

Señores
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Bogotá, D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-081185- -00008-0000

Fecha: 2011-09-30 12:14:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE/IIII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 15

Re.: Código 011 – 378 – 444
Expediente No. 07 – 81.185
Fase Nacional de Solicitud
de Patente PCT
EURO – CELTIQUE S.A.

En relación con el expediente de la referencia y dando cumplimiento a la última providencia recaída sobre este asunto por medio del presente escrito me permito manifestarles lo siguiente:

1. Siguiendo precisas instrucciones de mi representada se ha modificado el capítulo reivindicatorio de conformidad con el documento adjunto.

Se han cancelado las Reivindicaciones 63 y 64, 110, 111 y 113,

2. El Examinador considera como características **no esenciales** las siguientes características contenidas en las Reivindicaciones 1 y 37, y por ellos las ignora al momento de realizar su análisis:

“...porque dicha formulación.....libera una menor cantidad de opioide en un análisis de extracción de alcohol en comparación con la misma formulación pero con el polímero termoplástico escasamente permeable al agua o polímero hidrofóbico sustituido totalmente o en parte por otros materiales matrices”.

“...en donde menos de un 25% de la sal opioide es liberada luego de una hora de disolución in-vitro de la forma de dosis en 900ml de Fluido Gástrico Simulado con un 20% etanol utilizando un aparato USP (cesta) a 100 rpm a 37 Grados C.”

3. En opinión de la sociedad solicitante no es posible de finir la formulación de la invención de manera correcta por compuestos y cantidades específicas sin limitar indebidamente el alcance de las reivindicaciones. Más aun, las anteriores características pueden ser verificadas directa y positivamente por tests o procedimientos adecuadamente especificados en la descripción (página

11 versión en inglés) o conocidos por personas versadas en esta materia y que no requieren experimentación indebida.

Estas características **sí son esenciales** y no pueden ni deben ser ignoradas durante el examen.

4. Ahora bien, en el nuevo capítulo reivindicatorio aquí presentado, la Reivindicación 1 ha sido modificada para presentar una característica **esencial** cual es "...otorga resistencia a la extracción del alcohol del opioide...", y la anterior Reivindicación 37 es la nueva Reivindicación 29.

5. D1 se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen varios polímeros y co-polímeros al igual que un ingrediente activo tal como un opioide.

D2 se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen un co-polímero poli(etil acrilato, metil metacrilato) neutro y un ingrediente activo.

6. Al contrario de la presente invención, ni D1 ni D2 sugieren ni revelan una composición farmacéutica resistente a la extracción de alcohol de un compuesto activo. No hay ninguna revelación en D1 o en D2 que indique que un polímero termoplástico escasamente permeable al agua, o un polímero hidrofóbico, puedan ser utilizados como un material matriz de liberación controlada en la manufactura de una formulación de sal opioide de matriz de liberación controlada para impartir resistencia a la extracción de alcohol del opioide. Más aun, ni D1 ni D2 se refieren a el problema de que formas de dosis de liberación controlada pueden ser abusadas al ser usadas concomitantemente con alcohol. Como consecuencia, aun combinando D1 y D2, una persona versada en la materia no hubiera llegado a la presente invención.

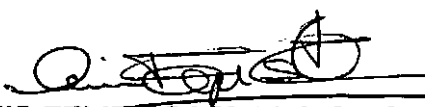
7. No hay duda de que formas de dosis que contienen excipientes tales como etil-celulosa eran conocidos antes de la fecha de presentación de esta solicitud. Sin embargo, las formulaciones que contienen etil-celulosa no necesaria o automáticamente muestran una resistencia a la extracción del alcohol. Tal y como se puede observar de el Ejemplo 1 comparativo de la presente solicitud, el producto comercializado "Palladone" contenía etil-celulosa como un compuesto matriz de la formulación de dosis. Si embargo, tal y como se puede observar de p.e. la tabla de la página 46 (versión en inglés), el ejemplo

comparativo no provee ninguna resistencia significativa al alcohol. De los resultados mostrados en la solicitud es obvio para una persona versada en la materia que el uso de un polímero termoplástico escasamente permeable al agua o el polímero hidrofóbico permite la provisión de una formulación que resista la extracción del alcohol (las guías técnicas que se presenten en esta solicitud muy claramente permite a la persona versada en la materia seleccionar materiales, cantidades y/o diseños acordes para proveer formas de dosis resistentes al alcohol). Se hace referencia a los numerosos ejemplos dentro de la presente solicitud.

