

Señores

Superintendencia de Industria y Comercio

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

Ref: Expediente No. 13-001795

Solicitud PCT No. PCT/GB2011/051057

**Solicitud de registro de patente de invención denominada
“SISTEMA DE SUMINISTRO DE BUPRENORFINA DE
LIBERACIÓN SOSTENIDA”**

Solicitante: IDIVIOR UK LIMITED.

Luz Helena Adarve, identificada como aparece al pie de mi firma, y obrando en mi condición de apoderada de **IDIVIOR UK LIMITED**, solicitante de la patente en referencia, a continuación doy respuesta al Oficio **No. 2398** que fue notificado el 20 de febrero de 2017.

1. Respecto al Oficio No. 2398

El Oficio No. 2398 dirige la notificación a “**RB PHARMACEUTICALS LIMITED**” pero el solicitante es actualmente “**IDIVIOR UK LIMITED**”, por lo que solicitamos que se hagan las correcciones necesarias.

2. Respecto a la patentabilidad de la solicitud (Art 15 D 486 literales (a) – (f))

En el numeral 4 del oficio No. **2398**, se presentan las siguientes objeciones a la patentabilidad de las reivindicaciones:

El objeto de las reivindicaciones 7 y 8 no es patentable de acuerdo con el Art citado, porque se refiere a “Una composición caracterizado [sic] por la liberación sostenida de buprenorfina para el tratamiento de la dependencia de opiáceos o del dolor (...)”, lo cual es, claramente, un método de tratamiento que está exceptuado de patentabilidad, de acuerdo con la legislación vigente.

Con el objetivo de superar esta objeción se eliminó el siguiente fragmentos “caracterizado por la liberación sostenida de buprenorfina para el tratamiento de la dependencia de opiáceos o del dolor” de la reivindicación 7, de forma que la nueva reivindicación 7 no hace referencia a un método de tratamiento, y la reivindicación 8 fue eliminada.

3. Respecto a las Objeciones a la Claridad y Concisión de las reivindicaciones (Art. 30 D486 y Art 22 PCT).

En el numeral 5 del oficio No. **2398**, se presentan las siguientes objeciones a la claridad de las reivindicaciones:

- *Las reivindicaciones 2 – 6 no son claras porque, siendo dependientes de la reivindicación 1 que consiste en una composición, se refieren a un compuesto. Se sugiere hacer la aclaración del caso.*
- *De la misma manera, las reivindicaciones 9 – 17 no son claras porque, siendo dependientes de la reivindicación 7 que consiste en una composición, se refieren a un compuesto. Se sugiere hacer la aclaración del caso.*
- *La reivindicación 17 no es clara porque se refiere a “(...) volumen desde 0,10 mi hasta 2.0 mi (...)”, las cuales no son unidades conocidas en el campo técnico. Se sugiere hacer la aclaración.*
- *Las reivindicaciones 7 y 8 no son concisas porque se refieren a un mismo tipo de composición y repiten materia, diferenciándose tan sólo en la forma de la buprenorfina. No es necesario hacer reivindicaciones independientes de productos que tienen la mayor parte de características técnicas en común. Se sugiere hacer la aclaración respectiva.*
- *La reivindicación 1 no está sustentada en la descripción porque menciona que “(...) el polímero tiene un peso promedio de 5.000 a 4.000 Daltons (...)”, rango que no se menciona en la descripción. Se sugiere hacer la aclaración del caso.*

Con el fin de superar las objeciones presentadas respecto a la claridad y concisión de las reivindicaciones, **es deseo del solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 16 reivindicaciones**, que encuentran su debido sustento en las reivindicaciones y la descripción originalmente presentadas, sin que ello conlleve ampliación de la invención.

A continuación se explicará cómo este nuevo capítulo reivindicatorio busca superar cada una de las objeciones de claridad expuestas previamente:

- Los fragmentos “*el compuesto*” fueron remplazado por “*la composición*”.
- Las unidades de la reivindicación 17 han sido corregidas.
- Sobre la concisión de las reivindicaciones 7 y 8, se indica que se eliminó la reivindicación 8 de forma que ahora la reivindicación 7 es concisa.
- El número “4.000” de la reivindicación 1 fue reemplazado por el número “40.000” de forma que ahora la reivindicación 1 es consistente con la descripción.

