



No. 05-122667- -00016-0000

Fecha: 2011-05-27 15:27:26
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 16

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

P-708

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 05.122.667

Solicitud de patente a nombre de **BIOVAIL LABORATORIES INTERNATIONAL SRL.**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53 piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **BIOVAIL LABORATORIES INTERNATIONAL SRL.**, ubicada en Collymore Rock, Barbados, doy respuesta al oficio No.00947 notificado por fijación en lista el 21 de enero de 2011 relacionado con el concepto técnico No. 0046, atentamente me permito manifestar lo siguiente:

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 nuevo juego de reivindicaciones que consta de las mismas 38 reivindicaciones, en el cual se cancelaron todas las frases alusivas a que la tableta de liberación modificada es bioequivalente a tabletas de Wellbutrin® ó Zyban®/Wellbutrin® SR.

Sobre este particular nos permitimos manifestar que las anteriores modificaciones no involucran ampliación alguna de la materia originalmente presentada y se dan como respuesta a las objeciones expuestas por el señor examinador en su concepto técnico No. 0046.

Teniendo en cuenta el concepto técnico emitido por el Señor Superintendente Delegado para la propiedad intelectual GianCarlo Marcenaro Jiménez a la doctora Ana Maria Castro Wey, que da alcance a las comunicaciones No. 09-001524 y 09-012566, no se presenta una tasa adicional, toda vez que la solicitud fue presentada con anterioridad al 1 de enero de 2009.

2. Claridad de la solicitud

El señor examinador opina en el folio 621 de su concepto técnico que los términos como polímero formador de película permeable al agua e insoluble en agua, polímero soluble en agua, polímero entérico, intensificador de permeación y plastificante, son muy generales y que los mismos no podrían estar enteramente abarcados por la descripción. Además, el señor examinador indica que el perfil de liberación es obtenido únicamente por la combinación específica de los compuestos reportados en la tabla 3 para el primer revestimiento y el polímero mostrado en la tabla 4 para la barrera de humedad.

En relación con los argumentos presentados en el folio 621 del concepto técnico No. 0046, respetuosamente nos permitimos decir que todos los términos que el señor examinador considera como generales, se encuentran bien definidos y descritos en la descripción de la solicitud. Es más, por ejemplo, el término “barrera de humedad” se encuentra definido en el párrafo 0014 localizado entre las páginas 7 y 8 de la memoria descriptiva.

Por su parte, el término “polímero formador de película permeable al agua e impermeable al agua” es descrito en detalle en los párrafos 0023 y 0077 de las páginas 11 y 29 respectivamente. La expresión polímero soluble en agua es descrito en detalle en los párrafos 0025 y 0079 en las páginas 12 y 31 respectivamente. La frase “polímero entérico” se encuentra especificado en los párrafos 0029 y 0086 de las páginas 14 y 86, respectivamente y la expresión “intensificador de permeación” se describe en detalle en los párrafos 0031 y 0088 de las páginas 16 y 37 respectivamente. El término “plastificante” se detalla en los párrafos 0030, 0078 y 0087 de las páginas 14, 30 y 34 respectivamente.

Es más, la manera como estos y otros excipientes y polímeros pueden ser combinados para proporcionar el perfil de liberación deseado, se enseña desde el párrafo 0073 hasta el párrafo 0093 ubicados desde la página 28 hasta la página 41 donde termina el párrafo 0093.

Sumado a lo anterior, respetuosamente dirigimos la atención del señor examinador sobre el hecho que la descripción de la invención está enfocada para que una persona versada en la materia técnica correspondiente esté capacitada para ejecutarla. Por consiguiente, si dicha persona lee la

descripción en su totalidad, especialmente en lo relacionado con las enseñanzas de cómo los recubrimientos pueden ser fabricados, tal como se describe en varias partes de la solicitud, como se estableció más arriba, dicha persona sabrá cómo combinar la variedad de polímeros y excipientes en proporciones para proporcionar el perfil de liberación que aquí se reclama.

En este sentido, el solicitante respetuosamente hace énfasis sobre el hecho que modificar la reivindicación principal para que establezca la combinación específica de elementos, es limitar de una manera bastante drástica el alcance de la invención, haciendo posible que terceros copien la invención en estudio tan solo cambiando el polímero formador de película por otro, o el intensificador de permeación, la barrera de humedad a la luz de las enseñanzas señaladas en la descripción y descritas anteriormente.

