduce sustancialmente cuando está presente en cantidades adecuadas de ácido multicarboxílico (B).

No obstante, la omisión completa de antioxidante es desventajosa. Podría demostrarse por mediciones de la viscosidad (en ausencia de ácido multicarboxílico (B)) que el óxido de polietileno molecular alto se degrada durante la extrusión y/o el almacenamiento en ausencia de antioxidante. Sin embargo, se ha encontrado ahora, sorprendentemente, que en cierta medida el ácido multicarboxílico (B) a su vez puede compensar tal degradación de manera que en ciertas realizaciones antioxidantes puede ser omitido o el contenido de éstos se puede reducir sustancialmente.

De acuerdo con la invención, el contenido de antioxidante se equilibra entre una estabilidad suficiente del óxido de polialquileno en un lado y una estabilidad suficiente del ingrediente farmacológicamente activo (A) en el otro lado.

En resumen, la combinación de ácido multicarboxílico (B) y antioxidante de acuerdo con la invención presenta un efecto estabilizador para ambos, el óxido de polialquileno, así como el ingrediente farmacológicamente activo. El óxido de polialquileno, así como el ingrediente farmacológicamente activo se estabilizan de modo que puedan soportar las condiciones relativamente duras de extrusión de fusión en caliente y muestran una mayor vida útil.

4.4 Las ventajas inesperadas de la combinación de ácido multicarboxílico (B) y antioxidante también se ilustran mediante los ensayos comparativos que figuran en la presente solicitud (cf. presente solicitud, páginas 49/50, ejemplo 1).

Se ha encontrado sorprendentemente que comparativamente las cantidades bajas de antioxidante, suficientes para estabilizar el óxido de polialquileno; los contenidos más altos no producen viscosidades más altas del óxido de polialquileno y, por lo tanto, no evitan la degradación más pronunciada del óxido de polialquileno.

Por lo tanto, el contenido de antioxidante se puede equilibrar de manera que, por un lado, el óxido de polialquileno de alto peso molecular está suficientemente estabilizado y que en el otro lado, la oxidación no deseada de fármaco se mantiene baja durante el almacenamiento.

Los resultados experimentales de pruebas comparativas A₁ a A₅, B₁ a B₄ y E₁ a E₄ se resumen en la tabla a continuación:

10

	fármaco	PEO	compuesto				Producto de degradacion			
			PEG	HPMC	α-toc.	Ácido citrico	oNo ¹	oNo ²	Σ ¹	Σ ²
A ₁	1.5	76.9	10.0	10.0	1.5	/	0.06	0.58	0.41	1.93
A ₂	1.5	77.5	10.0	10.0	1.0	/	0.09	0.49	0.58	1.81
A ₃	1.5	78.0	10.0	10.0	0.5	/	0.08	0.36	0.56	1.64
A ₄	1.5	78.3	10.0	10.0	0.2	/	0.08	0.26	0.63	1.51
A ₅	1.5	78.5	10.0	10.0	0.0	/	0.07	0.17	0.81	1.69
B ₁	1.5	76.9	10.0	10.0	1.5	/	0.06	0.58	0.41	1.93
B ₂	1.5	40.0	10.0	46.9	1.5	/	0.09	0.55	0.64	1.76
B ₃	1.5	50.0	10.0	36.9	1.5	/	0.00	0.52	0.29	1.64
B ₄	1.5	50.0	36.9	10.0	1.5	/	0.11	0.76	0.36	1.74
E ₁	1.5	76.9	10.0	10.0	1.5	/	0.06	0.58	0.41	1.93
E ₂	1.5	76.8	10.0	10.0	1.5	0.10	0.07	0.48	0.37	1.45
E ₃	1.5	76.7	10.0	10.0	1.5	0.20	0.00	0.40	0.20	1.13
E ₄	1.5	76.4	10.0	10.0	1.5	0.50	0.00	0.06	0.12	0.17

- 1: después de la extrusión, antes del almacenamiento
- 2: después del almacenamiento, 4 semanas, 40° C, 75% de humedad relativa.

Se hace evidente a partir de una comparación de los ejemplos A₁ a A₅ que el contenido de oximorfona-N-óxido antes de su almacenamiento (oNo¹) no cambia sustancialmente cuando el contenido del antioxidante α-tocoferol se disminuye desde 1,5% en peso hasta 1,0% en peso, 0,5% en peso, 0,2% en peso e incluso 0% en peso. Durante el almacenamiento (oNo²), sin embargo, el contenido de oximorfona-N-óxido es proporcional al contenido de α-tocoferol. Esto es lo más sorprendente, ya que la oximorfona-N-óxido es un producto de oxidación y sería de esperar que los antioxidantes usualmente en lugar de suprimir apoyen la formación de productos de oxidación.

