

P-11529

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **16-081.065**

Solicitud de patente a nombre de **ADARE PHARMACEUTICALS, INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 3, obrando como apoderada de la sociedad **ADARE PHARMACEUTICALS, INC.**, domiciliada en Lawrenceville, Nueva Jersey, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **711** notificado por comunicación electrónica el 22 de enero de 2018 y relacionado con concepto técnico de fondo, me permito manifestar:

1. Modificaciones al capítulo reivindicatorio

En primer lugar, con fundamento en la facultad que confiere el Artículo 34 de la Decisión 486/00 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, me permito presentar junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 38 reivindicaciones y reemplaza completamente al anteriormente presentado, en el cual se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1. Las reivindicaciones 2, 3 y 8 anteriormente presentadas fueron eliminadas.
- 1.2. La reivindicación 1 fue restringida usando la lista de corticosteroides de la reivindicación 8 anteriormente presentada.
- 1.3. La redacción de la reivindicación 1 fue modificada para brindarle una mayor claridad a la materia reclamada.
- 1.4. La numeración y dependencias de las reivindicaciones restantes fueron corregidas de acuerdo con lo anterior.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, y se realizaron con el ánimo

de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito comentar que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con menos cláusulas que el anteriormente presentado.

2. Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio

Ahora bien, con relación a la claridad y concisión de las reivindicaciones, me permito manifestar que mediante el nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones a este respecto, ya que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención reclamada, y cuentan con pleno soporte en la descripción de la solicitud en estudio, siguiendo además las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico. En particular, frente a cada objeción, me permito señalar lo siguiente:

2.1. *«Los términos “corticosteroide que actúa tópicamente” y “en donde el corticosteroide que actúa tópicamente no tiene actividad glucocorticoide o mineralocorticoide luego de la administración oral” de la reivindicación 1, se relacionan con resultados a obtener de un compuesto activo. Se recuerda que un compuesto químico se debe caracterizar por su fórmula y/o nombre químico.»*

En atención lo anterior, me permito indicar que, tal y como se expuso en el numeral 1 del presente memorial, la reivindicación 1 fue restringida usando la lista de corticosteroides de la reivindicación 8 anteriormente presentada. Por tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

2.2. *«La reivindicación 1 no es clara, ya que no delimita la cantidad de sus componentes auxiliares de formulación.»*

En respuesta a lo anterior, amablemente me permito señalar que no es necesario mencionar cantidades específicas de excipientes en las reivindicaciones porque la selección de la cantidad de los excipientes en una composición farmacéutica es una cuestión de conocimiento general para una persona normalmente versada en la materia. Por tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

2.3. *«El término “adsorción” que se utiliza en las reivindicación 1 no es claro, ya que adsorción se utiliza para la adhesión de un líquido o un gas a la superficie del sólido y en la descripción (ej. 2-3) se aprecia que el activo se mezcla con el resto de excipientes y no se puede apreciar cómo el activo queda adsorbido y, por lo tanto, dicho término no se encontraría sustentado en la descripción. Favor hacer las aclaraciones y correcciones del caso.»*

Frente a lo anterior, respetuosamente me permito resaltar que la adsorción también puede ocurrir entre sólidos, por ejemplo, un soluto que adsorbe a un adsorbente desde una solución o entre dos sólidos en una mezcla de partículas. (Véase <https://en.wikipedia.org/wiki/Adsorption>). Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia entendería fácilmente cómo el corticosteroide puede ser «adsorbido» sobre el portador dados los métodos de preparación de mezcla/molienda ilustrados en los Ejemplos 2 y 3. Por tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

2.4. *«Las reivindicaciones 2-3 se relacionan con un resultado a obtener (velocidad de disolución), lo cual no es correcto. Se recuerda que una composición farmacéutica se debe caracterizar por sus componentes y la proporción de los mismos que son los que confieren sus propiedades específicas.»*

A este respecto, me permito indicar que, tal y como se expuso en el numeral 1 del presente memorial, las reivindicaciones 2 y 3 anteriormente presentadas fueron eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio. Por tanto, la objeción a este respecto se ve superada en su totalidad.