4. Respecto a la Determinación del Estado de la Técnica y al Examen de Patentabilidad

En los numerales 5 y 6 del oficio citado, ese Despacho concluye que las reivindicaciones de la presente solicitud de patente carecen de nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos **WO 2009/091737 (D1)** y **WO 2004/043432 (D2)**.

4.1.Novedad

El nuevo capítulo reivindicatorio ahora presentado es novedoso de acuerdo con el análisis de patentabilidad presentado en el del oficio No. **2398** porque, de acuerdo a dicho análisis, ninguna de las anterioridades divulga completamente la materia reclamada en la solicitud, teniendo en cuenta que las reivindicaciones del nuevo capítulo reivindicatorio que ahora se presenta mantienen al menos las mismas características que fueron estudiadas en dicho oficio.

4.2. Nivel Inventivo

Aunque el Examinador haya citado los documentos **WO 2009/091737 (D1)** y **WO 2004/043432 (D2)** para objetar la altura inventiva de la presente invención, es posible afirmar que éstos no enseñan las características esenciales de la invención, como será demostrado posteriormente.

Los documentos D1 ni D2 no definen particularmente la característica de *“8% en peso a 22% en peso de buprenorfina en forma de base libre neutral”*.

Aunque el documento D1 sugiere una proporción entre 0,1% y 30% de un agente activo (D1, Párrafo 29) donde el agente activo puede ser uno de un compuesto orgánico simple, un péptido, una proteína, ADN, material de ARN, Ciprofloxacino, quinolona, ivermectina, haloperido, diazepam, risperidona, olanzapina, naltrexona, fentanilo, buprenorfina, butorfano, loperamida, fenoxipropilenglicol, ciprofloxacina, quinolona, cisplatino, carboplatino, anastrozolo, fulvestrante, exemestano, estradiol, testosterona, misoprostol, hormona folículo estimulante, Nafarelina, busirelina, histrelina, deslorelina, Seuproina, goserelina, triptorelina, ganirelix, abarelix, cetorelix, teverelixa, octreotida, lanreotida, hormona de crecimiento humano, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, interleucina, calcitonina, péptidos liberadores de hormonas de crecimiento, Péptidos de glucagón, factor estimulante de colonias de granulocitos, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento similar a insulina, factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento fibroblástico, proteína morfogénica ósea y eritropoyetina (D1, Párrafos 30 y 31) dicho documento no divulga específicamente *“8% en peso a 22% en peso de buprenorfina en forma de base libre neutral”*.

Nótese que la proporción entre 0,1% y 30% de la que habla el documento D1 se refiere indistintamente a más de 50 agentes activos diferentes entre los cuales se encuentra la buprenorfina.

Por su parte el documento D2 sugiere una proporción entre 5% y 30% de un agente benéfico (D2, Párrafo 166) donde el agente puede ser uno de Bupivacaína, buprenorfina, edisilato de proclorperzina, sulfato ferroso, ácido aminocaproico, clorhidrato de mecamilamina, hidrocloreto de procainamida, sulfato de anfetamina,