8. Teniendo en cuenta lo dispuesto por el Consejo de Estado en sentencia proferida dentro del Expediente No. 7684 el 22 de Octubre de 2004 y acogida por esa Superintendencia mediante memorando interno de fecha 22 de Diciembre de 2004 dirigido a los funcionarios de la Delegatura de Propiedad Industrial, no se hace necesario acompañar comprobante de pago por concepto de modificación de la solicitud por cuanto el nuevo pliego reivindicatorio se presenta a instancia de la Superintendencia en cumplimiento de lo ordenado por el artículo 45 de la Decisión 486.

Renuncio al término faltante de traslado, y les solicito otorgar el privilegio de patente de invención qui tramitado.

De Usted Atentamente,


LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE
T.P. No. 68.995 del C.S.J.

REIVINDICACIONES

1. Un polímero termoplástico escasamente permeable al agua o un polímero hidrofóbico como material matriz de liberación controlada en la manufactura de una formulación matriz opioide de liberación controlada para otorgar resistencia a la extracción de alcohol del opioide, **CARACTERIZADO** porque el material hidrofóbico es un alquilcelulosa.
2. Un polímero termoplástico escasamente permeable al agua o un polímero hidrofóbico como material matriz de liberación controlada en la manufactura de una formulación matriz opioide de liberación controlada para otorgar resistencia a la extracción de alcohol del opioide, **CARACTERIZADO** porque el polímero termoplástico escasamente permeable al agua es un alquilcelulosa.
3. Un material hidrofóbico de acuerdo a la Reivindicación 1 o 2, **CARACTERIZADO** porque el alquilcelulosa es etilcelulosa.
4. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **CARACTERIZADO** porque libera una menor cantidad de opioide en una extracción.
5. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **CARACTERIZADO** porque la sal opioide se selecciona de agonistas opioides, antagonistas opioides en combinación con agonistas opioides produciendo la combinación un efecto analgésico, agonistas/antagonistas opioides combinados, agonistas opioides parciales o mezclas de los mismos en la forma de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
6. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, **CARACTERIZADO** porque la sal opioide se selecciona de alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, c1onitazeno, codeina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeina, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetilo butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo y derivados, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopona, morfina, mirofina, narceina, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidino, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, farmacéuticamente aceptables de los mismos y cualquier mezcla de los mismos, y similares, preferentemente de sales farmacéuticamente aceptables de codina, morfina, oxicodona, hidrocodona, hidromorfona u oximorfona.
7. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **CARACTERIZADO** porque la sal opioide es una combinación de una sal agonista opioide y una sal antagonista opioide, en donde el antagonista opioide se selecciona del grupo de naloxona, naltrexona y

