



No. 07-081185- -00012-0000

Fecha: 2012-04-19 16:26:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 19

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá, D.C.

Re: Expediente: 07-81.185
Fase Nacional de Solicitud de Patente PCT
RECURSO DE REPOSICIÓN

En relación con el expediente de la referencia y actuando como apoderado de la sociedad EURO-CELTIQUE S.A., interpongo el recurso de **REPOSICIÓN** contra la Resolución No. 19434 del 29 de Marzo de 2012, mediante la cual declaró fundada la oposición presentada por la sociedad GYNOPHARM, S.A. y denegó la patente de invención a la creación titulada "FORMULACIONES OPIOIDES DE LIBERACIÓN CONTROLADA RESISTENTES A EXTRACCION DE ALCOHOL".

I. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la Resolución No. 19434 del 29 de Marzo de 2012, y se expida un nuevo acto administrativo en el cual se conceda el privilegio de patente a la invención titulada "FORMULACIONES OPIOIDES DE LIBERACIÓN CONTROLADA RESISTENTES A EXTRACCION DE ALCOHOL" a nombre de EURO-CELTIQUE S.A., cuya solicitud se tramita en el expediente No. 07-81.185

II. HECHOS

1. El 9 de Agosto de 2007 presenté en nombre y representación de la sociedad EURO-CELTIQUE S.A. solicitud de registro de patente de invención de la creación denominada "FORMAS DE DOSIS RESISTENTES AL ALCOHOL", para iniciar la Fase Nacional de la Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/000727. A esta solicitud le correspondió el número de radicación 07-81.185.

2. Tras realizarse el examen de forma de la solicitud, y presentarse la totalidad de los documentos requeridos, la Jefe de la División de Nuevas Creaciones expidió el oficio No. 12531 notificado por fijación en lista del 5 de octubre de 2007, mediante el cual realizó observaciones sobre la invención objeto de la solicitud de registro, comunicando que la solicitud no contenía la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, también que se debía presentar un nuevo título que permitiera identificar la materia de la cual se trata la solicitud.

3. Mediante memorial radicado el 14 de noviembre de 2007, di respuesta al oficio aportando el documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante, y modificando el título de esta solicitud de patente a FORMULACIONES OPIOIDES DE LIBERACIÓN CONTROLADA RESISTENTES A EXTRACCIÓN DE ALCOHOL.



4. La solicitud fue publicada en la Gaceta No. 592 del 30 de Mayo de 2008.

5. Estando dentro del término legal, la sociedad GYNOPHAR, S.A., presentó oposición contra de patente de invención de la creación denominada "FORMAS DE DOSIS RESISTENTES AL ALCOHOL", con base en la existencia previa de los siguientes documentos que afectarían la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: EP1348429 publicada el 10 de Octubre de 2003.
- D2: WO03004009 publicada el 16 de enero de 2003.

Argumentando, carencia de altura inventiva y carencia de aplicación industrial.

6. Estando dentro del término dimos respuesta a la oposición el día 12 de Febrero de 2009, demostrando el nivel inventivo de esta solicitud argumentando que:

Ni D1 ni D2 sugieren una formulación para obtener formas de dosificación resistentes al alcohol. Por ello, no es cierto que los documentos citados afecten el nivel inventivo de la presente solicitud.

Así mismo, el D1 describe composiciones farmacéuticas que contienen varios polímeros y copolímeros y un ingrediente activo (preferiblemente un opioide). Por su parte, el D2 describe composiciones farmacéuticas que contienen un acrilato poli (etil acrilato, metil metacrilato) neutro, y un ingrediente activo. Sin embargo, nótese que ni D1 ni D2 divulgan una composición farmacéutica resistente a extracción de alcohol del compuesto activo. Por lo tanto, no hay ningún motivo para que la persona versada en la técnica combine D1 y D2 con el fin de llegar a la presente invención.

Es importante resaltar, además, que ni D1 ni D2 sugieren una formulación para obtener formas de dosificación resistentes a alcohol, y que la persona versada, aún si combina D1 y D2, no llegaría a la presente invención, es decir, a una formulación para obtener formas de dosificación resistentes a alcohol.

El examen de la solicitud PCT establece claramente que el objeto materia de la presente solicitud no solo es nuevo, sino que implica nivel inventivo. Dicho examen tuvo en consideración el estado de la técnica anterior, que en efecto comprende los documentos D1 y D2 que menciona el Oponente.

Y se adjuntó una copia del Reporte Internacional de Búsqueda y de la Opinión Escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional del 7 de agosto de 2006, en donde constan estas opiniones expertas.

