

Bogotá, D.C., 22 de noviembre de 2018

Doctor

JOSE LUIS SALAZAR LÓPEZ

Director Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-

E.

S.

D.

REF.: SOLICITANTE: OREXO AB.

**TÍTULO: "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE
MICROPARTÍCULAS DE BUPRENORFINA Y
NALOXONA PARA EL TRATAMIENTO DE LA
DEPENDENCIA A OPIOIDES"**

EXPEDIENTE: 14045641

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO OFICIO No. 8535

ERNESTO CAVELIER FRANCO, mayor de edad y vecina de Bogotá D.C., identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderada de la empresa **OREXO AB**, respetuosamente me dirijo a usted con el fin de dar respuesta al examen de fondo dentro del término legal.

1. DE LA SOLICITUD DE PATENTE

1.1. Reivindicaciones

En respuesta a la objeción a la reivindicación 1 aclaramos que esta es concisa, se encuentra completamente definido el grupo de disgregantes y el estar definido como grupo implica que con cualquiera de los compuestos definidos, el efecto logrado es el mismo. Por lo tanto, la objeción se entiende por superada.

Adicionalmente, se ha modificado el capítulo reivindicatorio como se explica a continuación:

- (i) Se ha incluido la relación de dosis para buprenorfina:naloxona (calculada como las bases libres) de "aproximadamente 4:1" (soportado en la página 20, líneas 2 y 7, página 16, líneas 23 y 24 de la solicitud PCT), o "4:1 ($\pm$ 10%)" (soportado en la página 23, líneas 24 a 30, página 19, líneas 24 a 30 de la solicitud PCT); y

(ii) Se ha sustituido la frase "aditivo asociativo" por "las micropartículas [separadas] de buprenorfina y partículas de ácido cítrico están en contacto [íntimo] entre sí" (soportado en la página 10, línea 23 a página 11, línea 3).

Teniendo en cuenta que las modificaciones realizadas a las reivindicaciones superan las objeciones del examinador y cumplen con los parámetros establecidos en el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, solicito amablemente a ese Despacho se acepten las enmiendas efectuadas, toda vez que superan las objeciones efectuadas y no amplían el alcance de la divulgación original.

2. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TECNICA

El examinador consideró que las reivindicaciones 1 a 10 de la solicitud de patente de invención no cumplen con el requisito de nivel inventivo, debido a las siguientes divulgaciones:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación	Reivindicaciones afectadas	Requisito que se afecta
D1	Suboxone Tablets 8mg/2mg	"Summary of product characteristics"	26/Septiembre/2006	1 a 10	Nivel Inventivo
D2	WO2008068471	"New non-abusable pharmaceutical composition comprising opioids"	12/Junio/2008	1 a 10	Nivel Inventivo

Después de realizar un análisis de cada una de las características de la reivindicación 1 de la presente invención frente a las de los documentos D1 y D2, el examinador concluyó que dichos documentos afectan el nivel inventivo de la reivindicación 1.

2.1. Argumentos a favor de la patentabilidad de la invención.

2.1.1. Invención reivindicada y Estado de la técnica anterior

Como se indica en la acción oficial, la reivindicación principal pendiente de la presente solicitud define una composición farmacéutica que comprende:

- (a) micropartículas de buprenorfina (en una cantidad específica en la forma de dosificación (comprimido));
- (b) donde las micropartículas de buprenorfina están en mezcla asociativa con partículas de ácido cítrico separadas;
- (c) naloxona (en una cantidad específica en la forma de dosificación); y

(d) un desintegrante seleccionado del grupo reducido: croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico y PVP reticulado.

El Examinador comienza su análisis con el resumen de las características del producto para comprimidos de Suboxone®, (**D1**), e indica que este documento describe todas las características que definen la invención reivindicada, excepto la característica (d).

El Examinador luego combina este documento con el documento WO 2008/068471 (**D2**), que describe un comprimido de disolución rápida que comprende opioides, afirmando que este documento cita la característica ausente en **D1** (es decir, la característica (d)).