No obstante, la omisión completa de antioxidante (α-tocoferol) puede tener desventajas. Podría demostrarse por mediciones de la viscosidad (en ausencia de ácido (B)) que el óxido de polietileno de alto molecular se degrada después de la extrusión y/o el almacenamiento en ausencia de antioxidante.

Sin embargo, se ha encontrado ahora, sorprendentemente, que en cierta medida el ácido (B) a su vez puede compensar tal degradación de manera que en ciertas implementaciones antioxidantes se pueden omitir o el contenido de éstos se puede reducir sustancialmente.

Se ha encontrado sorprendentemente que cerca de 0,2% en peso de α -tocoferol es suficiente con el fin de estabilizar el óxido de polietileno; contenidos más altos de α -tocoferol no producen viscosidades más altas del óxido de polialquileno y, por lo tanto, no impiden la degradación más pronunciada del PEO. Por lo tanto el contenido de antioxidante (α -tocoferol) preferiblemente se balancea de tal manera que, por un lado, el óxido de polietileno de peso molecular alto este suficientemente estabilizado y que en el otro lado, la formación no deseada de oximorfona-N-óxido se mantenga baja durante el almacenamiento.

Además, se hace evidente a partir de una comparación de los ejemplos B₁ a B₄ que la sustitución parcial del óxido de polietileno de alto peso molecular no da lugar a una disminución sustancial del contenido no deseado de oximorfona-N-óxido. Esto es sorprendente, ya que sería de esperar que el óxido de polietileno y el polietilenglicol sean portadores potenciales de peróxido y que una reducción del mismo, daría lugar a una reducción de los procesos de oxidación, tales como la oxidación de oximorfona a la oximorfona-N-óxido.

Aún más, se hace evidente a partir de una comparación de los ejemplos E₁ a E₄ que la adición de ácido cítrico conduce a una reducción de la formación de oximorfona-N-óxido. Este efecto es más pronunciado cuando se aumenta la cantidad de ácido. A una concentración de 0,1% en peso, el efecto es relativamente débil, pero a una concentración de 2,2% en peso, el efecto es más fuerte y es aún mayor cuando se aumenta la concentración de ácido cítrico.

Como se muestra con el ejemplo 8, este efecto se puede observar no sólo para el ácido cítrico, sino también para otros ácidos multicarboxílicos tales como el ácido maleínico y ácido fumárico.

4.5 El objeto de la presente invención ni se sugiere ni es evidente en el arte previo citado.

4.5.1 El Documento **D2** da a conocer una composición farmacéutica termoformada por extrusión y sin decoloración que contiene, además de uno o más ingredientes activos con potencial de abuso (A), al menos un polímero sintético o natural (C), opcionalmente al menos una cera (D), y, opcionalmente, al menos una sustancia fisiológicamente aceptable (B), en el que la forma de dosificación presenta una resistencia a la rotura de al menos 500 N.

Además, en la parte general de la descripción de **D2**, hay una lista de sustancias auxiliares (B), que opcionalmente pueden ser incluidas en la forma de dosificación farmacéutica, a saber, plastificantes, sustancias auxiliares con influencia en la liberación del ingrediente activo, y/o antioxidantes. Según la enseñanza de **D2**, hay una

preferencia por el uso de butilhidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol (BHA) y α -tocoferol como antioxidantes (cf. **D2**, página 5, [0044]).

Sin embargo, como se muestra por los ejemplos comparativos A₁ a A₅ de la presente solicitud, el α -tocoferol solo no puede mejorar, sino que incluso puede deteriorar la vida útil de los opioides. Se ha encontrado sorprendentemente por los inventores de la presente invención que los ácidos, en particular ácidos multicarboxílicos, protegen a los opioides contra la oxidación.

No hay ningún indicio en **D2**, sin embargo, que los ácidos tienen un efecto estabilizador específico de los opioides.

Además, no hay ningún indicio en **D2** que la estabilidad de almacenamiento y la estabilidad del proceso de los opioides y los óxidos de polialquileno es un problema, particularmente cuando estos componentes se procesan por extrusión de fusión en caliente.

Por lo tanto, una persona versada en el arte tratando de evitar la degradación y la descomposición de los óxidos de polialquileno de alto peso molecular y los opioides sensibles a la oxidación bajo las condiciones relativamente duras de algunos procesos convencionales para la fabricación de formas de dosificación farmacéuticas, e.g., extrusión por fusión en caliente no tiene ningún incentivo para considerar **D2**.