Aún más, se debe anotar que la opinión del señor examinador es que los términos “son muy amplios”, no obstante, no ha proporcionado evidencia alguna de que una persona versada en la materia técnica correspondiente, encontraría que dichos términos sean muy generales o que el solicitante esté incluyendo dentro del alcance de la invención, materia que no hace parte de su desarrollo o que ya hubiera sido reportada por otros, lo cual hace pensar, respetuosamente, que los argumentos presentados por el señor examinador corresponden a una opinión personal y no a un argumento técnico que pueda desvirtuar la claridad de la solicitud en el sentido de la claridad de los términos.

De hecho, el señor examinador es la persona que tiene la carga de demostrar que la invención, como está descrita a través del pliego reivindicatorio, carece de claridad o novedad y no limitarse simplemente a indicar que los términos son muy generales. Así las cosas, amablemente solicitamos que sean retiradas estas objeciones, toda vez que el solicitante considera que los términos son claros pues cualquier persona versada en la materia puede delimitar claramente el alcance de la invención y que especificar los componentes de acuerdo con lo ejemplificado resulta ser una limitación drástica del alcance de la invención.

De otra parte, en relación con la expresión “donde la tableta de liberación modificada es bioequivalente a tabletas de Wellbutrin® ó Zyban®/Wellbutrin® SR” amablemente nos permitimos decir que con la

cancelación de dicha frase dentro de todo el pliego reivindicatorio, queda cabalmente superada la objeción de claridad planteada por el señor examinador en este sentido.

3. Nivel inventivo

En relación con las objeciones expuestas en el concepto técnico No. 0046 respetuosamente nos permitimos manifestar que el pliego de reivindicaciones presentadas con este escrito es inventivo sobre las enseñanzas de D3. La diferencia técnica entre D3 y la presente invención es que D3 no enseña ni sugiere una tableta de **liberación modificada** que comprenda **una barrera de humedad** que a su vez incluye un intensificador de permeación en una cantidad que va desde 20% hasta 40% (p/p) en peso del peso seco de la barrera de humedad y un plastificante

La barrera de humedad de la presente invención actúa para impedir o retardar la absorción de la humedad. Esto es evidenciado por los datos presentados en la tabla 14 en la página 59 de la descripción de la presente invención, lo cual, claramente ilustra que la tableta cuyo centro es recubierto con una barrera de humedad, **tiene un contenido de humedad más reducido bajo las condiciones de prueba** que la tableta cuyo centro está únicamente revestido con una capa o recubrimiento de liberación controlada.

Este resultado es ventajoso, dado que se sabía que el clorhidrato de bupropion es altamente higroscópico y como tal, es relativamente inestable y susceptible de experimentar descomposición durante el tiempo, especialmente bajo condiciones de alta humedad, como así se establece en el párrafo 0014 ubicado entre las páginas 7 y 8 de la memoria descriptiva. Por lo tanto, la presente invención proporciona una formulación novedosa e inventiva para el clorhidrato de bupropion que muestra una **estabilidad prolongada**.

Por el contrario, el documento **D3 no proporciona ninguna enseñanza o sugerencia de que el segundo revestimiento descrito allí, pueda tener algún efecto sobre el contenido de humedad de la tableta en D3**. De hecho, los únicos datos que se proporcionan en esta anterioridad relacionados con la estabilidad bajo condiciones de alta humedad es para la formulación del ejemplo 1, el cual **no contiene el segundo revestimiento**,

como así se puede constatar en la columna 5, entre las líneas 54 a 65 del documento D3.

Sumado a lo anterior, también es importante hacer énfasis sobre el hecho que el segundo revestimiento descrito en D3 claramente, tiene propiedades muy diferentes en comparación con la barrera de humedad de la presente invención. En particular, la barrera de humedad en la tableta de acuerdo con la presente invención no actúa como una capa entérica, como se demostró en el ejemplo 2 de la presente solicitud.