Como se explica con más detalle a continuación, no estamos de acuerdo con la afirmación del Examinador donde manifiesta que los comprimidos a los que se hace referencia en el documento **D1** comprenden todas las características (a) a (c). **D1** es la información del producto emitida por, el entonces fabricante de tabletas Suboxone®, Reckitt Benckiser. Sobre el particular, se aclara que Suboxone® es una tableta combinada que comprende buprenorfina y naloxona.

D1 se emitió tras la aprobación de Suboxone® por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y contiene poca o ninguna información sobre la estructura de esos comprimidos. A la inversa, el documento adjunto "*Scientific Discussion Paper on Suboxone®*", que fue publicado por la EMA en 2006 (en adelante "**D3**"), contiene considerablemente más antecedentes e información sobre cómo se fabrica el producto.

2.1.2. Antecedentes de la invención

Como se indica en el documento **D3**, en la página 1 (segundo párrafo completo), la buprenorfina es un analgésico opioide que se conoce por su empleo en el tratamiento del dolor desde hace muchos años, pero también se aprobó más recientemente para el tratamiento de la dependencia de los opioides.

Como se confirma en la página 14, línea 31, a la página 15, línea 3 de la solicitud PCT correspondiente a la presente solicitud colombiana, la buprenorfina es un agonista parcial al receptor μ -opioide. Debido a que sus efectos agonistas opioides son menores que los efectos máximos de otros agonistas opioides, se produce un grado menor de dependencia física que con otros agonistas opioides, como la heroína, la morfina o la metadona. Por lo tanto, es particularmente útil en la terapia de sustitución de opioides.

Un problema perenne de los analgésicos opioides es la generación (a menudo sin intención) de dependencia física y, después de esto, el abuso por parte de personas dependientes de opioides. La OMS ha estimado que hay al menos 15 millones de personas adictas a los opioides en todo el mundo.

Como se indica en la solicitud (página 2, líneas 25 a 30, solicitud PCT página 2, líneas 20 a 24), se usan antagonistas opioides para revertir los efectos farmacológicos de los opioides. Los antagonistas opioides selectivos, como la naloxona, se usan para tratar una sobredosis de narcóticos o para diagnosticar la sospecha de adicción a los opioides.

Lo anterior se confirma en el último párrafo de la introducción de **D3**. La naloxona tiene una biodisponibilidad transmucosa deficiente, por lo tanto, si Suboxone® se toma por vía sublingual según las indicaciones, la pequeña cantidad de naloxona que se absorbe no interfiere con los efectos deseados de la buprenorfina.

Sin embargo, si un adicto disuelve y se inyecta Suboxona®, el aumento de la disponibilidad de naloxona a través de la vía parenteral trata de antagonizar los efectos de la buprenorfina, al mismo tiempo que precipita los síntomas desagradables de abstinencia de opioides en un individuo físicamente dependiente de los opioides. Como también se indica en el párrafo de referencia anterior de **D3**, la adición de naloxona a una formulación sublingual, que contiene buprenorfina, está destinada a hacer que el producto sea menos abusivo, al disuadir la inyección intravenosa.

Ahora bien, la solicitud (página 3, líneas 19 a 21, PCT página 3, líneas 8 a 18), cómo se ha informado con frecuencia, sobre el desvío y el uso ilícito de Suboxone®, especialmente en poblaciones ocultas, como los drogadictos en prisión y activos. Por ejemplo, un estudio publicado en 2009 mostró que el 100% de las personas que ingresaron al tratamiento de la adicción a los opioides con conocimiento de las tabletas de Suboxone® lo habían desviado (Monte et al, *Journal of Addictive Diseases*, 28, 226 (2009); se adjunta como **D4**).