clorhidrato de metanfetamina, clorhidrato de benzamfetamina, sulfato de isoproterenol, clorhidrato de fenmetrazina, cloruro de betanecol, cloruro de metacolina, hidroccloruro de pilocarpina, sulfato de atropina, bromuro de escopolamina, Cloruro de fenofenina, clorhidrato de cefalexina, difenidol, clorhidrato de meclizina, maleato de proclorperazina, fenoxibenzamina, maleato de tietylperzina, anisindona, tetranitrato de difenadiona eritritilo, digoxina, isoflurofato, acetazolamida, metazolamida, bendroflumetiazida, cloropromaida, tolazamida, Acetato de clormadinona, fenaglicodol, alopurinol, aspirina de aluminio, metotrexato, acetilsulfisoxazol, eritromicina, hidrocortisona, acetato de hidrocorticosterona, acetato de cortisona, dexametasona Y sus derivados tales como betametasona, triamcinolona, metiltestosterona, testosterona, 17-S-estradiol, etinilestradiol, etinilestradiol 3-metil éter, prednisolona, acetato de 17a-hidroxiprogesterona, 19-nor-progesterona, norgestrel, noretindrona, noretisterona, Progesterona, noresterona, noretinodrel, aspirina, indometacina, naproxeno, fenoprofeno, sulindac, indoprofeno, nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, propranolol, timolol, atenolol, alprenolol, cimetidina, clonidina, imipramina, levodopa, clorpromazina, metildopa, dihidroxifenilalanina, teofilina, gluconato de calcio, Ketoprofeno, ibuprofeno, cefalexina, eritromicina, haloperidol, zomepirac, lactato ferroso, vincamina, diazepam, fenoxibenzamina, diltiazem, milrinona, mandol, quanbenz, hidrocclorotiazida, ranitidina, flurbiprofeno, fenufen, fluprofeno, tolmetina, alclofenac, mefenamic, flufenamic, difuinal, nimodipina, Nitrendipina, nisoldipina, nicardipina, felodipina, lidoflacina, tiapamilo, galopamilo, Amlodipina, mioflazina, lisinolpril, enalapril, enalaprilato, captopril, ramipril, famotidina, nizatidina, sucralfato, etintidina, tetratolol, minoxidil, clordiazepóxido, diazepam, amitriptilina, imipramina, paliperidona, resperidona, octreótido, alendronato, a-4, receptor P-7 Antagonista leukosita e infliximab (D2, Párrafo 145) pero no divulga específicamente “8% en peso a 22% en peso de buprenorfina en forma de base libre neutral”..

Nótese que la proporción entre 5% a 30% de la que habla el documento D2 se refiere indistintamente a más de 120 agentes diferentes entre los cuales se encuentra la buprenorfina.

Tampoco, ninguno de los documentos D1 o D2 menciona que la buprenorfina se encuentra en forma de base libre neutral.

A diferencia de los documentos D1 y D2, la solicitud reclama específicamente una proporción de 8% en peso a 22% en peso específicamente de buprenorfina donde dicha proporción es mucho más específica que las proporciones divulgadas en los

documentos D1 y D2, y el agente de buprenorfina que reclama la solicitud es mucho más específico que las basta variedad de alternativas que presentan dichas anterioridades.

La característica de “8% en peso a 22% en peso de buprenorfina en forma de base libre neutral” se reclama porque dicho rango específico con dicho agente específico tiene la ventajas técnicas de reducir el volumen de inyección permitiendo una administración subcutánea, permitir una liberación sostenida por un periodo prolongado y de reducir la explosión de liberación inicial (ráfaga de liberación inicial) como se explica a continuación.

Las composiciones de acuerdo al capítulo reivindicatorio actual se refieren a una composición inyectable fluida específica que comprende entre 8% en peso y 20% en peso de buprenorfina, un copolímero de poli (lactida-co-glicolida), y un líquido orgánico. La descripción y los ejemplos, tal como se han presentado en la solicitud, establecen que las composiciones que se reclaman en la solicitud pueden ser utilizadas para una administración sostenida de buprenorfina. Dicha composición permite utilizar un volumen de inyección relativamente pequeño y permite la administración subcutánea. Después de la inyección de la composición, se forma un implante sólido in vivo que libera la buprenorfina durante un periodo de tiempo prolongado, donde el implante proporciona una cinética de liberación favorable proporcionando no sólo la liberación sostenida del fármaco, sino también minimizando la explosión de liberación inicial (ráfaga de liberación inicial) después de la inyección de la composición (véase la página 18, líneas 3 a 14, y la página 20, líneas 20 a 27 de la Descripción).

Los ejemplos en la solicitud tal como se han presentado ilustran la liberación de buprenorfina in vivo. Por ejemplo, las figuras 1 y 2, ambas, muestran que las composiciones que se reclaman tienen una explosión inicial mínima y proporcionaban una liberación prolongada de buprenorfina durante los periodos de estudio.

Para evidenciar dichas ventajas técnicas, en la Tabla 1 se presentan los resultados de estudios experimentales con formulaciones de buprenorfina descritos en la solicitud, que amablemente pedimos se tengan en consideración para determinar la patentabilidad de la solicitud.