2.5. *«La reivindicación 35 se relaciona con la fabricación de una composición farmacéutica, sin embargo, no precisa las condiciones de preparación, tales como aparatos, solventes, temperaturas, velocidad de mezcla, que permitan diferenciarlo de lo ya conocido en el estado de la técnica. Finalmente, dicha reivindicación no se entiende del todo, puesto que los pasos no se redactan de forma lógica y coherente.»*

En relación con lo anterior, respetuosamente me permito destacar que no es necesario limitar en mayor medida el método reclamado, toda vez que una persona normalmente versada en la materia entendería sin dificultad los pasos involucrados en el mismo tal y como están descritos actualmente, y reconocería fácilmente su alcance a la luz de las enseñanzas de la descripción y sus conocimientos generales en

el área. Por tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

En consecuencia, me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial, que incluye 38 reivindicaciones, cumple a cabalidad con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486/00.

3. Nivel inventivo

Por otra parte, el examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de la presente invención a la luz de las enseñanzas descritas en los documentos US 2011081411 (D1), US 2010215753 (D2) y US 2011097401 (D3).

A este respecto, me permito indicar que el Artículo 18 de la Decisión 486/00 establece que: *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo no es una comparación del estado del arte y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo debe demostrar la obviedad de la invención analizada, estableciendo que para una persona normalmente versada en la materia dicha invención habría sido evidente a la luz de lo divulgado por el arte previo en el momento de su desarrollo.

Considerando esta definición, me permito exponer los siguientes argumentos técnicos que demuestran el nivel inventivo de la invención definida en las nuevas reivindicaciones 1 a 38.

La presente invención está dirigida a una tableta de desintegración oral (ODT, por sus siglas en inglés) que comprende un corticosteroide adsorbido sobre un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el corticosteroide está presente en una dosis baja (menor o igual que aproximadamente 5% en peso). Los inventores descubrieron que la adsorción del corticosteroide sobre el portador farmacéuticamente aceptable permite que el corticosteroide sea expuesto fácilmente al tejido esofágico inflamado. Véase la página 7 de la descripción de la presente solicitud. Además, la adsorción del corticosteroide al portador mejora la uniformidad de mezcla durante el procesamiento

y la uniformidad de contenido del corticosteroide en la ODT en comparación con una composición formulada similarmente que no tiene un corticosteroide adsorbido sobre un portador farmacéuticamente aceptable (como por ejemplo, la de D1, al que se hace referencia en la descripción como WO 2011041506 y D4). Véase las páginas 7 y 21 de la descripción de la presente solicitud. La uniformidad de contenido es importante porque si el contenido de corticosteroides es demasiado bajo, la ODT no contendrá suficiente corticosteroide para tratar la inflamación, mientras que si el contenido de corticosteroide es demasiado alto, el paciente puede experimentar efectos secundarios asociados con la administración de corticosteroides.

El documento D1 se dirige a una ODT que tiene un contenido de fármaco de aproximadamente 4% (véase el Ejemplo 1). Aunque D1 describe la granulación de los corticosteroides con celulosa microcristalina, la granulación produce «gránulos aglomerados y, como tal, puede no exponerse fácilmente a los tejidos de EoE inflamados con la administración oral». Véase la página 7 de la descripción de la presente solicitud, en donde se trata específicamente la composición divulgada en D1 (es decir, WO 2011041509). Por lo tanto, D1 no puede enseñar un corticosteroide adsorbido sobre un portador farmacéuticamente aceptable, y de hecho, no lo hace.

Por otro lado, el examinador señala que «El efecto que produce dicha diferencia no se puede apreciar». Esto no es cierto, y la descripción del solicitante identifica expresamente el efecto producido por dicha diferencia en las páginas 7 a 9. Específicamente, la descripción del solicitante enseña que las formas de dosificación sólidas que tienen un contenido de fármaco de $\leq 5\%$ en peso, tales como los descritos en D1 (documento WO 2011041509), tienen mezclas no uniformes y contenido de fármaco no homogéneo; a los bajos niveles de contenido de fármaco descritos en D1, las partículas de fármaco tienden a agregarse y formar partículas más grandes. Véase la página 5 de la descripción de la presente solicitud. Como resultado, el corticosteroide en las partículas aglomeradas no se expone fácilmente al tejido esofágico inflamado. Véase la página 7 de la descripción de la presente solicitud. Adsorber el corticosteroide sobre el portador mediante repetidos pasos de mezcla/molienda resuelve estos problemas.