4.5.2 El Documento **D3** divulga composiciones farmacéuticas a base de poliglicoles resistentes al abuso. La composición contiene uno o más poliglicoles y una o más sustancias activas y es resistente a la trituration, fusión y/o extracción (cf. **D3**, resumen).

D3 ya ha sido reconocida en la presente solicitud (cf. presente solicitud, en la página 4, primer párrafo).

En la parte general de la descripción de **D3**, hay varias listas de sustancias auxiliares que opcionalmente se pueden incluir en la composición farmacéutica, e.g., excipientes, agentes endulzantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, plastificantes, antioxidantes y modificadores (cf. **D3**, páginas 19-23). En una de estas listas, los ácidos policarboxílicos se mencionan como excipientes farmacéuticamente aceptables opcionales (cf. **D3**, página 22, párrafo tercero).

Sin embargo, la parte general de la descripción de **D3** es silenciosa en lo relativo al contenido de ácido, en su caso, por no hablar de que el ácido está presente en una cantidad de 0,001 a 5,0% en peso, basado en el peso total de la dosificación farmacéutica.

En este sentido, por favor llame la atención del Examinador que sólo la forma de dosificación del ejemplo 2 de **D3** contiene ácido cítrico. En dicho ejemplo, sin embargo, el contenido de ácido cítrico se basa en el peso de la matriz, y en el peso de la cubierta, cada una adicionando hasta 100% en peso, pero no sobre el peso total de la forma de dosificación farmacéutica. Sin embargo, **D3** no se pronuncia sobre la relación en peso relativa de la matriz a la cubierta.

Por lo tanto, con base en esta información no se puede concluir que el contenido de ácido cítrico en las formas de dosificación de acuerdo a **D3** está dentro del intervalo de 0,001 a 5,0% en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

A este respecto, también es interesante observar que **D3** no menciona el propósito del 7% en peso del ácido cítrico en la matriz del ejemplo 2. Parece que la relación molar de oxicodona al ácido cítrico es 1 a 1,06.

Por lo tanto, parece que el ácido cítrico sólo forma la sal con la oxicodona. Esto es consistente con la descripción general de **D3**, donde se menciona la sal de ácido cítrico como una sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo (**D3**, página 18, línea 21). Por lo tanto, en estos ejemplos el ácido cítrico es el ácido no "libre" en el sentido de la reivindicación 1 de la presente solicitud (cf. presente solicitud, en la página 9, párrafo tercero).

Además, el Examinador se refiere a la forma de dosificación del ejemplo 9 de **D3** comparando el perfil de liberación *in vitro* de esta composición con la forma de dosificación de la invención L1 de la presente invención.

Por favor llame la atención del Examinador que las tabletas de clorhidrato de hidromorfona disponibles comercialmente (de Janssen - Cilag) se utilizan en el ejemplo 9, que es un ejemplo de referencia. Sin embargo, contrariamente a la declaración del Examinador, estos comprimidos no contienen ácido orgánico, y mucho menos ácido cítrico (cf. **D3**, en la página 40, el ejemplo 9, líneas 15-21).

Aún más, no hay ningún indicio en **D3** que la estabilidad de almacenamiento y la estabilidad del proceso de los opioides y los óxidos de polialquileno y los opioides sean un problema, particularmente cuando estos componentes se procesan por extrusión de fusión en caliente.

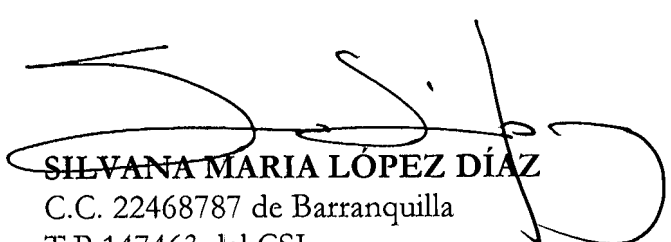
Por lo tanto, una persona versada en el arte tratando de evitar la degradación y la descomposición de los óxidos de polialquileno de alto peso molecular y los opioides sensibles a la oxidación bajo las condiciones relativamente duras de algunos procesos convencionales para la fabricación de formas de dosificación farmacéuticas, e.g., extrusión por fusión en caliente no tiene ningún incentivo para considerar **D3**.