7. Tras realizarse el examen de patentabilidad de la solicitud, la Jefe de la División de Nuevas Creaciones expidió el oficio No. 08930 notificado por fijación en lista del 3 de Junio de 2011, mediante el cual realizó observaciones sobre la novedad objeto de la solicitud de registro, y concretamente, cuestionó su novedad.



8. Mediante memorial radicado el 30 de Septiembre de 2011, di respuesta al examen de patentabilidad mencionado, siguiendo precisas instrucciones de mi representada modificando el capítulo reivindicatorio de conformidad con el documento que se adjunto en su momento y específicamente cancelado las Reivindicaciones 63 y 64, 110, 111 y 113, y manifestando:

(..)

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 necesariamente 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.*

7. Mediante Resolución N. 19434 del 29 de marzo de 2012, el Superintendente de Industria y Comercio, resolvió declarar fundada la oposición presentada por la sociedad GYNOPHARM, S.A. y denegó la patente de invención a la creación titulada "FORMULACIONES OPIODES DE LIBERACIÓN CONTROLADA RESISTENTES A EXTRACCION DE ALCOHOL".

III. FUNDAMENTOS DE LA NEGACION.

La superintendencia en la resolución N. 19434 de del 29 de Marzo de 2012, sostiene en el capítulo 6.1 destinado a la Oposición presentada, sostiene que la invención está definida por las características técnicas esenciales de tipo estructural y funcional que aporten, para que la formulación sea resistente a la extracción con alcohol, y estas características son las evaluadas para determinar la patentabilidad de la invención. Tanto el documento D1 como el D2 enseñan características técnicas esenciales que definen la solicitud. *(subrayado fuera del texto original)*

Sin embargo, en el capítulo 6.4. **NOVEDAD**, que el perfil de disolución presentado por la composición es un resultado que se pretende alcanzar de acuerdo al problema objetivo planteado por el solicitante, el cual se refiere a aumentar la resistencia de las formulaciones a la extracción de un fármaco de tipo opiodecon alcohol o por machacado, y esto se observa en las realizaciones preferidas que soportan la descripción (ejemplos 1-24). Esta manera de reclamar



una composición por un resultado a alcanzar es inapropiado, por cuanto incluye todas la posibles soluciones que lleguen al resultado y no solamente la solución propuesta en la presente solicitud, la cual constituye una composición que contiene el fármaco de tipo opioide (hidromorfona, oxicodona, oxicodona, oxicodona/naloxona), una matriz de liberación controlada de etil celulosa sola en combinación con un copolímero de metacrilato y la presencia opcional de un plasticizante que corresponde a aceite de castor hidrogenado así como la presencia opcional de un ligante que corresponde a hidroxipropil celulosa. Por tal motivo, aunque el solicitante considere que esta característica esencial en la deficiencia, no es tomada en cuenta en el análisis de patentabilidad. (subrayado fuera del texto original)

Así las cosas teniendo en cuenta que el perfil de disolución no es una característica técnica esencial de la invención, se reitera que la composición objeto de la solicitud carece de novedad, por cuanto esta contenida en el estado del arte.

IV. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Es preciso tener en cuenta que las características funcionales relacionadas con la resistencia al alcohol, ignoradas por el examinador, no pueden ser consideradas de otra forma que como características esenciales, ya que no es posible definir la invención de otra manera.

ESTADO DE LA TECNICA

En lo que concierne a la interpretación del estado de la técnica,¹ *“las Cámaras han desarrollado algunos principios: (i) Reglas generales de interpretación; (ii) Combinaciones en un documento anterior; (iii) Apreciación de características implícitas; (iv) Apreciación de características intrínsecas; (v) Apreciación de lo equivalente; (vi) Apreciación de dibujos; (vii) Apreciación de ejemplos; (viii) Apreciación de usos anteriores; (ix) Grandes reivindicaciones; (x) Divulgación defectuosa; (xi) Divulgación fortuita; (xii) Posibilidad de puesta en práctica”. En cuanto al principio relativo a las “combinaciones en un documento anterior”, las Cámaras han precisado que “cuando un documento comprendido en el estado de la técnica hace referencia a una ‘manera habitual’ de preparar un producto, estará permitido consultar documentos de referencia tales como manuales, enciclopedias o diccionarios, a fin de determinar lo que el experto en la materia hubiese*



comprendido a la fecha de presentación de la solicitud de patente, o de la prioridad reconocida”²

El estado de la técnica al alcance del experto medio no es el mismo comprendido por “todo lo que haya sido accesible al público” que se examina para establecer la novedad de un invento. En efecto, *“con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica... En este punto conviene advertir que uno es el examen que realiza el técnico medio respecto de la novedad y otro el que se efectúa con respecto al nivel inventivo; si bien en uno y otro se utiliza como parámetro de referencia el ‘estado de la técnica’, en el primero, se coteja la invención con las ‘anterioridades’ existentes dentro de aquella, cada uno (sic) por separado, mientras que en el segundo (nivel inventivo) se exige que el técnico medio que realiza el examen debe partir del conocimiento general que él tiene sobre el estado de la técnica y realizar el cotejo comparativo con su apreciación de conjunto, determinando si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención”* (Proceso 12-IP-98, ya citado).