Por su parte, el documento D2 se dirige a tabletas convencionales (no ODTs) que contienen partículas aglomeradas. Véase D2, párrafos [0003-0004] y [0035-0036]. Como se discutió anteriormente, las partículas aglomeradas evitarán que un

corticosteroide sea expuesto fácilmente al tejido esofágico inflamado. Por lo tanto, el experto en la técnica no buscaría D2 cuando formula una ODT porque D2 enseña lo contrario de la presente invención; las partículas de fármaco en D2 se aglomeran deliberadamente, mientras que las partículas en las presentes reivindicaciones no se aglomeran. Compare los párrafos [0035] y [0036] de D2 con la página 10 de la descripción de la presente solicitud.

Adicionalmente, aunque D2 describe numerosos agentes activos posibles, D2 no enseña ninguno de los corticosteroides no sistémicos citados en la reivindicación 1. En cambio, los esteroides enumerados en D2 tienen actividad sistémica, la cual las presentes formulaciones expresamente excluyen. Véase la reivindicación 1 y la página 14 de la descripción de la presente solicitud. Además, las únicas composiciones descritas en detalle contienen más del 60% en peso de nutraceuticos, en particular «extractos de hierbas, como la hierba de San Juan, el ginseng y el extracto de hoja de alcachofa». Véase los párrafos [0007-0008] y los Ejemplos. Por lo tanto, las composiciones ejemplificadas en D2 no contienen menos de o igual que aproximadamente 5% en peso de ningún fármaco, y mucho menos un corticosteroide.

Ahora bien, el documento D3 se dirige a métodos para tratar trastornos gastrointestinales y describe 25 párrafos de diversos agentes activos que son adecuados para tratar tales trastornos. Véase D3, párrafos [0023-0049]. No hay enseñanza en D3 para seleccionar un corticosteroide de los cientos de posibles agentes activos. El párrafo [0025] simplemente indica la dosis total de un corticosteroide que se puede administrar a un paciente por día. D3 no dice nada acerca de la cantidad del corticosteroide en las composiciones, y por lo tanto, no enseña un corticosteroide en una cantidad menor o igual al 5% en peso de la composición. Además, D3 menciona numerosas composiciones que no son una ODT (por ejemplo, polvo, gránulos, micropellets, nanopellets, micropartículas, nanopartículas, tableta, tableta efervescente, tableta de fusión, oblea soluble, espuma, gel, pastilla, película, parche, solución, etc.) y cientos de posibles excipientes. Véase D3, párrafos [0080-0753]. D3 no proporciona motivación para seleccionar una ODT que tenga los excipientes reivindicados de los cientos de posibles combinaciones en D3. Como D1, D3 no enseña la adsorción de ningún agente activo en un portador en una ODT. Por lo tanto, simplemente no hay enseñanza en D3 para seleccionar una ODT de las numerosas composiciones enumeradas en la solicitud, y mucho menos una ODT con

un corticosteroide adsorbido sobre un portador farmacéuticamente aceptable, como se reivindica.

Por lo tanto, ninguna referencia muestra un corticosteroide adsorbido sobre un portador farmacéuticamente aceptable como se reivindica. Además, el experto en la técnica no combinaría D1, D2 y D3 porque estas referencias están dirigidas a formas de dosificación completamente diferentes y ejemplifican fármacos no relacionados. Ninguna referencia menciona la adsorción de ningún fármaco a un portador farmacéuticamente aceptable para prevenir la aglomeración y/o exponer fácilmente el fármaco al tejido esofágico. Finalmente, incluso si estas referencias se combinaran, el experto en la técnica no llegaría a la presente invención porque la composición hipotética produciría partículas aglomeradas, lo cual es lo contrario de la invención reivindicada.

En consecuencia, me permito señalar que los documentos D1, D2 y D3 no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud y la objeción a este respecto se ve superada, toda vez que no existe motivación alguna para que una persona del oficio normalmente versada en la materia derive de manera obvia la presente invención a partir de dichas anterioridades, demostrándose así que las reivindicaciones 1 a 38 del nuevo capítulo reivindicatorio cumplen con el requisito de nivel inventivo según los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486/00.

