

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7 # 74 - 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 - 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com
Apartado Aéreo 21848
Bogota, D.C. -Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-128770- -00008-0000

Fecha: 2010-04-27 14:54:13 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

Doctora

Alix Carmenza CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

REF: Expediente No.

06-128770

Patente de Invención:

**"FORMAS FARMACEUTICAS
ORALES, PROTEGIDAS FRENTE AL
ABUSO QUE CONTIENEN (1R,2r)-3-(3-
DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METIL-
PROPI)-FENOL"**

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2005/006990**

Titular:

GRUNENTHAL GMBH

RESPUESTA A REQUERIMIENTO ARTÍCULO 45

OFICIO No 1432 Y CONCEPTO TECNICO No. 0285

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17'192.062 de Bogotá, abogado graduado portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de Apoderado de **GRUNENTHAL GMBH**, domiciliado en Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Alemania; encontrándome dentro de la debida oportunidad procesal para dar respuesta al auto proferido por su Despacho, mediante Oficio No.1432 y Concepto Técnico No. 0285, notificado por fijación en lista de 5 de febrero de 2010, me permito manifestar y anexa:

1. Modificaciones a las reivindicaciones

El examinador objeto las reivindicaciones. Siguiendo las sugerencias se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio. Se ha limitado la reivindicación 1 a que polímero (C) es polióxido de **alquileo** sintético con un peso molecular de al menos 0,5 millones; y donde el polímero (C) está presente en una cantidad de 35 a 99,9% en peso, en relación con el peso total de la forma de dosificación.

Adicionalmente debemos aclarar que las modificaciones al capítulo reivindicatorio se encuentran debidamente soportadas en el capítulo descriptivo y no incluyen materia nueva.

El examinador señala que la liberación controlada del principio activo de la forma de dosificación de acuerdo con la invención, adaptado para su administración una vez al día, no se caracterizó en las reivindicaciones y ni tampoco tendría sustento en los ejemplos.

Debemos indicar que en la Tabla 2 del Ejemplo 1 de la presente solicitud, se muestra que la forma de dosificación proporciona una liberación por sobre los 1440 minutos (24 horas) y, por tanto, es conveniente para la administración de una dosis diaria. Por lo tanto, contrario a la objeción del examinador, las reivindicaciones están sustentadas en el Ejemplo.

2. Nivel inventivo.

El examinador considera ~~de~~ que una persona versada en la materia que se enfrenta al problema de la obtención de una forma de dosificación con liberación controlada a prueba de abuso, teniendo una resistencia a la ruptura de al menos 500 N, cambiaría las proporciones de los polímeros con el fin de obtener una resistencia a la ruptura de al menos 500 N.

D2 (Maggi et al.) trata de la fabricación de formas farmacéuticas por la compresión directa de polvo utilizando una sola máquina de tabletas (single-punch tabletting machine) (D2, página 1114, columna derecha, línea 4 bajo el cuadro). La compresión directa en condiciones ambientales, no produce las formas de dosificación con una resistencia a la ruptura de al menos 500 N, incluso si la proporción del polímero es aumentada al 75% en peso.

El titular de la solicitud en estudio ha realizado las siguientes pruebas experimentales, contrario a lo que objeta el examinador:

Comprimidos redondos de diámetro 10 mm, radio de curvatura 8 mm y masa 333 mg fueron preparados a partir de mezclas de los siguientes componentes:

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 06-128770

Página 3 de 5

3
114

Componente	# 1		# 2	
	[mg]	[% peso]	[mg]	[% peso]
Tramadol HCl	83,25	25	83,25	25
polióxido de etileno (M _w 0,6 mill)	249,75	75	-	-
Polióxido etileno (M _w 7 mill)	-	-	249,75	75

Tramadol HCl y óxido de polietileno fueron pesados y mezclados por 15 min en un mezclador de vidrio rotativo a 14 rpm. Luego la mezcla fue comprimida en un Korsch RK0 (formato 10 mm, radio de curvatura 8 mm) a dos presiones distintas.