Los resultados que se muestran en la Tabla 1 corresponden a formulaciones preparadas siguiendo los procedimientos de la presente solicitud correspondiente a los “Procedimientos de Prueba” descritos en las páginas 46 a 48 de la Descripción (correspondiente también a los “Procedimientos de Prueba” de las páginas 48 a 50 de la publicación internacional WO 2011/154724). Usando dichas formulaciones, se llevaron a cabo experimentos de explosión de liberación de 24 horas *in vivo* siguiendo los procedimientos de la presente solicitud descritos en la página 49 líneas 30 a 36 y página 40 líneas 1 a 14 (correspondiente también a lo descrito en la página 51, líneas 7 a 26 de la publicación internacional WO 2011/154724).

TABLA 1

Buprenorfina (% en peso)	50:50 PLGH (% en peso)	NMP (% en peso)	Explosión de liberación de 24 Horas
0.67 %	39.7 %	59.6 %	17.4%
5 %	38.0 %	57.0 %	14.4%
8 %	36.8 %	55.2 %	12.4%
22 %	31.2 %	46.8 %	2.8%
30 %	28.0 %	42.0 %	8.9%

Los datos de la Tabla 1 muestran que las composiciones de acuerdo con las reivindicaciones, las cuales contienen de 8% a 30% en peso de buprenorfina, mostraron una explosión inicial más baja en comparación con los dos Ejemplos Comparativos. En particular, las composiciones de la invención mostraron una explosión inicial significativamente menor comparada con el Ejemplo Comparativo 1 que contenía buprenorfina al 0,67% en peso. Es inesperado que composiciones que contienen cantidades más altas de buprenorfina darían como resultado una explosión inicial más baja en comparación con composiciones con una carga menor de fármaco. Una persona del oficioesperaría que una carga de fármaco más alta diera lugar a una explosión inicial más alta, mientras que los datos en la Tabla 1 muestra que ocurre lo contrario, una concentración alta de fármaco disminuye la explosión inicial. Las ventajas inesperadas de las composiciones de acuerdo con las presentes reivindicaciones no se habrían podido predecir basándose en la técnica anterior citada en los documento D1 o D2.

La diferencia entre la velocidad de explosión para la formulación que contiene 0,67% en peso de buprenorfina y la formulación que contiene 5% en peso de buprenorfina no es estadísticamente significativa ($p = 0,109$).

La diferencia entre la velocidad de explosión para la formulación que contiene 0,67% en peso de buprenorfina y 8% en peso de buprenorfina es estadísticamente significativa ($p = 0,015$).

La diferencia entre la velocidad de explosión para la formulación que contiene 5% en peso de buprenorfina y 8% en peso de buprenorfina es estadísticamente significativa ($p = 0,048$).

En vista de lo anterior, los solicitantes sostienen que las presentes reivindicaciones muestran resultados inesperadamente superiores cuando se comparan con las enseñanzas de los documentos D1 y D2, de tal manera que las reivindicaciones de la solicitud no son evidentes con respecto a las referencias citadas.

Nótese que la invención de la solicitud se refiere a una invención de selección.

Sobre las invenciones de selección el "INSTRUCTIVO EXAMEN DE FORMA Y FONDO DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELOS DE UTILIDAD", Versión 1, establece lo siguiente:

- *"La invención de selección es una Patente que reivindica un solo elemento, ó un grupo pequeño de elementos, que pertenece a un grupo extenso de elementos ya conocido"*
- *"Una selección, por ejemplo la selección de un subgrupo de productos, que **se considera nueva, tiene Nivel Inventivo** si todos los productos del subgrupo presentan un efecto o actividad técnica no descrita en el Estado de la Técnica y, además, es inesperada"*
- *"lo general del estado de la técnica no anula la novedad de lo particular que se reivindica, y lo particular del estado de la técnica anula la novedad de lo general que se reivindica" (Sección 2.12.3.2)*

Nótese que la invención de la solicitud corresponde a una invención de selección porque reclama un rango de proporción más reducidos de un agente, Buprenorfina,

contenido en un rango más amplio de un grupo mucho más extenso de agentes divulgados por los documentos D1 o D2.

De acuerdo con dicho instructivo la invención de la solicitud es nueva e inventiva porque la composición que se reclama presenta un efecto técnico no descrito en dichos documentos D1 o D2, y adicionalmente dicho efecto técnicos es inesperado como se indicó anteriormente y como se explica a continuación.