De igual forma, es preciso tener en cuenta que el documento D1 no sugiere de manera ambigua ni directa utilizar la combinación específica del polímero de etilcelulosa y polimetacrilato, y mucho menos de forma o modo alguno que proporcione resistencia al alcohol.

NOVEDAD.

Es preciso tener en cuenta la posición del Tribunal, que por su parte, ha manifestado que *“el concepto de ‘invención’ a efectos de ser objeto de una concesión de patentes, comprende todos aquellos nuevos productos o procedimientos que, como consecuencia de la actividad creativa del hombre, impliquen un avance tecnológico —y por tanto no se deriven de manera evidente del ‘estado de la técnica’—, y además sean susceptibles de ser producidos o utilizados en cualquier tipo de industria”*.³

² Office européen des brevets, La Jurisprudence des chambres de recours, CD interactivo “Special Edition - Espace Legal”, DG 3 (Recours), 4ª edición, 2001). PROCESO N° 209-IP-2005

³ Proceso 21-IP-2000, publicado en la G.O.A.C. N° 631 de 10 de enero de 2001, caso “DERIVADOS DE BILIS HUMANA”.

Así mismo el Tribunal de Justicia Andina a sostenido, "La novedad no es un requisito que deban cumplir todos y cada uno de los componentes que conforman la invención, pudiendo incluso ser conocidos individualmente la totalidad de tales elementos, si combinados entre ellos dan lugar a un objeto o a un procedimiento desconocido anteriormente. En efecto ninguna invención aparece de la nada; por el contrario, toda innovación requiere aplicar conocimientos y objetos previamente creados o descubiertos por la humanidad, los cuales constituirán la 'materia prima' para desarrollar un nuevo producto o procedimiento"⁴

El Tribunal a manera de orientación ha referido algunos criterios de las Cámaras de Recursos de la Oficina Europea de Patentes (OEP), según los cuales "...la falta de novedad de una invención se configurará si su objeto deriva clara, precisa y directamente del estado de la técnica, y si en éste son conocidas todas las características de aquélla.

Teniendo en cuenta lo anterior, se solicita tener en cuenta nuevamente que D1 no sugiere una formulación, para obtener formas de dosificación resistentes al alcohol. Por ello, no es cierto que el documento citado afecte el nivel inventivo de la presente solicitud.

Así mismo, el D1 describe composiciones farmacéuticas que contienen varios polímeros y copolímeros y un ingrediente activo (preferiblemente un opioide). Es importante resaltar, además, que D1 no sugiere una formulación para obtener formas de dosificación resistentes a alcohol.

El examen de la solicitud PCT establece claramente que el objeto materia de la presente solicitud no solo es nuevo, sino que implica nivel inventivo. Dicho examen tuvo en consideración el estado de la técnica anterior, que en efecto comprende el documentos D1 que menciona la resolución.

Teniendo en cuenta lo anterior, es importante mencionar que la solicitud de la patente en cuestión se trata de una combinación específica de materiales de matriz de liberación controlada, que proporcionan la resistencia contra la extracción de alcohol de los opioides.

No hay duda, que las formas de dosificación que contienen excipientes tales como etil celulosa, son conocidas antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Sin embargo, por ejemplo etil celulosa contiene formulas que no necesaria o automáticamente muestran una resistencia a la extracción de alcohol.

⁴ Ibidem.



Castillo Gran & Asociados

ABOGADOS

Como se puede deducir del Ejemplo comparativo N.1 de la presente solicitud, el producto comercializado "Palladone" contiene etil celulosa como un compuesto de matriz de la formula de dosificación. Sin embargo, como se puede deducir por ejemplo de la tabla en la página 46, de la presente solicitud, el ejemplo comparativo no proporciona ninguna resistencia significativa al alcohol; es obvio, para una persona experta en la técnica a partir de los resultados mostrados en la aplicación que, por otro lado, el uso del polímetro termoplástico escasamente permeable al agua o el polímero hidrofóbico permite la provisión de una formula que se resiste a la extracción de alcohol (la orientación técnica proporcionada en la presente solicitud, con mucha claridad permite a la persona calificada para seleccionar los materiales adecuados, las cantidades y / o diseños para proporcionar formas de dosificación de alcohol resistentes). Se hace referencia a los numerosos ejemplos de la presente solicitud.