De hecho, se estima que aproximadamente la mitad de las personas que toman Suboxone® lo obtienen por desviación. Por ejemplo, existen estudios que revelan que aproximadamente la mitad del uso de comprimidos de Suboxone®, en un plan de atención administrada, parece estar asociado con el uso de opioides sin receta (*Kaur et al, Journal of Managed Care Pharmacy* 14, 186 (2008); se adjunta como **D5**). Por lo tanto, hay un gran mercado para la buprenorfina desviada.

Se entiende que la mayoría de los abusos relacionados con la buprenorfina provienen del Suboxone® desviado en lugar de la droga prescrita, y esto es un problema grave. Las tendencias en el abuso reportado de buprenorfina en los EEUU muestran que el 92,2% estaba involucrado con Suboxone® (ver *Smith et al, Journal of Addictive Diseases*, 26, 107 (2007); adjunto como **D6**).

Adicionalmente, se predice que las tasas de abuso y desviación de Suboxone® aumentarán con el uso incrementado de la droga (ver, por ejemplo, *Stimmel, Journal of Addictive Diseases*, 26, 1 (2007); adjunto como **D7**).

2.1.3. Ventajas de la presente invención

(1) Resultados sorprendentes- Biodisponibilidad mejorada de la Buprenorfina

Como se indica en la solicitud PCT (p.ej. página 20, líneas 6 a 15) las composiciones de la invención dan lugar sorprendentemente a una biodisponibilidad significativamente mejorada de la buprenorfina en comparación con las formulaciones disponibles comercialmente del estado de la técnica.

Esto se demuestra en el ensayo clínico descrito en el Ejemplo 2 de la presente solicitud, que es una comparación directa entre una composición de la invención, formulada de

acuerdo con las reivindicaciones, y comprimidos de Suboxone®. Se encontró que la formulación reivindicada logra una biodisponibilidad para la buprenorfina que es 1.66 veces mayor que la obtenida con Suboxone®.

Para ubicar este resultado en un contexto apropiado, debe tenerse en cuenta que la biodisponibilidad reportada de la buprenorfina, en una solución de etanol administrada por vía sublingual, es solo aproximadamente 1.5 veces mayor que para los comprimidos de Suboxone® (ver *Compton et al, Drug and Alcohol Dependence, 82, 25 (2006)*; adjunto como **D8**).

Por lo tanto, la biodisponibilidad relativa indicada en la presente solicitud para un comprimido sublingual sólido de la invención, fue incluso mayor que la reportada para una solución, donde las condiciones se optimizan teóricamente para una rápida absorción sobre la mucosa sublingual.

(2) Beneficios clínicos – Menos desviación que en el estado de la técnica

Además de ser un resultado sorprendente en sí mismo, esta biodisponibilidad mejorada da lugar a un verdadero beneficio clínico y social al proporcionar una solución al problema de la desviación, como se mencionó anteriormente.

En particular, permite la provisión de un comprimido, comercializado y aprobado por la FDA en los EEUU, que contiene una dosis de buprenorfina que es aproximadamente el 75% de la de la formulación de la técnica anterior (Zubsolv®; <http://orexo.com/en/productos/zubsolv/>). Esto representa una mejora significativa, dado que reduce la cantidad de opioide adictivo que está presente en la formulación.

Esta cantidad más baja no solo reduce la cantidad de opioides peligrosos que están en circulación, sino que también reduce inevitablemente la cantidad que un individuo adicto a los opioides puede colocar en una sola formulación del comprimido (es decir, su valor de "calle"). Como se indicó anteriormente y en **D3**, cuando los adictos abusan de estas formulaciones, a menudo se disuelven o dispersan para su administración por inyección. En tal situación, si un comprimido comprende el 75% de la dosis de opioide, el valor de "calle" se reduce:

- (i) en primer lugar, porque el comprimido simplemente no puede dar el mismo efecto eufórico que un comprimido con una dosis más alta; y
- (ii) en segundo lugar, porque, para lograr el mismo efecto, se requieren más comprimidos, lo que ciertamente es más inconveniente y potencialmente más costoso para el adicto.