4. Conclusión

Finalmente, a la luz de las modificaciones al capítulo reivindicatorio y los argumentos presentados, es posible concluir lo siguiente:

4.1. La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada por la descripción, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486/00.

4.2. La presente solicitud es patentable sobre los documentos D1, D2 y D3, de acuerdo con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486/00.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

5. Anexos

5.1. Nuevo capítulo reivindicatorio que comprende 38 reivindicaciones.

Señor Director,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

P-11529

Nuevo capítulo reivindicatorio

Abril 18, 2018

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en forma de un comprimido que se desintegra oralmente para la administración oral que comprende:

a. un corticosteroide o sal, solvato, éster o polimorfo farmacéuticamente aceptable adsorbido sobre el portador farmacéuticamente aceptable,

en donde el corticosteroide que actúa tópicamente se selecciona del grupo que consiste en budesonida, fluticasona, flunisolida, ciclesonida, mometasona, y beclometasona, y

en donde un portador farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste de celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, sílice coloidal, o silicato amorfo de magnesio y aluminio; y

b. microgránulos de dispersión rápida que comprenden un alcohol de azúcar o un sacárido, o una mezcla de los mismos y al menos un desintegrante,

en donde el corticosteroide está presente en una cantidad de 5% o menos en peso de la composición.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el portador farmacéuticamente aceptable para la adsorción de las partículas del fármaco de corticosteroide se elige del grupo que consiste en celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silificada, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, sílice coloidal o silicato de magnesio y aluminio amorfo.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en donde el portador es celulosa microcristalina silificada.

4. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde los microgránulos de dispersión rápida comprenden alcohol de azúcar, o un sacárido, o una mezcla de este con al menos un desintegrante.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en donde el alcohol de azúcar o sacárido y el desintegrante están presentes en una proporción de alcohol de azúcar o sacárido a desintegrante de entre 90:10 y 99:1.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde dicho corticosteroide es fluticasona.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde dicho corticosteroide es propionato de fluticasona.

8. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, en donde el corticosteroide que actúa tópicamente se encuentra en una cantidad del 3 % o menos en peso en la composición.

9. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, en donde el corticosteroide que actúa tópicamente se encuentra en una cantidad del 1,5% o menos en peso en la composición.

10. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, en donde el corticosteroide que actúa tópicamente se encuentra en una cantidad del 1% o menos en peso en la composición.

11. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, en donde el corticosteroide que actúa tópicamente se encuentra en una cantidad del 0,5% o menos en peso en la composición.

12. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, en donde el corticosteroide que actúa tópicamente se encuentra en una cantidad de 4,5 mg en la composición.

13. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5, en donde el corticosteroide que actúa tópicamente se encuentra en una cantidad de 3 mg en la composición.

14. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5, en donde el corticosteroide que actúa tópicamente se encuentra en una cantidad de 1,5

mg en la composición.

15. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, en donde el corticosteroide que actúa tópicamente se encuentra en una cantidad de 6 mg en la composición.

16. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5, en donde el corticosteroide que actúa tópicamente es propionato de fluticasona en el intervalo de entre 0,05 y 15 mg en la composición en un contenido de fármaco de entre el 0,16 % y el 5 % en peso de la composición.

17. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5, en donde el corticosteroide que actúa tópicamente es propionato de fluticasona en el intervalo de entre 0,75 y 4,5 mg en la composición en un contenido de fármaco de entre el 0,25% y el 1,5% en peso en la composición.

18. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5, donde el corticosteroide que actúa tópicamente es propionato de fluticasona en el intervalo de entre 0,05 y 18 mg en la composición en un contenido de fármaco de entre el 0,125% y el 5% en peso en la composición.

19. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o 18, en donde el corticosteroide se microniza con un tamaño de partícula de no más de 50 micrones.

20. La composición farmacéutica de la reivindicación 19, en donde el corticosteroide tiene un tamaño de partícula promedio de no más de 10 micrones.

21. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20, en donde la composición además comprende un agente adhesivo.

22. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, en donde el agente adhesivo se selecciona del grupo que consiste en complejo de sulfato de aluminio y sucrosa, quitosán y derivados de estos, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa,

carboximetilcelulosa sódica, ácido poliacrílico reticulado, poliacrilatos reticulados, copolímeros de aminoalquilmetacrilato, polímeros de carbopol, gomas de polisacárido hidrofílico, maltodextrinas, pectinas, gomas xantanas, ácido algínico, ácidos alginicos modificados y combinaciones de estos.

23. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 o 22, en donde el desintegrante se selecciona del grupo que consiste en crospovidona, glicolato de almidón sódico, carboximetilcelulosa reticulada y hidroxilpropilcelulosa poco sustituida.

24. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23, en donde el alcohol de azúcar o sacárido se selecciona del grupo que consiste en sucralosa, lactosa, sucrosa, maltosa, manitol, sorbitol, xilitol, maltitol y mezclas de estos.

25. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24, que además comprende un alcohol de azúcar o sacárido de flujo libre seleccionado del grupo que consiste en manitol secado por pulverización, lactosa secada por pulverización y combinaciones de estos.

26. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25, que además comprende un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, ácido esteárico, estearil estearato de sodio, behenato de glicerilo y una mezcla de estos.

27. La composición farmacéutica sólida de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o 26, que además comprende al menos un agente antifúngico.

28. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o 26, que además comprende al menos un agente antiviral.

29. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 o 28, en donde los microgránulos de dispersión rápida además comprenden un aditivo con una función dual y en donde la proporción de alcohol de azúcar o sacárido a desintegrante a aditivo de función dual es de entre 88:10:2 y 98,5:1:0,5.

30. La composición farmacéutica de la reivindicación 29, en donde el aditivo de función dual se selecciona del grupo que consiste en almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa y similares.

31. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30, en donde el corticosteroide tiene un tamaño de partícula promedio inferior a 10 μm , los microgránulos de dispersión rápida tienen un tamaño de partícula promedio inferior a 300 μm y el alcohol de azúcar y/o sacárido tiene un tamaño de partícula promedio inferior a 30 μm .

32. La composición farmacéutica de la reivindicación 31, en donde el corticosteroide es propionato de fluticasona con un tamaño de partícula inferior a 5 micrones, el portador es celulosa microcristalina silificada, los microgránulos de dispersión rápida consisten de manitol y crospovidona, el alcohol de azúcar de flujo libre es manitol secado por pulverización y el lubricante es estearil fumarato de sodio.

33. Un método para preparar la composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 o 32, que comprende las siguientes etapas:

- a) preparar los microgránulos de dispersión rápida;
- b) preparar una premezcla 1 a través de la mezcla del preparar compuestos farmacéuticamente, corticosteroide y deslizante;
- c) preparar la premezcla 2 a través de la mezcla del relleno, la premezcla 1 de la etapa a, desintegrante y endulzantes;
- d) preparar la mezcla compresible final a través de la mezcla de los microgránulos de dispersión rápida de la etapa a, lubricante, la premezcla 2 de la etapa c, relleno;
- e) preparar el comprimido a través de la compresión de la mezcla de la etapa d.

-
34. El método de 33, que comprende las siguientes etapas:
- preparar los microgránulos de dispersión rápida;
 - preparar una premezcla 1 a través de la mezcla de la celulosa microcristalina silificada, propionato de fluticasona micronizado y dióxido de silicio coloidal;
 - preparar la premezcla 2 a través de la mezcla de manitol, la premezcla 1 de la etapa a, crospovidona y polvo de sucralosa;
 - preparar la mezcla compresible final a través de la mezcla de los microgránulos de dispersión rápida de la etapa a, estearil fumarato de sodio, la premezcla 2 de la etapa c, alcohol de azúcar o manitol enjuagado;
 - preparar el comprimido a través de la compresión de la mezcla de la etapa d.
35. El método de la reivindicación 33, que comprende las siguientes etapas:
- preparar los microgránulos de dispersión rápida;
 - preparar la premezcla 1 que comprende cargar una mezcladora con un cuarto del portador, corticosteroide, deslizante y otro cuarto del portador y mezclar los contenidos;
 - preparar la premezcla 2 que comprende cargar un granulador de alto cizallamiento con un relleno de flujo libre, la premezcla 1, la mitad restante del portador, desintegrante y endulzante y mezclar los contenidos;
 - preparar la mezcla compresible final que comprende cargar una mezcladora con la mitad de los gránulos de dispersión rápida de la etapa a, lubricante, la premezcla 2 de la etapa c y la mitad restante de los gránulos de dispersión rápida de la etapa a y mezclar;
 - preparar los comprimidos que se desintegran oralmente a través de la compresión de la mezcla compresible de la etapa d.
36. El método de la reivindicación 35, que comprende las siguientes etapas:
- preparar los microgránulos de dispersión rápida;
 - preparar la premezcla 1 que comprende cargar una mezcladora con un cuarto de celulosa microcristalina silificada (SMCC), propionato de fluticasona micronizado, dióxido de silicio coloidal y otro cuarto de (SMCC) y mezclar;
 - preparar la premezcla 2 que comprende cargar un granulador de alto cizallamiento con manitol secado por pulverización, la premezcla 1, la mitad restante de SMCC, crospovidona y polvo de sucralosa y mezclar;