nalorfina en la forma de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. Un material hidrofóbico de acuerdo a las Reivindicaciones precedentes, **CARACTERIZADO** porque el alquilcelulosa, preferentemente etilcelulosa, se utiliza en una cantidad desde un 5 a un 60 % (en peso) de la formulación matriz, preferentemente desde un 10 a un 50 % (en peso), mas preferentemente desde un a un 45 % (en peso) de la formulación matriz, 0 en una cantidad de al menos un 40 % (en peso), al menos un 45 % (en peso), al menos un 50 % (en peso), al menos un 55 % (en peso) o al menos un 60 % (en peso) de la formulación matriz.
9. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **CARACTERIZADO** porque la etilcelulosa se combina con al menos un segundo material matriz de liberación controlada seleccionado de un polímero polimetacrilato, preferentemente un copolímero neutro insoluble al agua poli (etil acrilato, metil metacrilato).
10. Un material hidrofóbico de acuerdo a la Reivindicación 8, **CARACTERIZADO** porque el polímero polimetacrilato, preferentemente el copolímero neutro insoluble al agua poli(etil acrilato, metil acrilato) se encuentra en una cantidad de un 5 % a un 66 % (en peso), preferentemente un 15 % a un 50 % (en 30 peso), mas preferentemente un 20 % a un 45 % (en peso) y mas preferentemente un 25 % a un 45 % (en peso) 0 en una cantidad de peso de al menos un 5 % (en peso), al menos un 10 % (en peso), al menos un 15 % (en peso), al menos un 20 % (en peso) 0 al menos un 25 % (en peso) de la formulación matriz.
11. Un material hidrofóbico de acuerdo a las Reivindicaciones precedentes, **CARACTERIZADO** porque la sal opioide es clorhidrato de oxicodona o clorhidrato de hidromorfona.
12. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, **CARACTERIZADO** porque se incluye al menos un ligante, preferentemente hidroxialquilcelulosa en la formulación matriz.
13. Un material hidrofóbico de acuerdo a las Reivindicaciones precedentes, **CARACTERIZADO** porque la cantidad de alquilcelulosa, preferentemente etilcelulosa, es inferior a un 20 % (en peso), preferentemente inferior a un 15 % (en peso), mas preferentemente inferior a un 10 % (en peso) de la formulación matriz.
14. Un material hidrofóbico de acuerdo a la Reivindicación 12, **CARACTERIZADO** porque el alquilcelulosa, preferentemente etilcelulosa se combina con al menos un plasticizador o segundo material matriz de liberación controlada seleccionado de alcoholes alifáticos C12 to C36 o acidos alifáticos correspondientes, preferentemente alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol cetoestearílico, acido estearico o acido palmítico o mezclas de los mismos.
15. Un material hidrofóbico de acuerdo a la Reivindicación 13, **CARACTERIZADO** porque el alquilcelulosa, preferentemente la cantidad de alcohol alifático C12 a C36 es de al menos un 5 %, mas preferentemente al menos un 10 % (en peso), mas preferentemente al menos un 15 % (en peso) y mas preferentemente un 20 % a un 25 % (en peso) de la formulación matriz.

- 6
16. Un material hidrofóbico de acuerdo a las Reivindicaciones 12 a 13, **CARACTERIZADO** porque la sal opioide es una mezcla de clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona en una razón de 2: 1.
 17. Un material hidrofóbico de acuerdo a las Reivindicaciones 9 a 13, **CARACTERIZADO** porque la formulación matriz no comprende un copolímero neutro insoluble al agua poli (etil acrilato metil acrilato).
 18. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, **CARACTERIZADO** porque la formulación matriz no comprende un copolímero de cloruro de poli(met)acrilato trimetilamonio metilacrilato.
 19. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADO** porque las formulaciones matrices de liberación controlada luego de 15 minutos de agitación en agua a temperatura ambiente liberan menos de un 15%, menos de un 10% de sal opioide, preferentemente menos de un 7,5% sal opioide, mas preferentemente menos de un 5% sal opioide.
 20. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADO** porque la formulación matriz de liberación controlada luego de 5 minutos de reposo en agua a 50°C seguido por 15 minutos de agitación a la misma temperatura, libera menos de un 20% sal opioide, preferentemente menos de un 15% sal opioide, mas preferentemente menos de un 12% sal opioide.
 21. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADO** porque la formulación matriz de liberación controlada luego de 5 minutos en reposo a 75°C seguido por 15 minutos de agitación a la misma temperatura libera menos de un 25% de sal opioide, preferentemente menos de un 20% sal opioide, mas preferentemente menos de un 15% de sal opioide.
 22. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADO** porque la formulación matriz de liberación controlada luego de 5 minutos en reposo a 100°C seguido por 15 minutos de agitación a la misma temperatura libera menos de un 30% sal opioide, preferentemente menos de un 25% sal opioide, mas preferentemente menos de un 20% sal opioide.
 23. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADO** porque la razón en peso porcentual de la cantidad de la sal opioide liberada a 50°C y 120 minutos de agitación de la formulación matriz de liberación controlada para el peso porcentual de la cantidad de sal opioide liberada a RT 120 minutos agitación de la formulación matriz de liberación controlada es de 1, 2 o menos, preferentemente, 1 o menos o 10 o 90 menos.
 24. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADO** porque la razón en peso porcentual de la cantidad de la sal opioide liberada a 75°C , 15 minutos de agitación de la formulación matriz de liberación controlada para el peso porcentual de la cantidad de sal opioide liberada a RT 15 minutos agitación de la formulación matriz de liberación controlada es de 1,2 o menos, preferentemente, 1 o

menos o 0,9 o menos.

25. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADO** porque la razón en peso porcentual de la cantidad de la sal opioide liberada a 100 C, 15 minutos de agitación de la formulación matriz de liberación controlada para el porcentaje de cantidad de peso de sal opioide liberada a peso porcentual de la cantidad de sal opioide liberada a RT 15 minutos de agitación de la formulación matriz de liberación controlada es de 1,3 o menos, preferentemente, 1,2 o menos o 0,9 o menos.
26. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADO** porque la razón en peso porcentual de la cantidad de la sal opioide liberada a 100°C , 120 minutos de agitación de la formulación matriz de liberación controlada para el peso porcentual de la cantidad de sal opioide liberada a RT 120 minutos agitación de la formulación matriz de liberación controlada es inferior a 2, preferentemente 1,5 o menos, o 1 o menos o 0,9 o menos.
27. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADO** porque la formulación matriz de liberación controlada luego de molerse en una mana y mortero con 24 rotaciones de la mana y extractando en 900 ml de agua a 37°C durante 45 minutos se libera menos de un 12,5% sal opioide, preferentemente menos de un 10% sal opioide, mas preferentemente menos de un 7,5% sal opioide.
28. Un material hidrofóbico de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADO** porque la formulación matriz de liberación controlada luego de ser machacada entre dos cucharas o en un machacador de píldoras y extractando en 2 ml de agua calentada a ebullición en una cuchara se libera menos de un 27,5% sal opioide, preferentemente menos de un 15% sal opioide, mas preferentemente menos de un 5% sal opioide.
29. Composición farmacéutica de liberación controlada **CARACTERIZADA** porque comprende:
una matriz que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un analgésico opioide en un material de liberación controlada;
en donde menos de un 25% de la sal opioide es liberada luego de 1 hora de disolución in-vitro de la Composición farmacéutica en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 20% etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37°C.
30. Composición farmacéutica de liberación controlada **CARACTERIZADA** porque comprende:
una matriz que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un analgésico opioide en un material de liberación controlada;
en donde menos de un 25% de la sal opioide es liberada luego de 1 hora de disolución in-vitro de la Composición farmacéutica en 500 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 20% etanol utilizando un Aparato USP 1 (cesta) a 100 rpm a 37 °C.
31. Composición farmacéutica de las Reivindicaciones 29 ó 30 **CARACTERIZADA** porque comprende una pluralidad de matrices que comprenden una sal farmacéuticamente aceptable de un analgésico opioide en un material de liberación controlada.

32. Composición farmacéutica de las Reivindicaciones 30 ó 31 **CARACTERIZADA** porque comprende una matriz que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un analgésico opioide en un excipiente farmacéuticamente aceptable; y una capa que comprende un material de liberación controlada dispuesta alrededor de la matriz.
33. Composición farmacéutica de las Reivindicaciones 31 ó 32 **CARACTERIZADA** porque comprende una pluralidad de matrices que comprenden una sal farmacéuticamente aceptable de un analgésico opioide en un excipiente farmacéuticamente aceptable; y una capa que comprende un material de liberación controlada dispuesta alrededor de cada una de las matrices.
34. Composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 30 a 33, **CARACTERIZADA** porque el material de liberación controlada es un material hidrofóbico.
35. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 34, **CARACTERIZADA** porque el material hidrofóbico es etilcelulosa.
36. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 35, **CARACTERIZADA** porque el etilcelulosa se encuentra en una cantidad de peso de al menos un 40%, al menos un 45%, al menos un 50%, al menos un 55% o al menos un 60% de la matriz o matrices.
37. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 36, **CARACTERIZADA** porque el etilcelulosa se encuentra en una cantidad de peso de 30 a 10 mas un 70%, a 10 mas un 80% o a 10 mas un 90% de la matriz o matrices.
38. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 36, **CARACTERIZADA** porque el material de liberación controlada comprende además un 10%, al menos un 15%, al menos un 20% o al menos un 25% de la matriz o matrices.
39. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 38, **CARACTERIZADA** porque el polímero polimetacrilato se encuentra en una cantidad de peso de a 10 mas un 25% o a 10 mas un 30%, o a 10 mas un 35% de la matriz o matrices.
40. Composición farmacéutica de acuerdo a las reivindicaciones 31 a 40, **CARACTERIZADA** porque la matriz o matrices no contienen un copolímero neutro insoluble al agua poli (etilacrilato metil metacrilato).
41. Composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 37 a 38, **CARACTERIZADA** porque la Composición farmacéutica comprende además un ligante en una cantidad de peso de al menos un 1%, al menos un 3%, o al menos un 5% de la matriz o matrices.
42. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 41, **CARACTERIZADA** porque el ligante se encuentran en una cantidad de peso de a lo mas un 7%, o a lo mas un 10% de la matriz o matrices.
43. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 40 o 42, **CARACTERIZADA** porque el ligante es un hidroxialquilcelulosa.