Los comprimidos de la presente invención son, por lo tanto, menos susceptibles a ser desviados y a su abuso que las formulaciones de la técnica anterior, tales como Suboxone®.

(3) Resultados sorprendentes – Biodisponibilidad equivalente mejorada de Naloxona

El ensayo clínico, descrito en el Ejemplo 2 de la presente solicitud, muestra que en las composiciones de la invención se mejora inesperadamente no sólo la absorción de buprenorfina, sino también, de manera proporcional, la absorción de naloxona (véase también la página 20, líneas 17 a 28 de la solicitud PCT, originalmente presentada).

Es sorprendente en sí mismo que las composiciones de la invención cambien la biodisponibilidad tanto de la naloxona como de la buprenorfina, no solo de la misma manera, sino también en el mismo grado, cuando se toman según lo previsto (es decir, vía sublingual). Los dos compuestos tienen diferentes propiedades fisicoquímicas, como los valores de pKa y las solubilidades acuosas, y, por tanto, este no es un resultado que el experto pudiera esperar.

(4) Beneficios clínicos – Mantenimiento de la proporción de dosis 4:1

El aumento correspondiente en la biodisponibilidad para ambos ingredientes activos tiene un beneficio clínico, ya que se ha encontrado que las composiciones de la invención son inesperadamente capaces de mantener la proporción de 4:1 de buprenorfina:naloxona que está presente en Suboxone®.

La proporción 4:1 de la dosis a la que se llegó durante el desarrollo de Suboxone® representa la proporción óptima de buprenorfina/naloxona para evitar el abuso (consultar la página 20, líneas 22 a 28 de la solicitud PCT, y Mendelson y Jones, dependencia de drogas y alcohol, 70, 829 (2003); adjunto como D9).

La relación 4: 1 asegura que:

- (a) si se inyecta la formulación, se dispone de suficiente naloxona para contrarrestar los efectos de la buprenorfina;
- (b) cuando la formulación se administra por vía sublingual, según lo prescrito, la cantidad de naloxona que está presente no interfiere con los efectos deseados de la buprenorfina, y también evita eventos adversos, como la precipitación de la abstinencia de opioides, que puede dar lugar a elevaciones marcadas en ritmo cardíaco y presión arterial.

2.1.4. La presente invención es inventiva

(A) La combinación de D1 y D2 no conduce de forma obvia a la presente invención.

Si se parte de los comprimidos de Suboxone® a las que se hace referencia en el documento D1 (o, más apropiadamente, la descripción más detallada del documento D3, que explica qué son esos comprimidos), como se mencionó anteriormente, la invención reivindicada proporciona una buprenorfina mejorada resistente al abuso y un comprimido sublingual que contiene naloxona que es útil en el tratamiento de, por ejemplo, dependencia a los opioides.

También es evidente, a partir de la discusión anterior y de la solicitud presentada, que este problema se ha resuelto en la presente invención mediante la mejora de la biodisponibilidad y una mejor resistencia a la desviación y/o abuso.

La presente solicitud enseña que este beneficio se logra cuando las micropartículas de buprenorfina se mezclan de manera asociativa con partículas de ácido cítrico, poniéndolas en contacto entre sí, cuando se presentan junto con los otros constituyentes definidos en la reivindicación principal.

El producto de referencia, como se describe en **D1** y **D3**, no comprende tal disposición espacial de partículas individuales específicas. En cambio, **D3** enseña que Suboxone® se produce a través de un proceso que incluye un paso de granulación húmeda (consultar la sección "Proceso de fabricación" al pie de la página 4).

El fabricante de Suboxone®, Reckitt Benckiser, publicó una solicitud de patente poco después de la publicación de **D3** (documento WO 2008/152347; adjunto como **D10**).