El documento D1 se aleja de los efectos técnicos que obtiene la invención de la solicitud. El párrafo [0029] del documento D1 enseña que las formulaciones que contienen polímeros hidrófilos, tales como ácido poliláctico, y disolventes hidrófilos, tales como N-metil-2-pirrolidona, liberan el agente activo en 1 a 3 días y que las formulaciones que contienen polímeros hidrófobos, tales como policaprolactona, y otros disolventes lipófilos, tales como triacetina, liberan el agente activo durante 7 a 90 días.

Por lo tanto, partiendo del documento D1, una persona del oficio frente al problema de proporcionar una composición de buprenorfina de liberación sostenida seleccionaría un polímero hidrófobo y un disolvente lipófilo, porque el documento D1 indica que esto es necesario para proporcionar una liberación prolongada del agente activo.

Contrariamente a las enseñanzas del documento D1, los inventores de la solicitud han descubierto sorprendentemente que una formulación que contiene un polímero hidrófilo (por ejemplo, poli(láctida-co-glicolida)) y un disolvente hidrófilo (por ejemplo N-metil-2-pirrolidona) libera buprenorfina por más de 40 días. Esto es inesperado ya que el documento D1 enseña que dicha formulación libera el agente activo en un plazo máximo de 3 días.

Además, la buprenorfina es sólo uno de los muchos agentes activos diferentes descritos en D1. Cuando el documento D1 menciona particularmente buprenorfina, indica que el fármaco debe estar presente a baja concentración. Más específicamente en el párrafo [0030] del documento D1 se indica que la buprenorfina debería estar presente a una concentración de "*aproximadamente 0,1-4% o preferiblemente aproximadamente 1,0% en peso*". Además, en el Ejemplo 8 del documento D1 la composición contiene sólo 1% en peso de buprenorfina. Por lo tanto, D1 no solo enseña a la persona del oficio a utilizar un polímero diferente de las presentes reivindicaciones para dar una liberación prolongada del agente, sino

también sugiere que si se usa buprenorfina la concentración de buprenorfina debe estar en el intervalo de 0,1% a 4% y preferiblemente a la 1%. En contraste, las composiciones actualmente reivindicadas contienen de 8% en peso a 22% en peso de buprenorfina.

Nada en el documento D1 conduciría a una persona del oficio a la composición específica de acuerdo con las reivindicaciones presentes o que esto proporcionaría una liberación sostenida de buprenorfina con un perfil de liberación favorable, incluyendo una explosión inicial baja. Por lo tanto, las reivindicaciones del nuevo capítulo reivindicatorio deben considerarse inventivas sobre el documento D1.

Por su parte el documento D2 enseña formulaciones que contienen disolventes inmiscibles en agua, donde el disolvente inmiscible en agua forma un gel en conjunto con el polímero. Por el contrario, las formulaciones reivindicadas en la presente invención contienen disolventes miscibles en agua, de manera que el disolvente miscible en agua se dispersa en un medio acuoso (por ejemplo después de la inyección en un paciente) y el polímero forma un implante sólido.

Las composiciones según las presentes reivindicaciones están en completo contraste con las composiciones descritas en el documento D2. De hecho, el documento D2 indica claramente que el uso de disolventes solubles en agua es problemático y proporciona depósitos que liberan el agente activo demasiado rápido y son propensos a una explosión inicial elevada. Esto queda claro de los párrafos [0007] a [0009] del documento D2 que dicen lo siguiente:

"[0007] Las composiciones poliméricas previamente descritas para implantes inyectables han utilizado disolventes / plastificantes que son muy o relativamente solubles en fluidos corporales acuosos para promover la solidificación rápida del polímero en el sitio del implante y promover la difusión del fármaco desde el implante. La migración rápida de agua a tales implantes poliméricos utilizando disolventes poliméricos solubles en agua cuando los implantes se colocan en el cuerpo y se exponen a fluidos corporales acuosos presenta un serio problema. La rápida absorción de agua a menudo produce implantes que tienen estructuras de poro que no son homogéneas en tamaño y forma. Típicamente, los poros superficiales adoptan una estructura de poro similar a un dedo que se extiende tanto como un tercio de milímetro, o más, desde la superficie del implante dentro del implante, y tales poros