- 9
44. Composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 37 a 41, **CARACTERIZADA** porque la Composición farmacéutica comprende además un plastificador en una cantidad de peso de al menos un 5%, al menos un 15%, o al menos un 25% de la matriz o matrices.
 45. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 44, **CARACTERIZADA** porque el plastificador se encuentra en una cantidad de peso de a 10 mas un 30%, 0 a 1 o mas un 40% de la matriz o matrices.
 46. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 44 ó 45, **CARACTERIZADA** porque el plastificador tiene un punto de fusión de al menos 80° C.
 47. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 46, **CARACTERIZADA** porque el plastificador es aceite de castor hidrogenado.
 48. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 34, **CARACTERIZADA** porque el material hidrofóbico es un polímero entérico.
 49. Composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 33-34, **CARACTERIZADA** porque la matriz o matrices se extruyen.
 50. Composición farmacéutica de las Reivindicaciones 36 ó 38, **CARACTERZADA** porque la matriz es una granulación comprimida.
 51. Composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 37 a 41, **CARACTERIZADA** porque la Composición farmacéutica libera menos de un 20% sal opioide luego de 1 hora de disolución in-vitro de la Composición farmacéutica en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 20% etanol utilizando un Aparato USP 1 (cesta) a 100 rpm a 37 °C.
 52. Composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 37 a 41, **CARACTERIZADA** porque la Composición farmacéutica libera mas de un 5% 0 mas de un 25 10% sal opioide luego de 1 hora de disolución in-vitro de la Composición farmacéutica en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 20% etanol utilizando un Aparato USP (cesta) a 100 rpm a 37 °C.
 53. Composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 37 a 50, en donde la sal opioide es clorhidrato de hidromorfona, y la Composición farmacéutica comprende:
2 mg clorhidrato de hidromorfona,
4 mg clorhidrato de hidromorfona,
16 mg clorhidrato de hidromorfona,
24 mg clorhidrato de hidromorfona,
32 mg clorhidrato de hidromorfona,
48 mg clorhidrato de hidromorfona, o
64 mg clorhidrato de hidromorfona.
 54. Composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 37 a 50, **CARACTERIZADA** porque la sal opioide es clorhidrato de oxicodona y comprende:
5 mg clorhidrato de oxicodona,
10 mg clorhidrato de oxicodona,
15 mg clorhidrato de oxicodona

20 mg clorhidrato de oxicodona,
 30 mg clorhidrato de oxicodona,
 40 mg clorhidrato de oxicodona,
 45 mg clorhidrato de oxicodona
 60 mg clorhidrato de oxicodona,
 80 mg clorhidrato de oxicodona,
 90 mg clorhidrato de oxicodona
 120 mg clorhidrato de oxicodona o
 160 mg clorhidrato de oxicodona