La fuerza de ruptura fue medida con un medidor de fuerza de ruptura. Los resultados de las mediciones están resumidos a continuación:

	# 1		# 2	
	M _w 0,6 millones		M _w 7 millones	
Fuerza de presión	≈ 7000 N	≈ 40000 N	≈ 5000 N	≈ 38000 N
Fuerza de ruptura	94,2 N	145,1 N	54 N	121,1 N

Como se demuestra en los ensayos anteriores, la compresión directa de la composición farmacéutica que contiene polióxido de alquileno de peso molecular de al menos 0,5 millones en una prensa de tableta o comprimido bajo condiciones normales no proporciona formas de dosificación con una fuerza de ruptura de la menos 500 N. Una resistencia a la ruptura de al menos 500 N no se puede lograr, aunque el contenido de polioxido de alquileno sea de 75%.

La resistencia a la ruptura de las formas de dosificación así obtenidas es muy inferior a 500 N. Este resultado es consistente con los resultados experimentales de acuerdo a D2, donde la mayor fuerza de ruptura lograda fue de 255 N, es decir, muy por debajo del límite de 500 N.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 06-128770

Página 4 de 5

4
115

Por lo tanto, no consideramos acertada la afirmación del examinador, puesto que cambiar la proporción de polióxido de alquileno en la formulación daría lugar a una resistencia a la ruptura de al menos 500 N.

En contraste con D2, las formas de dosificación según el ejemplo de la presente solicitud fueron fabricadas mediante la aplicación de fuerza y calor, es decir, 90 °C. Bajo estas condiciones inusuales si pueden ser fabricadas formas farmacéuticas con la resistencia a la ruptura deseada de por lo menos 500 N. Así, se ha demostrado mediante pruebas experimentales que la combinación de D1 a D2 no daría lugar a la formas de dosificación de acuerdo con la presente invención.

En lo que se refiere a D1, cabe destacar que D1 da a conocer formas de dosificación que tratan de reducir el potencial de abuso. Sin embargo, el concepto de cómo se puede impedir o evitar el abuso de drogas según el D1 difiere completamente del concepto descrito en la presente invención.

Según D1, la manipulación puede ser, por ejemplo, por medio de aplastamiento, corte, rallado, masticación y similares (véase el D1, página 5). Así, la formas de dosificación de acuerdo a D1 pueden ser aplastadas por medios convencionales, por ejemplo, la masticación, y la resultante forma de dosificación manipulada liberará un tinte como agente aversivo como efecto adverso, siendo éste el método que se encarga de la prevención del uso indebido de la droga.

En contraste, la formas de dosificación de acuerdo con la presente invención, debido a su mayor resistencia a la ruptura de al menos 500 N, no puede ser aplastada por medios convencionales, por ejemplo, la masticación. El promedio de la fuerza de la masticación humana es de unos 220 N y, por tanto, una forma de dosificación con una resistencia a la ruptura de al menos 500 N no puede ser masticada. Así, el concepto de obstaculizar o evitar el abuso de drogas según la invención se basa en la **resistencia mecánica** de las formas de dosificación, de manera que no puede ser transferido a una composición que facilite el abuso. Claramente existe una diferencia sustancial en el método de prevención del abuso de sustancias entre D1 y la presente solicitud.

Ni D1 ni D2 contienen ningún indicio de la existencia de formas de dosificación con una resistencia a la ruptura de al menos 500 N, y mucho menos

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS
Expediente No. 06-128770
Pagina 5 de 5

8
116

En resumen, el objetivo de la reivindicación 1 enmendada de la presente solicitud no resulta evidente a la luz de D1 y D2, ni por separado ni en combinación. Lo mismo sucede con el objetivo de las reivindicaciones que dependen directa o indirectamente de la reivindicación 1.

De manera atenta solicito a su Despacho, tener en cuenta todos y cada una de las consideraciones expuestas anteriormente, al momento de estudiar el presente caso.