en forma de dedo están abiertos en la superficie del implante al entorno de uso. Los poros internos tienden a ser más pequeños y menos accesibles a los fluidos presentes en el entorno de uso. La característica de absorción rápida de agua da lugar a menudo a una liberación descontrolada de agente beneficioso que se manifiesta por una liberación inicial y rápida de agente beneficioso de la composición polimérica, que corresponde a una "explosión" de agente beneficioso que se libera del implante. La explosión a menudo resulta en una porción sustancial del agente beneficioso, si no todo, que se libera en un tiempo muy corto, por ejemplo en horas o de 1 a 2 días. Tal efecto puede ser inaceptable, particularmente en aquellas circunstancias en las que se desea un suministro controlado, por ejemplo en la administración del agente beneficioso de una manera controlada durante un periodo de tiempo mayor o igual a un mes o hasta un año, o cuando existe una ventana terapéutica estrecha y la liberación excesiva de agente beneficioso puede dar lugar a consecuencias adversas para el sujeto, o cuando es necesario imitar el perfil diario natural de agentes beneficiosos, tales como hormonas y similares, en el cuerpo del sujeto que se está tratando.

[0008] Por consiguiente, cuando se implantan tales dispositivos, los poros similares a los dedos permiten una absorción muy rápida de fluidos corporales acuosos en el interior del implante con la consecuente disolución inmediata y rápida de cantidades significativas de agente beneficioso y la difusión sin obstáculos del agente beneficioso en el ambiente de uso, produciendo el efecto de explosión discutido anteriormente" (Énfasis fuera de texto)

El documento D2 claramente enseña que el uso de disolventes solubles en agua es problemático cuando se usa en composiciones de formación de depósito in situ, por lo que la persona del oficio, basándose en dicho documento D2, no seleccionaría un disolvente miscible con agua, tal como NMP, con la expectativa de proporcionar un depósito con un perfil de liberación favorable. En particular, una persona del oficio ante el problema de encontrar un depósito que proporcione una liberación sostenida de buprenorfina que minimice la explosión inicial después de la inyección de la composición, no seleccionaría un disolvente miscible en agua, porque el documento D2 deja muy claro que esto daría lugar a una explosión de liberación muy alta.

Como se argumentó anteriormente en relación a lo divulgado en el documento D1, los datos de la Tabla 1 y los Ejemplos muestran claramente que las composiciones de acuerdo con las reivindicaciones de la solicitud proporcionan una liberación sostenida donde la presencia de 8% en peso a 22% en peso de buprenorfina reduce la explosión inicial in vivo de la composición después de su administración. Estos sorprendentes efectos no podrían haber sido predichos a partir del documento D2.

Por lo tanto, las presentes reivindicaciones son inventivas sobre dicho documento D2.

5. Conclusión

Las modificaciones realizadas a las reivindicaciones de la presente solicitud de patente permiten superar completamente las objeciones realizadas a la claridad de las reivindicaciones, por lo cual, la presente solicitud cumple a cabalidad las exigencias establecidas por el artículo 30 de la Decisión 486 y el artículo 22 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT, según los requerimientos del Examinador.

De otra parte, los argumentos expuestos en el numeral 4 del presente escrito, ponen de manifiesto de una manera clara y contundente, que lo revelado en las nuevas reivindicaciones de la presente solicitud, resulta completamente NOVEDOSO E INVENTIVO sobre las enseñanzas del estado del arte más cercano representado por los documentos D1 y D2, toda vez que nada dentro de dichos documentos revela en forma directa o al menos llega a sugerir las particularidades de la invención de la solicitud.

En consecuencia, me permito solicitar a ese Despacho, proceder con la revisión de las modificaciones y de los argumentos aquí presentados, para conceder el privilegio de patente solicitado para la materia objeto de las 16 reivindicaciones ahora presentadas en el capítulo reivindicatorio modificado, y que de subsistir alguna duda o inquietud respecto a la patentabilidad de la presente invención, a pesar de las modificaciones y argumentos técnicos ahora presentados, sin apartarse del espíritu inventivo originalmente revelado en la solicitud internacional, se le brinde la oportunidad al solicitante de aclararla o de limitar aún más la invención, mediante la emisión de un segundo examen de fondo, teniendo en cuenta

el nuevo capítulo reivindicatorio que se somete a revisión, antes de que se emita una decisión definitiva por parte de ese Despacho, de conformidad con lo dispuesto en 1.2.2.5.1 del artículo primero de la Resolución 54093 de 2012.

6. Anexos

- Capítulo reivindicatorio modificado, en donde se han llevado a cabo las modificaciones mencionadas anteriormente.