55. Composición farmacéutica de liberación controlada **CARACTERIZADA** porque comprende una sal de analgésico opioide y un material de liberación controlada: En donde la razón de cantidad de sal de analgésico opioide liberada luego de 1 hora de disolución in-vitro de la Composición farmacéutica en 500 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 20% etanol utilizando un Aparato USP 1 (cesta) a 100 rpm a 37 °C para la cantidad de sal de analgésico opioide liberado luego de 1 hora de disolución in-vitro de la Composición farmacéutica en 500 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 0% etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 °C es inferior a alrededor de 2: 1.
56. Composición farmacéutica de liberación controlada **CARACTERIZADA** porque comprende una sal de analgésico opioide y un material de liberación controlada: En donde la razón de cantidad de sal de analgésico opioide liberada luego de 1 hora de disolución in-vitro de la Composición farmacéutica en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 20% etanol utilizando un Aparato USP 1 (cesta) a 100 rpm a 37 °C para la cantidad de sal de analgésico opioide liberado luego de 1 hora de disolución in-vitro de la Composición farmacéutica en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 0% etanol utilizando un Aparato USP 1 (cesta) a 100 rpm a 37 °C es inferior a alrededor de 2:1.
57. Composición farmacéutica de acuerdo alas Reivindicaciones 55 ó 56, **CARACTERIZADA** porque comprende una matriz que comprende la sal de analgésico opioide y el material de liberación controlada.
58. Composición farmacéutica de acuerdo alas Reivindicaciones 67 ó 68, **CARACTERIZADA** porque comprende una pluralidad de matrices que comprenden el analgésico opioide y un excipiente farmacéuticamente aceptable; y una capa que comprende un material de liberación controlada dispuesta alrededor de cada una de las matrices.
59. Composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo alas Reivindicaciones 57 ó 58, **CARACTERIZADA** porque la sal de analgésico opioide no es una combinación de sal de oxicodona y sal de naloxona en donde la matriz comprende etil celulosa y alcohol estearílico.
60. Composición farmacéutica de acuerdo alas Reivindicaciones 57 ó 58, **CARACTERIZADA** porque comprende una matriz que comprende una sal de analgésico opioide y un excipiente farmacéuticamente aceptable; y una capa que comprende un material de liberación controlada dispuesta alrededor de la matriz.

61. Composición farmacéutica de las Reivindicaciones 57 ó 58, **CARACTERIZADA** porque comprende una pluralidad de matrices que comprende el analgésico opioide y un excipiente farmacéuticamente aceptable; y una capa que comprende un material de liberación controlada dispuesta alrededor de cada una de las matrices.
62. Composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 57 a 61, **CARACTERIZADA** porque el material de liberación controlada es un material hidrofóbico.
63. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 62, **CARACTERIZADA** porque el material hidrofóbico es etilcelulosa.
64. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 63, **CARACTERIZADA** porque el etilcelulosa se encuentra en una cantidad de peso de al menos un 40%, al menos un 45%, al menos un 50%, al menos un 55% o al menos un 60% de la matriz o matrices.
65. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 64, **CARACTERIZADA** porque el etilcelulosa se encuentra en una cantidad de peso de a 10 mas un 70%, de a 10 mas un 80% o a 10 mas un 90% de la matriz o matrices.
66. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 65, **CARACTERIZADA** porque polimetacrilato en una cantidad de peso de al menos un 5%, al menos un 10%, al menos un 15%, al menos un 20% o al menos un 25% de la matriz o matrices.
67. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 66, **CARACTERIZADA** porque el polímero metacrilato se encuentra en una cantidad de peso de a 10 mas un 30%, o a 10 mas un 35% de la matriz o matrices.
68. Composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, **CARACTERIZADA** porque la Composición farmacéutica comprende además un ligante en una cantidad de peso de al menos un 1 %, al menos un 3%, o al menos un 5% de la matriz o matrices.
69. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 68, **CARACTERIZADA** porque el ligante se encuentra en una cantidad de peso de a 10 mas un 7%, o a 10 mas un 10% de la matriz o matrices.
70. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 69 ó 71, **CARACTERIZADA** porque el ligante es un hidroxialquilcelulosa.
71. Composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, **CARACTERIZADA** porque la Composición farmacéutica comprende un plasticizador en una cantidad de peso de al menos un 5%, al menos un 15%, o al menos un 25% de la matriz o matrices.
72. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 71, **CARACTERIZADA** porque el plasticizador se encuentra en una cantidad de peso de a 10 mas un 30%, a 10 mas un 40% de la matriz o matrices.