El **D10** brinda un poco más de detalle que el **D3** sobre el proceso que el fabricante de Suboxone® empleó para elaborar sus productos que contienen buprenorfina. Se puede ver que el proceso descrito en la página 8, líneas 10 a 22, de **D10**, que es el empleado para fabricar un producto comercial relacionado, Subutex®, contiene los mismos excipientes inertes que los enumerados en **D3** en la página 4.

En lugar de referirse a "*mezcla simple, granulación húmeda y compresión*" como en **D3**, **D10** proporciona más detalles, lo que hace que sea aún más claro que el proceso no puede garantizar que las micropartículas de buprenorfina se pongan en contacto con partículas que comprenden ácido cítrico en la formulación final.

En la página 8 de **D10** se indica que la etapa de granulación húmeda consiste en disolver clorhidrato de buprenorfina y ácido cítrico en una solución de agua-etanol, solución que luego se usa en el proceso de granulación húmeda.

Exactamente la misma etapa de co-disolución, en la que la buprenorfina se co-disuelve con ácido cítrico, también se emplea en el proceso de granulación húmeda (como se menciona en **D3**) mediante la cual se fabrican los comprimidos de Suboxone®.

Sostenemos que este paso de co-disolución da como resultado que la buprenorfina y el ácido cítrico estén en la misma partícula en la formulación final. Se deriva por tanto claramente que el proceso de **D10** no da lugar a micropartículas discretas de buprenorfina y partículas de ácido cítrico en contacto entre sí en la formulación final.

El producto obtenido en un proceso depende de la naturaleza de los ingredientes primarios que se utilizan y del proceso de fabricación de la formulación. Si no se parte de ingredientes particulados, y/o la naturaleza de esos ingredientes particulados no se conserva durante la fabricación, no habrá partículas relevantes en el producto.

En la presente solicitud, al experto se le sugiere que opere un proceso de mezcla asociativa para obtener un producto en el que exista una disposición espacial específica de partículas específicas en el producto en partículas definido, a saber, micropartículas de buprenorfina en contacto con partículas de ácido cítrico. Al experto, en **D1/D3**, no se le dice ni sugiere que haga esto y, por lo tanto, no llegaría de forma obvia a dicho producto.

En consecuencia, las características clave de las reivindicaciones de la presente invención no se mencionan en **D1/D3**, concluyendo que, su combinación con **D2**, donde únicamente se hace mención a los disgregantes, no llevaría en ningún caso a la invención reivindicada.

(B) La presente invención da lugar a ventajas inesperadas

Como hemos defendido anteriormente, la combinación reivindicada de las características individuales que forman la presente invención no está divulgada por la combinación de documentos citados por el Examinador, y precisamente es esta combinación de características las que juntas dan lugar a la biodisponibilidad mejorada discutida anteriormente.

Cuando el solicitante llevó a cabo la presente invención, no había disponible ninguna información sobre el alcance de la biodisponibilidad mejorada. Después de todo, como se mencionó anteriormente, el producto de referencia, Suboxone®, también incluía tanto buprenorfina como ácido cítrico.

La farmacocinética de la absorción de fármacos es un campo complejo de estudio. De hecho, se han escrito libros de texto completos sobre el tema, pero, en esencia, la "biodisponibilidad" de una sustancia farmacológica depende de múltiples factores, que a menudo compiten entre sí.

Un fármaco sólo puede ser absorbido a través de la superficie de la mucosa si está en solución y, en ese caso, influir en la velocidad de disolución puede tener un efecto. Sin embargo, la permeabilidad de una sustancia farmacológica a través de una superficie de la mucosa (en el presente caso, la mucosa sublingual) es igualmente importante, si no más.

La permeabilidad de una sustancia farmacológica puede verse afectada por múltiples factores, incluida la naturaleza de la propia molécula del fármaco (hidrofilicidad frente a lipofilicidad, tamaño de la molécula, etc.), el grado de ionización, la presencia de potenciadores de la permeación, el entorno local en el sitio de absorción (p. ej., pH, cantidad de líquido, la presencia de otros materiales químicos o enzimas), la unión del fármaco a los excipientes o tejidos de la formulación, el flujo sanguíneo local y otros.