4.6 Por lo tanto resumiendo, la materia objeto de la reivindicación 1 modificada no hace obvias las referencias citadas del arte previo, ni cuando se toman solas, ni cuando se combina una con la otra. Lo mismo se aplica a las materias objeto del resto de las reivindicaciones que dependen todas directa o indirectamente de la reivindicación 1.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención rogamus expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

Señor Superintendente,



SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

C.C. 22468787 de Barranquilla

T.P 147463 del CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

P-3158

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

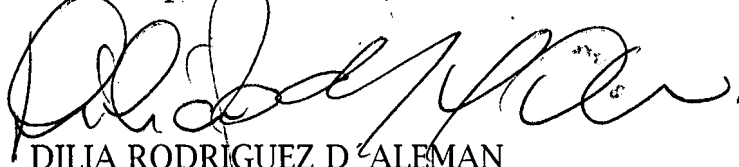
E. S. D.

Re: Expediente No. 11-159.567

Solicitud de patente a nombre de **GRÜNENTHAL GMBH**

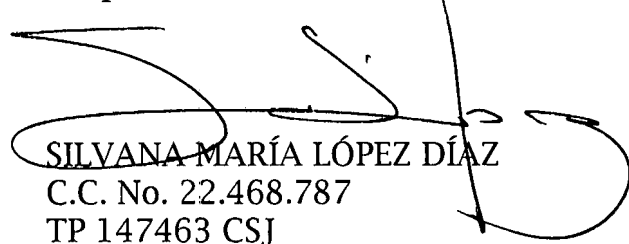
Yo, **DILIA RODRÍGUEZ D' ALEMAN**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, Colombia, atentamente informo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ**, domiciliada en Bogotá, identificada con la Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 y 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 RODRÍGUEZ 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

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante el
NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE SOGOTA, D.C.

personalmente por: **Olga Victoria**
Alarmon

quien exhibió la c.c. **4165911** de **Bogotá**

y Tarjeta Profesional No. **10874** C.S.J.

Fecha

06 AGO 2013

Guillermo Cháver Arístancho
NOTARIO

[Handwritten signature]
COLOMBIA
Guillermo Cháver Arístancho
ARIA 11 DE JULIO DE 2013 CIRCULO DE SOGOTA, D.C.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación farmacéutica termoformada que tiene una resistencia a la rotura de al menos 300 N y que comprende
 - 5 - Un opioide (A) seleccionado del grupo que consiste de oxímorфона, oxícodona, hidromorфона, tramadol y las sales fisiológicamente aceptables de éstos
 - Un ácido multicarboxílico libre aceptable fisiológicamente (B) en una cantidad de entre 0,001% en peso a 5.0% en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica, en donde el ácido multicarboxílico se
10 selecciona del grupo que consiste de ácido maléico, ácido fumárico, ácido cítrico; y
 - Un óxido de polialquileno (C) que tiene un peso promedio de peso molecular Mw de al menos 200.000 g/mol.
- 15 2. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el ingrediente farmacológicamente activo (A) es un opioide.
3. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, en la que el ácido (B) es un ácido multicarboxílico.
20
4. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el ácido multicarboxílico se selecciona de entre el grupo que consiste de ácido maleico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido malónico y ácido cítrico.
- 25 5. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el contenido del ácido (B) se encuentra comprendido dentro del intervalo de entre 0,005% y 2,5% en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.
- 30 6. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un polialquilenglicol, en la que la proporción en peso relativa de óxido de polialquileno a polialquilenglicol se encuentra comprendida en el intervalo $4,2 \pm 2$: 1.
- 35 7. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un antioxidante, en la que el antioxidante es el α -tocoferol.

- 5 8. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 7 ó 8, en la que el contenido del antioxidante se encuentra comprendido dentro del intervalo de entre 0,2% y 1,5% en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.
9. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende:
- 10 1.5 % en peso de Clorhidrato de oxicodona;
76% en peso de óxido de polietileno Pm 7 mio g / mol;
10% en peso de de polietilenglicol 6000;
10% en peso de hipromelosa 100.000 Pa * s;
1.5% en peso de α -tocoferol; y
15 1% en peso de ácido cítrico.
10. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el ingrediente farmacológicamente activo (A) se incluye en una matriz que comprende el óxido de polialquileno (C), controlando dicha
20 matriz la liberación del ingrediente farmacológicamente activo (A) a partir de la forma de dosificación farmacéutica.
11. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el ingrediente farmacológicamente activo (A) se
25 selecciona de entre el grupo que consiste de oximorfona, oxicodona, hidromorfona, y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.
12. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la proporción en peso relativa de óxido de polialquileno
30 (C) e ingrediente farmacológicamente activo (A) es de por lo menos 1:1.
13. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que presenta una resistencia a la rotura de por lo menos 500 N.
- 35