73. Composición farmacéutica de las Reivindicaciones 70 ó 72, **CARACTERIZADA** porque el plasticizador tiene un punto de fusión de al menos 80° C.
74. Composición farmacéutica de las Reivindicaciones 70 ó 72, **CARACTERIZADA** porque (archivo truncado).
75. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 74 **CARACTERIZADA** porque el material hidrofóbico es un polímero entérico.
76. Composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 67 a 73 **CARACTERIZADA** porque la matriz a las matrices son extruidas.
77. Composición farmacéutica de acuerdo a las Reivindicaciones 67 a 73, **CARACTERIZADA** porque la matriz es una granulación comprimida.
78. Composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 67 a 73, **CARACTERIZADA** porque la razón de cantidad de analgésico opioide liberado luego de 1 hora de disolución in-vitro de la Composición farmacéutica en 500 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 20% etanol utilizando un Aparato USP I (cesta) a 100 rpm a 37 °C para la cantidad de analgésico opioide liberado luego de 1 de 15 disolución in-vitro de la Composición farmacéutica en 500 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 0% etanol utilizando un Aparato USP 1 (cesta) a 100 rpm a 37 °C es inferior a alrededor de 1.5: 1 a inferior a alrededor de 1: 1.
79. Composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 37 a 70, **CARACTERIZADA** porque la sal opioide en clorhidrato de hidromorfona, y comprende:
2 mg clorhidrato de hidromorfona,
4 mg clorhidrato de hidromorfona,
8 mg clorhidrato de hidromorfona,
12 mg clorhidrato de hidromorfona,
16 mg clorhidrato de hidromorfona,
24 mg clorhidrato de hidromorfona,
32 mg clorhidrato de hidromorfona,
48 mg clorhidrato de hidromorfona, o
30 64 mg clorhidrato de hidromorfona.
80. Composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 37 a 70, **CARACTERIZADA** porque la sal opioide en clorhidrato de hidromorfona, y comprende:
10 mg clorhidrato de oxicodona,
15 mg clorhidrato de oxicodona,
20 mg clorhidrato de oxicodona,
30 mg clorhidrato de oxicodona,
40 mg clorhidrato de oxicodona,
45 mg clorhidrato de oxicodona,
60 mg clorhidrato de oxicodona,
80 mg clorhidrato de oxicodona,
90 mg clorhidrato de oxicodona,
120 mg clorhidrato de oxicodona, o
160 mg clorhidrato de oxicodona.
81. Composición farmacéutica de liberación controlada **CARACTERIZADA**

porque comprende una pluralidad de matrices que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de hidromorfona farmacéuticamente aceptable dispersa en una material de liberación controlada; En donde la razón de cantidad de sal de hidromorfona farmacéuticamente aceptable liberada luego de 1 hora de disolución in-vitro de la Composición farmacéutica en 500 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 20 % etanol utilizando un Aparato USP 1 (cesta) a 100 rpm a 37 °C para la cantidad de una sal de hidromorfona farmacéuticamente aceptable liberada luego de 1 hora de disolución in-vitro de la Composición farmacéutica en 500 ml de Fluido Gástrico Simulado con un 0 % etanol utilizando un Aparato USP 1(cesta) a 100 rpm a 37 °C es inferior a alrededor de 2: 1.

82. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 81 **CARACTERIZADA** porque comprende una pluralidad de matrices extruidas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de hidromorfona farmacéuticamente aceptable dispersa en alquilcelulosa.
83. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 82 **CARACTERIZADA** porque comprende una pluralidad de matrices extruidas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de hidromorfona farmacéuticamente
84. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 83 **CARACTERIZADA** porque comprende una pluralidad de matrices extruidas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de hidromorfona farmacéuticamente aceptable dispersa en alquilcelulosa, siendo el alquilcelulosa al menos un 50 %, p/p de las matrices.
85. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 83 **CARACTERIZADA** porque comprende una pluralidad de matrices extruidas consistentes esencialmente de una sal de hidromorfona farmacéuticamente aceptable dispersa en alquilcelulosa.
86. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 83 **CARACTERIZADA** porque comprende una pluralidad de matrices extruidas consistente esencialmente de una sal de hidromorfona farmacéuticamente aceptable dispersa en alquilcelulosa, un ligante opcional y un plasticizador opcional.
87. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 83 **CARACTERIZADA** porque comprende una pluralidad de matrices extruidas que comprende una sal de hidromorfona farmacéuticamente aceptable dispersa en alquilcelulosa, en donde las matrices no comprende un polímero acrílico.
88. Composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 37 a 81, **CARACTERIZADA** porque comprende una formulación matriz de liberación controlada que no contiene mas de un 15% (en peso) preferentemente mas de un 20 % (en peso) de alcohol alifático C12 a C36 seleccionado del grupo consistente de alcohol estearílico, alcohol cetílico y alcohol cetoestearílico.
89. Composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADA** porque la Composición farmacéutica luego de 15 minutos de agitación en agua a temperatura ambiente libera menos de

14

un 15%, menos de un 10% de sal opioide, preferentemente menos de un 7,5% sal opioide, mas preferentemente menos de un 5% sal opioide.

90. Composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADA** porque la Composición farmacéutica luego de 5 minutos en reposo en agua a 50°C seguido por 15 minutos de aagitación a la misma temperatura libera menos de un 20% sal opioide, preferentemente menos de un 15% sal opioide, mas preferentemente menos de un 12% sal opioide.
91. Composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADA** porque la Composición farmacéutica luego de 5 minutos en reposo en agua a 75°C seguido por 15 minutos de aagitación a la misma 10 temperatura libera menos de un 25% sal opioide, preferentemente menos de un 20% sal opioide, mas preferentemente menos de un 15% sal opioide.
92. Composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADA** porque la Composición farmacéutica luego de 5 minutos en reposo en agua a 100°C seguido por 15 minutos de aagitación a la misma temperatura libera menos de un 30% sal opioide, preferentemente menos de un 25% sal opioide, mas preferentemente menos de un 20% sal opioide
93. Composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADA** porque la razón en peso porcentual de la cantidad de la sal opioide liberada a 50°C, 120 minutos de aagitación de la Composición farmacéutica para el peso porcentual de la cantidad de sal opioide liberada a RT 120 minutos agitación de la Composición farmacéutica es de 1,2 0 menos, preferentemente 1 o menos o 0,9 menos.
94. Composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADA** porque la razón en peso porcentual de cantidad de la sal opioide liberada a 75°C, 15 minutos de agitación de la composición farmacéutica para el peso porcentual de la cantidad de sal opioide liberada a RT 15 minutos a agitación es de 1,2 o menos, preferentemente 1 o menos o 0,9 o menos.
95. Composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADA** porque la razón en peso porcentual de cantidad de la sal opioide liberada a 75°C, 15 minutos de agitación de la Composición farmacéutica para el peso porcentual de la cantidad de sal opioide liberada a RT 15 minutos a agitación de la Composición farmacéutica es de 1,20 menos, preferentemente 1 o menos o 0,9 o menos.
96. Composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADA** porque la razón en peso porcentual de la cantidad de sal opioide liberada a 100oe, 120 minutos de aagitación de la Composición farmacéutica para el peso porcentual de la cantidad de sal opioide liberada a RT 120 minutos agitación de la Composición farmacéutica es inferior a 2, preferentemente 1,5 o menos, 1 o menos o 0,9 o menos.
97. Composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADA** porque luego de moler en una mana y mortero con 24 rotaciones de la mana y extractando en 900 ml de agua a

37°e durante 15 minutos se libera menos de un 12,5% de sal opioide, preferentemente menos de un 10% sal opioide, mas preferentemente menos de un 7,5% sal opioide.

98. Método para manufacturar una Composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes **CARACTERIZADO** porque comprende extruir la sal farmacéuticamente aceptable del analgésico opioide y el material de liberación controlada.
99. Método de acuerdo a la Reivindicación 98, **CARACTERIZADO** porque comprende cortar el extruido en una pluralidad de partículas, que comprende comprimir opcionalmente las partículas en tabletas o rellenar en una capsula farmacéuticamente aceptable las partículas