En el caso de formulaciones sublinguales, como la de la presente invención, la situación es aún más complicada. Una vez que un medicamento se disuelve (y, por lo tanto, se presenta en la superficie de la mucosa sublingual en una forma adecuada para la absorción), puede tomar dos caminos. Se puede absorber localmente a través de la mucosa o se puede lavar con saliva y tragar. Estos son los dos procesos cinéticos competitivos esenciales que ocurren inevitablemente, y el equilibrio entre las tasas a las que ocurren estos procesos tiene un efecto directo (en última instancia) sobre la biodisponibilidad.

Si una sustancia farmacológica no se absorbe fácilmente a través de la mucosa sublingual, la deglución puede conducir a una reducción de la biodisponibilidad. En el caso de un medicamento como la buprenorfina, que tiene una biodisponibilidad deficiente cuando se administra por vía gastrointestinal, ya que sufre un metabolismo significativo de primer paso en el tracto gastrointestinal y en el hígado (ver, por ejemplo,

Cassidy et al, Journal of Controlled Release, 25, 21 (1993), primer párrafo de "Introducción"; copia adjunta como **D11**), conducirá a una reducción de la biodisponibilidad.

Algo que ilustra de manera muy efectiva el punto sobre los posibles procesos competitivos en el presente caso, es el hallazgo, mencionado anteriormente, de que la biodisponibilidad relativa para la invención reivindicada, un comprimido sublingual sólido, en el cual la disolución debe tener lugar después de la administración sublingual, en realidad fue más alta que el reportado para una solución (ver **D8**).

(C) La combinación de las características reivindicadas es contraintuitiva

Repetimos que las diferencias entre la invención reivindicada y el estado de la técnica citado y el documento **D1/D3** son que este último no revela:

- (a) micropartículas de buprenorfina
- (b) que las micropartículas se mezclan asociativamente (en contacto) con partículas que comprenden ácido cítrico;
- (c) Cualquiera de los disgregantes reclamados.

No hay nada en los documentos de la técnica anterior citados por el examinador, solos o en combinación, que sugieran la provisión de la combinación de características reivindicada, que dé lugar a las ventajas inesperadas mencionadas anteriormente.

También afirmamos que la combinación de características reivindicada no se sugiere en la técnica anterior (citada por el examinador o de otra manera) porque, en todo caso, se esperaría una combinación con una biodisponibilidad inferior.

Como se mencionó anteriormente, las limitaciones a la permeabilidad de la mucosa sublingual significarán que la presentación rápida de buprenorfina en estado disuelto debajo de la lengua aumentará la probabilidad de que se ingiera y se "inactive", en lugar de que se absorba.

Además, como se discutió en, por ejemplo, página 29 líneas 19 a 30 a página 30 líneas 1 a 6 (página 24, líneas 12 a 26 de la solicitud PCT tal como se presentó), se sabe que la buprenorfina es más soluble a pH más bajos. Por lo tanto, el experto esperaría que la reducción del pH con la inclusión de, por ejemplo, un ácido débil, como el ácido cítrico, resultara en una mayor disolución del fármaco debajo de la lengua, lo que podría exacerbar el problema mencionado anteriormente. Ciertamente, en ningún caso se esperaría que la absorción mejorara.

Más importante aún, con referencia a la discusión anterior sobre los factores que afectan la biodisponibilidad, la disminución del pH tendrá el efecto opuesto sobre la permeabilidad de la buprenorfina (es decir, el grado de absorción). Como se discutió en el párrafo mencionado anteriormente de la presente solicitud, disminuir el pH sirve para poner a la buprenorfina más en su estado ionizado, que es una forma en la que no es permeable. Claramente, si hay más buprenorfina en una forma en la que no será absorbida durante el corto tiempo en que se encuentra en el espacio sublingual, se tragará más, lo que dará como resultado una absorción aún menor.