En ese orden de ideas y haciendo referencia a la página 40 entre las líneas 8 a 22 de la memoria descriptiva de la invención en estudio, se realizaron las pruebas para determinar si la barrera de humedad en la presente solicitud aplicada directamente sobre el núcleo de la tableta de liberación inmediata, funcionaría como una capa entérica. Los resultados de la prueba demostraron que luego de una hora más del 40% del clorhidrato de bupropion fue libreado desde el núcleo de la tableta en ácido clorhídrico (HCl 0.1 N) y por consiguiente, con lo cual se demostró que no tiene cabida dentro de la definición de la USP para el concepto de capa entérica. Los resultados proporcionados en el ejemplo 2 demuestran que la funcionalidad de la capa de barrera es la de una capa que sustancialmente impide o retarda la absorción de la humedad y no tiene una funcionalidad de capa entérica como se define en la USP.

En contraste con lo anterior, el segundo revestimiento en D3, está específicamente destinado a la función de ser un revestimiento entérico, como así se puede establecer a partir de lo divulgado en la página 3, líneas 49 a 52 de D3, donde se indica que: “...*estos núcleos de tableta recubiertos, son entonces revestidos con una segunda capa, la cual está dirigida a proteger el componente de salir para ponerse en contacto con los jugos gástricos y evitar el efecto alimento*” (La traducción es nuestra).

Por el contrario, la barrera de humedad en la tableta de acuerdo con la presente invención no funciona como una capa entérica incluso si ésta comprendiera copolímero de ácido metacílico, que es el Eudragit L30 D-55 el cual es usado en los revestimientos entéricos en la técnica anterior. No obstante, la funcionalidad de este polímero es dependiente de la formulación y depende de la cantidad de l material aplicado.

En ese orden de ideas, es necesario señalar que una persona medianamente versada en la materia técnica de formulaciones farmacéuticas, esperaría que el incremento de la cantidad del intensificador de permeación en dicho revestimiento, causaría que el mismo fuera más permeable hacia el fluido acuoso externo, incluyendo los jugos gástricos y que dicho cambio disminuiría por lo tanto la funcionabilidad de la segunda capa como posible capa entérica, la cual es diseñada para mantener intacta el núcleo en presencia de los jugos gástricos y prevenir la liberación del ingrediente activo desde la unidad de dosificación hasta que haya pasado desde la región de pH bajo del estómago hacia el interior de la región con pH más alto en la parte superior del intestino delgado.

Así las cosas, es claro entonces que la persona medianamente versada en la materia que leyera las enseñanzas de D3 en la cual la segunda capa es un recubrimiento entérico, no se vería motivado para llegar de manera evidente a la presente invención, en donde el segundo recubrimiento (barrera de humedad) no hace la función de una capa entérica. Por consiguiente, no existe ninguna sugerencia o enseñanzas en D3 en cuanto a cómo preparar la capa de barrera de humedad de la presente invención o incluso, de que pudiera ser posible la existencia de la misma.

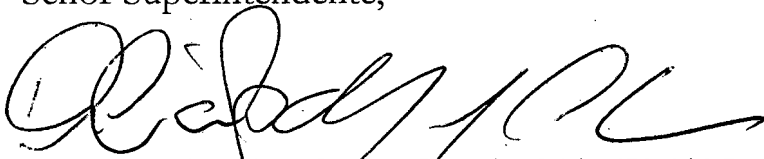
Por lo tanto, amablemente solicitamos que sean retiradas estas objeciones dado que la invención como está reclamada en el pliego reivindicatorio tienen altura inventiva frente a D3 ya que presenta diferencias reales en comparación con lo mostrado en D3, especialmente con lo divulgado en el ejemplo 12 de dicha anterioridad, donde el ingrediente activo es asperjado con acetato de polivinilo y luego se agrega behenato de glicerilo para producir gránulos que se compactan en tabletas que luego son asperjadas nuevamente para formar hasta ahora el primer recubrimiento y luego someter dichas tabletas a un segundo revestimiento constituido de PEG, citrato de trietil 1450 y Eudragit.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones planteadas por el señor examinador, atentamente solicitamos se conceda el beneficio de patente para la solicitud en estudio, ya que la misma a la luz del nuevo juego de reivindicaciones cumple con los requisitos de patentabilidad (novedad, nivel inventivo y aplicación industrial) o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir los exámenes

de fondo necesarios 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, pedimos 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,



DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882

TP 20824 CSJ



Reivindicaciones

1. Una tableta de liberación modificada que comprende:

(i) un núcleo que contiene una cantidad efectiva de una sal de bupropion farmacéuticamente aceptable, y excipientes convencionales;

(ii) un primer recubrimiento para controlar la liberación que rodea dicho núcleo, en donde dicho recubrimiento para controlar la liberación comprende un polímero formador de película permeable al agua e insoluble al agua, un plastificante y un polímero soluble en agua y en donde la proporción de polímero formador de película permeable al agua e insoluble en agua: plastificante: polímero soluble en agua es desde 3:1:4 hasta 5:1:3 y

(iii) una barrera de humedad que rodea dicho primer recubrimiento para controlar la liberación en donde la barrera de humedad comprende un polímero entérico, un plastificante y un intensificador de permeación, en donde el intensificador de permeación está presente en una cantidad de desde 20% hasta 40% en peso del peso seco de la barrera de humedad,

donde la tableta de liberación modificada muestra un perfil de disolución tal que luego de 2 horas se libera no más de 20% del contenido de bupropion, luego de 4 horas se libera entre 15% y 45% del contenido de bupropion, luego de 8 horas se libera entre 40% y 90% del contenido de bupropion y luego de 16 horas se libera no menos de 80% del contenido de bupropion.

2. Una tableta de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha tableta de liberación modificada cuando se administra en el estado de ayuno dicha tableta de liberación modificada a un paciente que necesita dicha administración provee una C_{max} de bupropion en plasma sanguíneo a entre 3 horas y 8 horas (T_{max}) después de la administración de la tableta de liberación modificada, preferiblemente 5 horas después de la administración de la tableta de liberación modificada.

3. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 1 ó 2 donde dicha barrera de humedad no funciona como un recubrimiento entérico según se define

mediante una prueba de la USP que requiere que al poner en HCl 0,1N durante una hora una tableta recubierta por una capa de recubrimiento entérico, la cantidad total de la droga que se libera desde el núcleo no sea mayor de 10% y que no se libere menos del 75% de la droga después de 45 minutos en una solución amortiguadora de pH a pH 6,8.

4. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 1 a 3 donde la aplicación de la barrera de humedad a la tableta recubierta de liberación controlada da como resultado una ganancia total de peso no mayor de 6% con respecto al peso seco de la tableta, preferiblemente no mayor de 2.5% con respecto al peso seco de la tableta.

5. La tableta de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde el polímero entérico es un polímero acrílico.

6. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 5 donde dicho polímero acrílico es un copolímero de ácido metacrílico de tipo C.

7. La tableta de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, seleccionada de una tableta que comprende 150mg de dicha sal de bupropion farmacéuticamente aceptable, y donde la cantidad de dicho polímero entérico varía dentro del rango entre 1% y 3% del peso seco de la tableta y comprende entre 55% y 70% del peso seco de la barrera de humedad o una tableta que comprende 300mg de dicha sal de bupropion farmacéuticamente aceptable, y donde la cantidad de dicho polímero entérico varía dentro del rango entre 1,5% y 3,0% del peso seco de la tableta y comprende entre 30% y 90% del peso seco de la barrera de humedad.

8. La tableta de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde el polímero es Eudragit L 30 D- 55.

9. La tableta de liberación modificada de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 donde dicha tableta muestra un perfil de disolución seleccionado de

(a) un perfil de disolución tal que luego de 2 horas se libera entre 2% y 18% del contenido de bupropion, luego de 4 horas se libera entre 21% y 37% del contenido de bupropion, luego de 8 horas se libera entre 60% y 85% del contenido de bupropion y luego de 16 horas se libera no menos de 93% del contenido de bupropion.

(b) un perfil de disolución tal que luego de 2 horas se libera entre 4% y 8% del contenido de bupropion, luego de 4 horas se libera entre 28% y 34% del contenido de bupropion, luego de 8 horas se libera entre 68% y 74% del contenido de bupropion y luego de 16 horas se libera no menos de 96% del contenido de bupropion; ó

(c) un perfil de disolución tal que luego de 2 horas se libera 5% del contenido de bupropion, luego de 4 horas se libera 32% del contenido de bupropion, luego de 8 horas se libera 74% del contenido de bupropion y luego de 16 horas se libera no menos de 99% del contenido de bupropion.