NUEVO CAPITULO REIVINDICATORIO.

Mi representada desea que en caso de no ser tenidos en cuenta los argumentos anteriormente expuestos, en subsidio se considere este nuevo capitulo reivindicatorio de conformidad con el documento adjunto.

- Se han cancelado las Reivindicaciones 1 a la 9 y de la 29 a la 37.
-

Nótese que las cancelaciones a las reivindicaciones actualmente en trámite, se limita a sub-reivindicaciones que contienen dos características estructurales adicionales, a saber: Que el material hidrófobo es la etil celulosa, y que una segunda liberación controlada material de matriz está presente, que es un polímero de polimetacrilato

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO DEL RECURSO

El presente recurso se fundamenta en las siguientes disposiciones legales.

- Artículos 34, 49, 50, 51 y 52 del Código Contenciosos Administrativo.
- Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones.
- Demás normas concordantes y complementarias.

V. ANEXOS

- Nuevo Capitulo reivindicatorio.

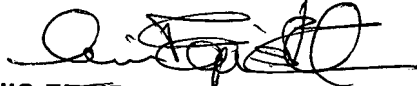


Castillo Grau & Asociados
ABOGADOS

VI. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la carrera 13 No. 37 – 43 piso 12, de Bogotá, D.C.

Atentamente,



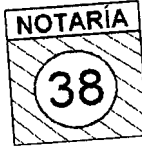
LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON

C.C. 79.397.879 de Btá
TP: 68.995 CSJ



**PRESENTACIÓN PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO,
FIRMA Y HUELLA**

El Notario Treinta y Ocho (38) del Circulo de Bogotá, D.C. da fe que el anterior escrito fué presentado personalmente por:



CASTILLO GIBSON LUIS FELIPE

quien exhibió la: **C.C. 79397879**
y Tarjeta Profesional No. **68995**

y manifestó que la huella que aparecen en el presente documento son las huellas que aparecen en el presente documento.

(Art. 68 De
Art 4 Dec

Bogotá



A2

RODOLFO REY BERMUDEZ
NOTARIO 38 (E) DE BOGOTÁ, D.C.

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 una etilcelulosa,
en donde la etilcelulosa se combina con al menos un segundo material matriz de liberación controlada seleccionado de un polímero polimetacrilato,
en donde el polímero polimetacrilato se encuentra en una cantidad de un 5 % a un 66 % (en peso),
en donde la cantidad de etilcelulosa, es inferior a un 20 % (en peso) de la formulación matriz.
2. Un material hidrofóbico de acuerdo a la Reivindicación 1, **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) o 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) o al menos un 25 % (en peso) de la formulación matriz.
3. Un material hidrofóbico de acuerdo a las Reivindicaciones precedentes, **CARACTERIZADO** porque la sal opioide es clorhidrato de oxicodona o clorhidrato de hidromorfona.
4. 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.
5. 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.
6. Un material hidrofóbico de acuerdo a la Reivindicación 4, **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.
7. Un material hidrofóbico de acuerdo a la Reivindicación 5, **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.

8. Un material hidrofóbico de acuerdo a las Reivindicaciones 4 a 5, **CARACTERIZADO** porque la sal opioide es una mezcla de clorhidrato de oxycodona y clorhidrato de naloxona en una razón de 2: 1.
9. Un material hidrofóbico de acuerdo a las Reivindicaciones 2 a 5, **CARACTERIZADO** porque la formulación matriz no comprende un copolímero neutro insoluble al agua poli (etil acrilato metil acrilato).
10. 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 trimetilamonioetilacrilato.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.

17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Composición farmacéutica de liberación controlada **CARACTERIZADA** porque comprende:
 - una pluralidad de matrices que comprenden 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
 - en donde el material de liberación controlada es etilcelulosa,
 - en donde la etilcelulosa se encuentra en una cantidad de peso de al menos un 60% de las matrices,
 - en donde el material de liberación controlada comprende además un 25% de la matriz o matrices
22. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 21, **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.