Petición

Solicito al Despacho que proceda a emitir un segundo examen de fondo sobre el nuevo capítulo reivindicatorio, en el evento en que el Examinador considere que pese a las modificaciones presentadas, aún persisten las objeciones planteadas.

Atentamente,



LUZ HELENA ADARVE GÓMEZ.

C.C 41.575.435 de Bogotá.

T.P. 14.884 C.S.J.

FJG

P-678

REIVINDICACIONES (Con marcas de corrección)

1. Una composición inyectable y fluida que comprende:
 - (i) 8% en peso a 22% en peso de buprenorfina en forma de base libre neutral.
 - (ii) 25% en peso hasta el 50% en peso poli(DL-lactida-co-glicolida) polímero termoplástico biodegradable; donde el polímero tiene un peso promedio de 5.000 a 40.000 Daltons; y
 - (iii) desde el 30% en peso hasta el 70% de N-metil-2-pirrolidona
2. La ~~El~~ composición ~~compuesto~~ de la reivindicación 1, donde la composición se transforma in situ en un implante sólido por el contacto con agua o el fluido corporal.
3. La ~~composición~~ ~~El~~ ~~compuesto~~ de la reivindicación 1, donde el polímero es termoplástico biodegradable poli(DL-lactida-co-glicolida) 50/50.
4. La ~~composición~~ ~~El~~ ~~compuesto~~ de la reivindicación 1, donde el polímero tiene un peso molecular promedio de entre 9.000 y 20.000 Daltons.
5. La ~~composición~~ ~~El~~ ~~compuesto~~ de la reivindicación 1, donde el polímero tiene un grupo carboxilo terminal.
6. La ~~composición~~ ~~El~~ ~~compuesto~~ de la reivindicación 1, donde la relación en peso de la buprenorfina, al polímero está entre 0,01:1 y 2:1.
7. Una composición ~~caracterizado por la liberación sostenida de buprenorfina para el tratamiento de la dependencia de opiáceos o del dolor~~ que comprende:
 - (a) 15% en peso a 70% en peso de un copolímero poli(lactida-co-glicolida) PLG;
 - (b) 10% en peso a 90% en peso de un líquido orgánico aprótico polar biocompatible que comprende N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, N, N dimetilformamida, sulfoxido de dimetilo, carbonato de propileno, caprolactama, triacetina, PEG o cualquier combinacion de los mismos, que es completamente soluble en medio acuoso o fluido corporal; y,
 - (c) 58% en peso a 2522% en peso de buprenorfina en forma de base libre neutral o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.
8. ~~Una composición caracterizado por la liberación sostenida de buprenorfina para el tratamiento de la dependencia de opiáceos o del dolor~~ que comprende:
 - (a) 15% en peso a 70% en peso de un copolímero PLG;
 - (b) 10% en peso a 90% en peso de un líquido orgánico aprótico polar biocompatible que comprende N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, N, N dimetilformamida, sulfoxido de dimetilo, carbonato de propileno, caprolactama, triacetina, PEG o cualquier combinacion de los mismos, que es completamente soluble en medio acuoso o fluido corporal; y,

~~(c) 5% en peso a 25% en peso de buprenorfina en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.~~

~~9.8. La composiciónEl compuesto de la reivindicación 7u8, que comprende 8% en peso a 22% en peso de buprenorfina en forma de base libre neutral.~~

~~10.9. La composiciónEl compuesto de la reivindicación 97, en donde la composición se transforma in situ en un implante sólido.~~

~~11.10. La composiciónEl compuesto de la reivindicación 107, donde el copolímero poli(lactida-co-glicolida) PLG es un 50/50, 55/45, 60/40, 65/35, 70/30, 75/25, 80/20, 85/15, 90/10 o 95/5 poli(DL-lactida-co-glicolida) que tiene un grupo carboxilo terminal, o es una poli(DL-lactida-co-glicolida) 50/50, 55/45, 60/40, 65/35, 70/30, 75/25, 80/20, 85/15, 90/10 o 95/5 sin un grupo carboxilo terminal.~~

~~12.11. La composiciónEl compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 9-7 a 1110, donde el copolímero poli(lactida-co-glicolida) PLG esta~~está~~ presente desde el 25% en peso hasta el 50% en peso del compuesto.~~