Por lo tanto, no hay razón para combinar las enseñanzas del estado de la técnica acerca del uso de agentes reductores del pH, como el ácido cítrico, tal y como se describe en relación con el comprimido de buprenorfina sublingual Suboxone® (como se describe en D1 y / o D3), con las enseñanzas relacionadas con un comprimido de rápida desintegración (como se describe, por ejemplo, en D2).

Por todos estos motivos, afirmamos que, en la fecha de prioridad de la presente solicitud, el experto en la materia esperaba que dicha combinación produjera una disminución de la biodisponibilidad de la buprenorfina debido al aumento de la deglución. Ciertamente, no hay una expectativa razonable de que tal combinación incremente exitosamente la biodisponibilidad, como se observó inesperadamente para la invención reivindicada.

(D) Posible explicación para los resultados inesperados de la presente invención.

Con referencia a lo anterior, afirmamos que es la disposición de las partículas de ácido cítrico y las partículas de buprenorfina entre sí, en combinación con otros ingredientes esenciales de la invención reivindicada, lo que contribuye al aumento de la biodisponibilidad. La mera presencia de ácido cítrico en una tableta de buprenorfina no explica nada (de lo contrario no habría una mejora en la biodisponibilidad respecto al Suboxone®, que también contiene buprenorfina y ácido cítrico).

La prueba descrita en el Ejemplo 5 de la presente solicitud fue diseñada por el solicitante después de haber realizado y probado clínicamente la invención reivindicada en seres humanos (ver Ejemplo 2). El solicitante hizo esto porque no tenía una explicación para la mejora de la biodisponibilidad que vio en su primer estudio farmacocinético.

En primer lugar, se realizó un experimento in vivo en el que se colocó una sonda de pH debajo de la lengua. Este experimento, que se describe en el Ejemplo 4 de la presente solicitud, controló el pH debajo de la lengua durante el corto período de tiempo de residencia en el que el comprimido estuvo en el espacio sublingual.

Se observó un perfil de pH distintivo para comprimidos de la invención reivindicada. Después de la administración, el pH sublingual primero bajó muy rápidamente a un cierto valor y luego se recuperó rápidamente a valores neutros por la capacidad natural de amortiguación de la saliva (consultar la Figura 4 de la presente solicitud).

Tras esta observación, la prueba in vitro del Ejemplo 5 se diseñó principalmente en un intento de imitar el entorno sublingual en el laboratorio. Los detalles del experimento se describen en el Ejemplo 5, pero se gotea esencialmente tampón fosfato con un pH de 6.8 (imitando la saliva) en una tableta colocada en un filtro sinterizado en un embudo de vidrio. Los cambios en el pH a la salida del embudo se midieron con el tiempo. La disolución de buprenorfina también se analizó durante el mismo período de tiempo.

Al realizar esta prueba in vitro en comprimidos de la invención reivindicada, el solicitante observó el mismo perfil de pH distintivo para los comprimidos de la invención reivindicada (ver Figuras 5 y 8 de la presente solicitud) que se había observado in vivo. Esto se puede ver comparando las curvas caracterizadas por

cuadrados blancos y cruces (resultados in vitro) con la línea discontinua (resultados in vivo) en la Figura 5.

Más importante aún, este perfil de pH fue completamente diferente al observado en la misma prueba para comprimidos Suboxone® (triángulos blancos en la Figura 5).

Con referencia a, por ejemplo, página 29 líneas 19 a 30 a página 30 líneas 1 a 6 (página 24, líneas 12 a 26 de la solicitud PCT tal como se presentó), tal como se presentó, y sin estar limitado por la teoría, se cree que este perfil de pH dinámico podría proporcionar una explicación de la mejora inesperada de la biodisponibilidad que se observó clínicamente en el Ejemplo 2.