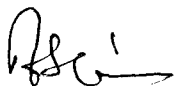
Anexo:

Nuevo capitulo reivindicatorio

Petición:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta el nuevo capitulo reivindicatorio y los argumentos expuestos, solicito muy respetuosamente a su Despacho, continuar el trámite de rigor y de ser el caso se hagan las correspondientes observaciones con el ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite.

Atentamente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO

C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura

COD. 4134

REIVINDICACIONES

1. Forma farmacéutica oral, protegida frente al abuso, con liberación controlada de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol para una administración única diaria, caracterizada porque comprende el principio activo y/o al menos una de sus sales o derivados (A) farmacéuticamente aceptables, un polímero que es un polióxido de **alquileo** sintético y/o natural con un peso molecular de al menos 0,5 millones, presente en una cantidad de 35 a 99,9% en peso opcionalmente al menos un adyuvante de matriz de liberación sostenida y/o opcionalmente al menos un recubrimiento de liberación retardada, al menos otro adyuvante (B) fisiológicamente compatible, opcionalmente al menos una cera (D), de modo que el componente polímero que es un polióxido de **alquileo** sintético y/o natural con un peso molecular de al menos 0,5 millones y/o (D) presenta, respectivamente, una resistencia a la rotura de al menos 500 N.
2. Forma farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque como sal esta presente el clorhidrato, bromhidrato, sacarinato, sulfato, la sal de ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico,, ácido glutámico o ácido asparagínico y el principio activo.
3. Forma farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque como sal esta presente el clorhidrato del principio activo.
4. Forma farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque como derivado del principio activo esta presente el correspondiente éster, éter y/o la correspondiente amida.
5. Forma farmacéutica según la reivindicación 1 a 4, caracterizada porque están presentes los correspondientes estereoisómeros del principio activo.
6. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque está presente en forma de un comprimido.
7. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque se presenta en forma multiparticulada, preferiblemente en forma de microcomprimidos, microgránulos, gránulos, esferas, perlas o gránulos (pellets), opcionalmente prensada para obtener comprimidos o introducida en capsulas.
8. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el polímero que es un polióxido de **alquileo** sintético y/o natural es al menos un polímero seleccionado del grupo que comprende poli(óxidos de alkylene), politilenos, polipropilenos, poli(alcornoque dimetilo), policarbonatos, polietileno glicólico, pólitos,

copolímeros y mezclas de al menos dos representantes de las citadas clases de polímeros o polímeros.

5 9. Forma farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizada porque el poli(óxido de alquileno) es un poli(óxido de metileno), poli (óxido de etileno) y/o poli(óxido de propileno)

10 10. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque como polímero que es un polióxido de **alquileno** sintético y/o natural está presente un poli(óxido de etileno) de elevado peso molecular.

10 11. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque el polímero que es un polióxido de **alquileno** sintético y/o natural es un polímero soluble en agua o expandible en agua.

15 12. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque el poli (óxido de etileno) un polímero que es un polióxido de **alquileno** sintético y/o natural tiene un peso molecular de al menos 0,5 millones.

20 13. Forma farmacéutica según la reivindicación 12, caracterizada porque el peso molecular del poli (óxido de etileno) un polímero que es un polióxido de **alquileno** sintético y/o natural es de al menos 1 millón.

25 14. Forma farmacéutica según la reivindicación 12, caracterizada porque el peso molecular del poli(óxido de etileno) un polímero que es un polióxido de **alquileno** sintético y/o natural es de 1-15 millones.

30 15. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque el componente de polímero que es un polióxido de **alquileno** sintético y/o natural se utiliza en una cantidad de al menos 20% en peso, preferiblemente en una cantidad de 35 a 99,9% en peso, en particular preferiblemente en una cantidad de al menos 50% en peso, muy en particular preferiblemente de al menos 60% en peso, con respecto al peso total de la forma farmacéutica.

35 16. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizada porque como cera (D) esta presente al menos una cera natural, semisintética y/o sintética con un punto de ablandamiento de al menos 60°C.

40 17. Forma farmacéutica según la reivindicación 16, caracterizada porque la cera (D) es cera de carnauba o cera de abeja.

18. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizada porque el

opcionalmente (D) está(n) presente(s) en tales cantidades que la forma farmacéutica presenta una resistencia a la rotura de al menos 500 N.

19. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada porque el principio activo está presente en una matriz de liberación sostenida.

20. Forma farmacéutica según la reivindicación 19, caracterizada porque el componente un polímero que es un polióxido de **alquileno** sintético y/o natural el componente (D) también sirve como componente de matriz de liberación sostenida.

21. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizada porque al menos un adyuvante (B) sirve como material para la matriz de liberación sostenida.

22. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizada porque presenta un recubrimiento, preferiblemente un recubrimiento de liberación sostenida y/o que enmascara el sabor.

23. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizada porque presenta como adyuvante (B) al menos unos de los siguientes componentes (a)-(f) que evitan el abuso:

a) al menos una sustancia que irrita la cavidad nasal y/o faríngea,

b) al menos un agente que aumenta la viscosidad que, con ayuda de una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso, preferiblemente en forma de un extracto acuoso obtenido a partir de la forma farmacéutica, forma un gel que preferiblemente al introducirlo en otra cantidad de un líquido acuoso se sigue distinguiendo visualmente.

c) al menos un antagonista para el principio activo con potencial para crear dependencia,

d) al menos un emético,

e) al menos un colorante como agente disuasorio,

f) al menos una sustancia amarga.

24. Forma farmacéutica según la reivindicación 23, caracterizada porque el agente irritable según el componente (a) provoca un escozor, un picor, un estornudo, un aumento de la secreción o una combinación de al menos dos de estas irritaciones.

25. Forma farmacéutica según la reivindicación 23 o 24, caracterizada porque el agente irritante según el componente (a) se basa en una o varias sustancias de al menos una droga de sustancia picante.

26. Forma farmacéutica según la reivindicación 25, caracterizada porque la droga de sustancia picante es al menos una droga seleccionada del grupo que consiste en *Allicium*

picante), *Capsici fructus acer* (pimienta de cayena), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*, *Galangae Rhizoma*, *Myristicae Semen*, *Piperis nigri fructus* (pimienta), *Sinapis alba* (*Erucae*) *Semen*, *Sinapis nigri Semen*, *Zedoariae Rhizoma* y *Zingiberis Rhizoma*, en particular preferiblemente al menos una droga seleccionada del grupo que consiste en *Capsici fructus* (pimiento picante), *Capsici Fructus acer* (pimienta de cayena) y *Piperis nigri fructus* (pimienta).

27. Forma farmacéutica según la reivindicación 25 o 26, caracterizada porque el principio activo de la droga de sustancia picante esta presente como un compuesto de o-metoxi(metil)-fenol, un compuesto de amidas ácidas, es un aceite de mostaza o un compuesto de sulfuro o se deriva de uno de tales compuestos.

28. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 25 a 27, caracterizada porque la sustancia de la droga de sustancia picante es al menos una sustancia seleccionada del grupo que comprende miristicina, elemicina, isoeugenol, beta-asarona, safrol, gingeroles, xantorizol, capsaicinoides, preferiblemente capsaicina, piperina, preferiblemente trans-piperina, glucosinolatos, preferiblemente basados en aceites de mostaza no volátiles, en particular preferiblemente basados en aceite de p-hidroxibencil-mostaza, aceite de metilmercapto-mostaza o aceite de metilsulfonil-mostaza, y un compuesto derivado de estas sustancias.

29. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 23 a 28, caracterizada porque el componente (b) es al menos un agente que aumenta la viscosidad seleccionado del grupo que comprende celulosa microcristalina con el 11% en peso de carboximetilcelulosa sódica (Avicel®, RC 591), carboximetilcelulosa sódica (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), poli (ácido acrílico) (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), harina de semilla de algarroba (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pectinas de frutas cítricas o manzanas (Cesapecticin® HM Medium Rapid Set), almidón de maíz de cera (C*Gel 04201®), alginato de sodio (Frimulsion ALG (E401)®), harina de semilla de guar (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), iota-carragenina (Frimulsion D021®), goma karaya, goma gellan (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), galactomanano (Meyprogat 150®), harina de semilla de tara (Polygum 43/1®), alginato de propilenglicol (Protanal-Ester SD-LB®), pectina de manzana, hialuronato de sodio, tragacanto, goma de tara (Vidogum SP 200®), polisácarido fermentado – goma welan (K1A96) y goma xantano (Xantural 180®).

30. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 23 a 29, caracterizada porque el componente un polímero que es un polióxido de **alquileno** sintético es al menos un antagonista opioide.

31. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 23 a 30, caracterizada porque el emético según el componente (d) se basa en una o varias sustancias de *Ipecacuanhae radix* (raíz de ipecacuana), preferiblemente en la sustancia emetina, y/o es apomorfina.

32. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 23 a 31, caracterizada porque el componente (e) es al menos un colorante fisiológicamente compatible.

33. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 23 a 32, caracterizada porque el

comprende aceites aromáticos, preferiblemente esencia de menta, esencia de eucalipto, esencia de almendra amarga, mentol y sus mezclas, aromas frutales, preferiblemente de limones, naranjas, limas, pomelo o sus mezclas de al menos dos componentes, benzoato de denatonio o sus mezclas de al menos dos componentes.

34. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 23 a 33, caracterizada porque el principio activo (A) se encuentra separado espacialmente del componente (c) un polímero que es un polióxido de **alquileño** sintético y/o (d) y/o (f), preferiblemente sin contacto directo, encontrándose el principio activo y/o los principios activos (A) preferiblemente en al menos una subunidad (X) y los componentes (c) y/o (d) y/o (f) en al menos una subunidad (Y), y sin que los componentes (c) y/o (d) y/o (f) desarrollen su actividad en el cuerpo o bien durante la toma desde la subunidad (Y) en el caso de una administración correcta.

35. Procedimiento para la producción de una forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 34, caracterizado porque

- (1) se mezclan los componentes (A), (C) un polímero que es un polióxido de **alquileño** sintético y/o natural, opcionalmente (B) y opcionalmente (D) y opcionalmente compuestos de matriz de liberación sostenida, mezclando los componentes (a) a (f) opcionalmente presentes, en caso necesario, separadamente con adición del componente (C) un polímero que es un polióxido de **alquileño** sintético y/o natural y opcionalmente (D)
- (2) la mezcla o mezclas resultantes(s) se moldean(n) bajo la acción de una fuerza y con acción de calor previa o simultanea opcionalmente tras una granulación para obtener la forma farmacéutica y opcionalmente se dota de recubrimiento de liberación sostenida.

36. Procedimiento según la reivindicación 35, caracterizado porque la granulación se lleva a cabo según un procedimiento de fusión.

37. Procedimiento según la reivindicación 35, caracterizado porque la granulación se lleva a cabo según una granulación húmeda.

38. Procedimiento para la producción de una forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 34, caracterizado porque

- (1) se moldea una mezcla que contiene los componentes (A), (C) un polímero que es un polióxido de **alquileño** sintético y/o natural, opcionalmente (B) y opcionalmente (D) y opcionalmente compuestos de matriz de liberación sostenida, así como los componentes (a) a (f) opcionalmente presentes opcionalmente como mezcla separada, bajo la acción de una fuerza para obtener productos moldeados.

- (2) Opcionalmente se individualizan los productos moldeados obtenidos y opcionalmente se separan respectivamente por tamaños y
- (3) los productos moldeados se dejan bajo la acción de una fuerza, después de o durante un calentamiento hasta al menos el punto de ablandamiento del componente (C) un polímero que es un polióxido de **alquileno** sintético y/o natural, hasta que los productos moldeados presenten una resistencia a la rotura de al menos 500 N,
- (4) opcionalmente se dotan de un recubrimiento, preferiblemente un recubrimiento de liberación sostenida y/o que enmascara el sabor y opcionalmente se mezclan de nuevo todos los productos moldeados.

39. Forma farmacéutica que se puede obtener mediante el procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 35 a 38.