~~13.12. La composiciónEl compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 9-7 a 11, donde el copolímero poli(lactida-co-glicolida) PLG tiene un peso molecular promedio de 5.000 Daltons hasta 40.000 Daltons, o 10.000 Daltons hasta 20.000 Daltons de la composición~~l~~-compuesto.~~

~~14.13. La composiciónEl compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 1312, donde el líquido aprótico polar biocompatible es N-metil-2-pirrolidona.~~

~~15.14. La composiciónEl compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 1413, donde el líquido aprótico polar biocompatible está presente desde el 30% en peso hasta el 70% en peso de la composición~~l~~-compuesto.~~

~~16.15. La composiciónEl compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 1514, donde la relación en peso de la buprenorfina, al copolímero poli(lactida-co-glicolida) PLG está entre 0,01:1 y 2:1.~~

~~17.16. La composiciónEl compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 1615, que tiene un volumen desde 0,10 mL hasta 2.0 mL, de preferencia desde 0.20 mL hasta 1,0 mL.~~

REIVINDICACIONES

1. Una composición inyectable y fluida que comprende:
 - (iv) 8% en peso a 22% en peso de buprenorfina en forma de base libre neutral.
 - (v) 25% en peso hasta el 50% en peso poli(DL-lactida-co-glicolida) polímero termoplástico biodegradable; donde el polímero tiene un peso promedio de 5.000 a 40.000 Daltons; y
 - (vi) desde el 30% en peso hasta el 70% de N-metil-2-pirrolidona
2. La composición de la reivindicación 1, donde la composición se transforma in situ en un implante sólido por el contacto con agua o el fluido corporal.
3. La composición de la reivindicación 1, donde el polímero es termoplástico biodegradable poli(DLlactida- co-glicolida) 50/50.
4. La composición de la reivindicación 1, donde el polímero tiene un peso molecular promedio de entre 9.000 y 20.000 Daltons.
5. La composición de la reivindicación 1, donde el polímero tiene un grupo carboxilo terminal.
6. La composición de la reivindicación 1, donde la relación en peso de la buprenorfina, al polímero está entre 0,01:1 y 2:1.
7. Una composición que comprende:
 - (a) 15% en peso a 70% en peso de un copolimero poli(lactida-co-glicolida);
 - (b) 10% en peso a 70% en peso de un líquido orgánico aprótico polar biocompatible que comprende N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, N, N dimetilformamida, sulfoxido de dimetilo, carbonato de propileno, caprolactama, triacetina, PEG o cualquier combinación de los mismos, que es completamente soluble en medio acuoso o fluido corporal; y,
 - (c) 8% en peso a 22% en peso de buprenorfina en forma de base libre neutral o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.
8. La composición de la reivindicación 7, que comprende buprenorfina en forma de base libre neutral.
9. La composición de la reivindicación 7, en donde la composición se transforma in situ en un implante sólido.

10. La composición de la reivindicación 7, donde el copolímero poli(lactida-co-glicolida) es un 50/50, 55/45, 60/40, 65/35, 70/30, 75/25, 80/20, 85/15, 90/10 o 95/5 poli(DL-lactida-co-glicolida) que tiene un grupo carboxilo terminal, o es una poli(DL-lactida-co-glicolida) 50/50, 55/45, 60/40, 65/35, 70/30, 75/25, 80/20, 85/15, 90/10 o 95/5 sin un grupo carboxilo terminal.

11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, donde el copolímero poli(lactida-co-glicolida) está presente desde el 25% en peso hasta el 50% en peso del compuesto.

12. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, donde el copolímero poli(lactida-co-glicolida) tiene un peso molecular promedio de 5.000 Daltons hasta 40.000 Daltons, o 10.000 Daltons hasta 20.000 Daltons de la composición.

13. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, donde el líquido aprótico polar biocompatible es N-metil-2-pirrolidona.

14. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13, donde el líquido aprótico polar biocompatible está presente desde el 30% en peso hasta el 70% en peso de la composición.

15. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14, donde la relación en peso de la buprenorfina, al copolímero poli(lactida-co-glicolida) está entre 0,01:1 y 2:1.

16. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 15, que tiene un volumen desde 0,10 mL hasta 2.0 mL, de preferencia desde 0.20 mL hasta 1,0 mL.