10. La tableta de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha sal de bupropion farmacéuticamente aceptable es clorhidrato de bupropion.

11. La tableta de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho bupropion está presente por lo menos en 94% en peso del núcleo.

12. La tableta de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dichos excipientes convencionales comprenden además un aglutinante y un lubricante.

13. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 12, donde dicho aglutinante está presente en entre 1% y 6% en peso del peso seco del núcleo, preferiblemente está presente en 3% en peso del peso seco del núcleo.

14. La tableta de liberación modificada de acuerdo con las reivindicaciones 12 ó 13, donde dicho aglutinante se selecciona entre el grupo que consiste en almidón modificado, gelatina, polivinilpirrolidona, derivados de celulosa, alcohol polivinílico y cualquier combinación de los mismos.

15. La tableta de liberación modificada de acuerdo con las reivindicaciones 12 a 14, donde dicho lubricante está presente en entre 1% y 6% en peso del peso seco del núcleo, preferiblemente está presente en 3% en peso del peso seco del núcleo.

16. La tableta de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, donde dicho lubricante se selecciona entre el grupo que consiste en behenato de glicerilo, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y cualquier combinación de los mismos.

17. La tableta de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, donde dicho polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua está presente en entre 35% y 60% en peso del peso seco de dicho recubrimiento para controlar la liberación, preferiblemente está presente en 50% en peso del peso seco de dicho recubrimiento para controlar la liberación y más de preferencia, está presente en 45% en peso del peso seco de la tableta.

18. La tableta de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, donde dicho polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua se selecciona entre el grupo que consiste en un éter de celulosa, un éster de celulosa, alcohol polivinílico y cualquier combinación de

los mismos.

19. La tableta de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 18, donde dicho éter de celulosa se selecciona entre el grupo que consiste en etilcelulosa de grado PR100, etilcelulosa de grado PR20 y cualquier combinación de las mismas.

20. La tableta de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, donde dicho plastificante está presente en entre 6% y 30% en peso del peso seco de dicho recubrimiento para controlar la liberación, preferiblemente está presente en 12% en peso del peso seco de dicho recubrimiento de liberación controlada.

21. La tableta de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, donde dicho plastificante se selecciona entre el grupo que consiste en polioles, ésteres orgánicos, aceites/glicéridos y cualquier combinación de los mismos.

22. La tableta de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 21, donde dicho poliol es polietilenglicol 1450.

23. La tableta de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, donde dicho polímero soluble en agua está presente en entre 25% y 50% en peso del peso seco de dicho recubrimiento para controlar la liberación, preferiblemente está presente en 43% en peso del peso seco de dicho recubrimiento para controlar la liberación.

24. La tableta de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, donde dicho polímero soluble en agua se selecciona entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y cualquier combinación de los mismos.

25. La tableta de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, donde la proporción del polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua: plastificante: polímero soluble en agua es seleccionado de las proporciones

- (a) 4: 1: 3.
- (b) 7: 2: 6 hasta 19: 5: 18 ó
- (c) 13: 4: 12.

26. La tableta de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el peso ganado luego de aplicar el recubrimiento para controlar la liberación es seleccionado del grupo de

- (a) 3% hasta 30% en peso del peso seco del núcleo;
- (b) 13% hasta 16% en peso del peso seco del núcleo;
- (c) 8% hasta 10% en peso del peso seco del núcleo;
- (d) 15% en peso del peso seco del núcleo; ó
- (e) 9% en peso del peso seco del núcleo.

27. La tableta de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, donde dicho polímero entérico está presente en entre 30% y 90% en peso del peso seco de la barrera de humedad, preferiblemente está presente en 66% en peso del peso seco de la barrera de humedad.

28. La tableta de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, donde dicho plastificante está presente en entre 1% y 30% en peso del peso seco de la barrera de humedad, preferiblemente está presente en 10% en peso del peso seco de la barrera de humedad.

29. La tableta de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, donde dicho plastificante es una combinación de un éster orgánico y poliol.