23. Composición farmacéutica de acuerdo a las reivindicaciones 21 a 22, **CARACTERIZADA** porque la matriz o matrices no contienen un copolímero neutro insoluble al agua poli (etilacrilato metil metacrilato).
24. Composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 21 a 22, **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.
25. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 24, **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.
26. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 23 o 25, **CARACTERIZADA** porque el ligante es un hidroxialquilcelulosa.
27. Composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 21 a 22, **CARACTERIZADA** porque la Composición farmacéutica comprende además 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.
28. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 27, **CARACTERIZADA** porque el plasticizador 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.
29. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 27 ó 28, **CARACTERIZADA** porque el plasticizador tiene un punto de fusión de al menos 80° C.
30. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 29, **CARACTERIZADA** porque el plasticizador es aceite de castor hidrogenado.
31. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 21, **CARACTERIZADA** porque el material hidrofóbico es un polímero entérico.
32. Composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 21 y 22, **CARACTERIZADA** porque la matriz o matrices se extruyen.
33. Composición farmacéutica de las Reivindicaciones 21 ó 22, **CARACTERZADA** porque la matriz es una granulación comprimida.
34. Composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 21 a 24, **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.
35. Composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 21 a 24, **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.
36. Composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 21 a 33, en

124

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.

37. Composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 21 a 33, **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
38. 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.
39. 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.
40. Composición farmacéutica de acuerdo a las Reivindicaciones 38 ó 39, **CARACTERIZADA** porque comprende una matriz que comprende la sal de analgésico opioide y el material de liberación controlada.
41. Composición farmacéutica de acuerdo a las Reivindicaciones 50 ó 51, **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.

42. Composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo a las Reivindicaciones 40 ó 41, **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.
43. Composición farmacéutica de acuerdo a las Reivindicaciones 40 ó 41, **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.
44. Composición farmacéutica de las Reivindicaciones 40 ó 41, **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.
45. Composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 40 a 44, **CARACTERIZADA** porque el material de liberación controlada es un material hidrofóbico.
46. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 45, **CARACTERIZADA** porque el material hidrofóbico es etilcelulosa.
47. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 46, **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.
48. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 47, **CARACTERIZADA** porque el etilcelulosa se encuentra en una cantidad de peso de al menos un 10%, de al menos un 70%, de al menos un 80% o de al menos un 90% de la matriz o matrices.
49. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 48, **CARACTERIZADA** porque el polimetacrilato se encuentra 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.
50. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 49, **CARACTERIZADA** porque el polímero metacrilato se encuentra en una cantidad de peso de al menos un 10%, de al menos un 30%, de al menos un 35% de la matriz o matrices.
51. 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.

52. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 51, **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.
53. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 52 ó 54, **CARACTERIZADA** porque el ligante de un hidroxialquilcelulosa.
54. 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.
55. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 54, **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.
56. Composición farmacéutica de las Reivindicaciones 53 ó 55, **CARACTERIZADA** porque el plasticizador tiene un punto de fusión de al menos 80° C.
57. Composición farmacéutica de las Reivindicaciones 53 ó 55, **CARACTERIZADA** porque (archivo truncado).
58. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 57 **CARACTERIZADA** porque el material hidrofóbico es un polímero enterico.
59. Composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 50 a 56 **CARACTERIZADA** porque la matriz a las matrices son extruidas.
60. Composición farmacéutica de acuerdo a las Reivindicaciones 50 a 56, **CARACTERIZADA** porque la matriz es una granulación comprimida.
61. Composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 50 a 56, **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 I (cesta) a 100 rpm a 37 °C es inferior a alrededor de 1.5: 1 a inferior a alrededor de 1: 1.
62. Composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 21 a 53, **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.

63. Composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 21 a 53, **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.
64. 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 un 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.
65. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 64 **CARACTERIZADA** porque comprende una pluralidad de matrices extruidas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de hidromorfona farmacéuticamente aceptable dispersa en alquilcelulosa.
66. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 65 **CARACTERIZADA** porque comprende una pluralidad de matrices extruidas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de hidromorfona farmacéuticamente.
67. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 66 **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.
68. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 66 **CARACTERIZADA** porque comprende una pluralidad de matrices extruidas consistentes esencialmente de una sal de hidromorfona farmacéuticamente aceptable dispersa en alquilcelulosa.
69. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 66 **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.

- 18
70. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 66 **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.
 71. Composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 21 a 64, **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.
 72. 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 un 15%, menos de un 10% de sal opioide, preferentemente menos de un 7,5% sal opioide, más preferentemente menos de un 5% sal opioide.
 73. 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 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.
 74. 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 agitación 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.
 75. 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 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
 76. 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 agitación 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.
 77. 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.
 78. 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.

79. 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 agitación 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.
80. 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.
81. 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.
82. Método de acuerdo a la Reivindicación 81, **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.