d) preparar la mezcla compresible final que comprende cargar una mezcladora V con la mitad de los gránulos de dispersión rápida de la etapa a, la premezcla 2 de la etapa c y la mitad restante de los gránulos de dispersión rápida de la etapa a y mezclar;

e) preparar los comprimidos que se desintegran oralmente a través de la compresión de la mezcla compresible de la etapa d.

37. El método de la reivindicación 33, que comprende las siguientes etapas:

a) preparar los microgránulos o granulado de dispersión rápida con un tamaño de partícula promedio de no más de 400 μm mediante la granulación de uno o más alcoholes de azúcar y/o sacáridos, donde cada uno tiene un diámetro de partícula promedio de no más de 30 μm , con un desintegrante en presencia de agua o una mezcla de alcohol y agua y luego secar el granulado;

b) preparar una premezcla molida 1 a través de la mezcla del preparar compuestos farmacéuticamente, corticosteroide y deslizante en una mezcladora y luego moler a través de un molino de trituración equipado con un tamiz con una abertura de 30 mesh;

c) preparar la premezcla molida 2 a través de la mezcla de la mitad del manitol de flujo libre, la premezcla 1 de la etapa b, desintegrante y endulzante en una mezcladora V y luego moler a través de un molino de trituración equipado con un tamiz con una abertura de 30 mesh y enjuagar el molino con la mitad restante del manitol de flujo libre;

d) preparar la mezcla compresible a través de la mezcla de los microgránulos de dispersión rápida de la etapa a, lubricante, la premezcla molida 2 de la etapa c, manitol de flujo libre enjuagado;

e) preparar los comprimidos que se desintegran oralmente a través de la compresión de la mezcla compresible de la etapa d.

38. El método de la reivindicación 37, que comprende las siguientes etapas:

a) preparar los microgránulos o granulado de dispersión rápida con un tamaño de partícula promedio de no más de 400 μm mediante la granulación de uno o más alcoholes de azúcar y/o sacáridos, donde cada uno tiene un diámetro de partícula promedio de no más de 30 μm , con crospovidona en presencia de agua o una mezcla de alcohol y agua y luego secar el granulado;

f) preparar una premezcla molida 1 a través de la mezcla de la celulosa microcristalina silificada, propionato de fluticasona micronizado y dióxido de silicio

coloidal en una mezcladora y luego moler a través de un molino de tritución equipado con un tamiz con una abertura de 30 mesh;

g) preparar la premezcla molida 2 a través de la mezcla de la mitad del manitol de flujo libre, la premezcla 1 de la etapa b, crospovidona y polvo de sucralosa en una mezcladora V y luego moler a través de un molino de tritución equipado con un tamiz con una abertura de 30 mesh y enjuagar el molino con la mitad restante del manitol de flujo libre;

h) preparar la mezcla compresible a través de la mezcla de los microgránulos de dispersión rápida de la etapa a, estearil fumarato de sodio, la premezcla molida 2 de la etapa c, manitol de flujo libre enjuagado;

i) preparar los comprimidos que se desintegran oralmente a través de la compresión de la mezcla compresible de la etapa d.