30. La tableta de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 29, donde dicha combinación de plastificante tiene una proporción de 1 parte de éster orgánico y 2 partes de poliol.

31. La tableta de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 29 ó 30, donde dicho éster orgánico es éster trietilico y dicho poliol es polietilenglicol 1450.

32. La tableta de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, donde dicho intensificador de permeación está presente en 25% en peso del peso seco de la barrera de humedad.

33. La tableta de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, donde dicho intensificador de permeación se selecciona entre el grupo que consiste en dióxido de silicio, sílice coloidal, lactosa, polímeros hidrofílicos, cloruro de sodio, óxido de aluminio, óxido de aluminio coloidal, sílice, celulosa microcristalina y cualquier combinación de los mismos.

34. La tableta de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, donde dicho polímero de recubrimiento entérico, plastificante e intensificador de permeación están presentes en una proporción de 13: 2: 5.

35. Una tableta de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 34, que comprende:

(i) un núcleo que contiene una cantidad efectiva de clorhidrato de bupropion y excipientes convencionales;

(ii) un recubrimiento para controlar la liberación que rodea dicho núcleo, donde dicho recubrimiento para controlar la liberación comprende un polímero formador de película, insoluble en agua y que es permeable al agua, un plastificante y un polímero soluble en agua; y

(iii) una barrera de humedad que rodea dicho recubrimiento para controlar la liberación, donde dicha barrera de humedad comprende: copolímero de ácido metacrílico, polietilenglicol 1450, citrato de trietilo y dióxido de silicio, donde dicho copolímero de ácido metacrílico está presente en 66% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad, donde dichos polietilenglicol 1450 y citrato de trietilo están presentes en 10% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad en una proporción de 1 parte de citrato de trietilo y 2 partes de polietilenglicol 1450 y dicho dióxido de silicio está presente en 25% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad, donde la cantidad de dicha barrera de humedad que se aplica no es más de 2,5% del peso seco de la tableta,

donde dicha tableta de liberación modificada, cuando se administra en el estado de ayuno dicha tableta de liberación modificada a un paciente que necesita dicha administración provee una C_{max} de bupropion en plasma sanguíneo a entre 3 horas y 8 horas (T_{max}) después de la administración de la tableta de liberación modificada, preferiblemente de 5 horas (T_{max}) después de la administración de la tableta de liberación modificada.

36. La tableta de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 35, en donde la tableta de liberación modificada, cuando se administra en el estado de ayuno dicha tableta de liberación modificada a un paciente que necesita dicha administración provee una C_{max} de bupropion que varía dentro del rango entre 60ng/ml y 280ng/ml en plasma sanguíneo 5 horas (T_{max}) después de la administración de una dosis de 300mg una vez al día de dicha tableta de liberación modificada de clorhidrato de bupropion o una dosis de 2 x 150mg una vez al día de dicha tableta de liberación modificada de clorhidrato de bupropion.

37. Una tableta de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 36, donde dicha tableta de liberación modificada es seleccionada de una tableta de liberación modificada que cuando se administra en el estado de ayuno dicha tableta de liberación modificada a un paciente que necesita dicha administración muestra una $AUC_{(0-t)}$ para el bupropion entre 800ng.hr/ml y 2850ng.hr/ml después

de la administración de una dosis de 300mg una vez al día de dicha tableta de liberación modificada de clorhidrato de bupropion o una dosis de 2 x 150mg una vez al día de dicha tableta de liberación modificada de clorhidrato de bupropion ó una tableta de liberación modificada cuando se administra en el estado de ayuno dicha tableta de liberación modificada a un paciente que necesita dicha administración muestra una $AUC_{(0-inf)}$ para el bupropion de entre 840ng.hr/ml y 3000ng.hr/ml después de la administración de una dosis de 300mg una vez al día de dicha tableta de liberación modificada de clorhidrato de bupropion o una dosis de 2 x 150mg una vez al día de dicha tableta de liberación modificada de clorhidrato de bupropion.

38. Una tableta de liberación modificada de acuerdo con las reivindicaciones 36 ó 37 en donde dicha tableta de liberación modificada como una dosis de 2 x 150mg una vez al día o una dosis de 300mg administrada una vez al día a un paciente que necesita dicha administración no muestra efectos de la comida.