En la farmacocinética, el flujo a través de la superficie de la mucosa está determinado, entre otras cosas, por:

- (a) la concentración de fármaco disuelto; y
- (b) La permeabilidad de ese medicamento en esa superficie

Se sabe que la buprenorfina es más soluble a pH más bajos y, por lo tanto, la caída inicial del pH da como resultado una mejor disolución del fármaco, lo que da como resultado una alta concentración de fármaco disuelto.

Sin embargo, este pH bajo también sirve para poner más buprenorfina en su estado ionizado, que es una forma en la que no es permeable. Es el rápido retorno del pH a valores casi neutros lo que pondrá estas altas concentraciones de fármaco en la mucosa sublingual en la forma no ionizada y permeable.

Se cree que es esta secuencia de eventos, que tiene lugar dentro de un corto período de tiempo (es decir, antes de que ocurra una ingestión significativa), lo que da como resultado una biodisponibilidad mejorada para la invención reivindicada.

El perfil de pH para Suboxone® es bastante diferente durante el mismo período de tiempo. Aquí, una menor caída en el pH resulta en una menor disolución (y por lo tanto una concentración más baja) de buprenorfina debajo de la lengua. Igualmente, no hay un cambio posterior en el pH que haga retroceder el equilibrio para favorecer la forma no ionizada, en la que la buprenorfina puede pasar a través de la membrana mucosa.

Aunque hay cierta absorción de buprenorfina a través de la mucosa sublingual de Suboxone®, se cree que su propio perfil de pH distintivo es lo que conduce a la biodisponibilidad inferior observada en comparación con la invención.

El solicitante cree, basándose en los resultados descritos en la presente solicitud, que es la presentación de la buprenorfina y el ácido cítrico en la misma partícula en la formulación del comprimido final, resultante del proceso de granulación húmeda descrito en **D3** y **D10**, lo que da lugar al perfil de absorción inferior en Suboxone®, en comparación con la invención reivindicada.

En conclusión, la Reivindicación 1, y todas las reivindicaciones que dependen de ésta, son claramente novedosas e inventivas a la luz del estado de la técnica citado.

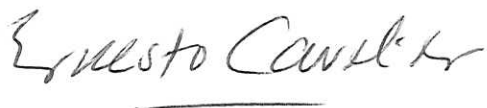
En vista de los argumentos anteriormente expuestos, se concluye que la materia objeto de la presente solicitud **cumple con los requisitos de patentabilidad, en especial el de nivel inventivo.**

De otra parte, sea entonces oportuno indicar que el Tribunal de Apelaciones del Circuito Federal de los Estados Unidos ha confirmado recientemente la patentabilidad de las reivindicaciones presentadas en aquel país, que tienen esencialmente el mismo alcance que las reivindicaciones de la presente solicitud en Colombia.

3. Después de haber dado respuesta a las objeciones presentadas por la Superintendencia de Industria y Comercio solicito de manera respetuosa se otorgue el privilegio de patente de invención en este caso, teniendo en cuenta que esta cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486.

Del Señor Director,

POSSE HERRERA RUIZ



ERNESTO CAVELIER FRANCO
C.C 19.081.620 de Bogotá
T.P. 11519

Anexos: Formulario Modificaciones
 Reivindicaciones en control de cambios
 Reivindicaciones en limpio
 D3 - *Scientific Discussion Paper on Suboxone®*, EMEA (2006)
 D4 - Monte *et al*, *Journal of Addictive Diseases*, **28**, 226 (2009)
 D5 - Kaur *et al*, *Journal of Managed Care Pharmacy* **14**, 186 (2008)
 D6 - Smith *et al*, *Journal of Addictive Diseases*, **26**, 107 (2007)
 D7 - Stimmel, *Journal of Addictive Diseases*, **26**, 1 (2007)
 D8 - Compton *et al*, *Drug and Alcohol Dependence*, **82**, 25 (2006)
 D9 - Mendelson and Jones, *Drug and Alcohol Dependence*, **70**, 829 (2003)
 D10 - WO 2008/152347
 D11 - Cassidy *et al*, *Journal of Controlled Release*, **25**, 21 (1993)

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES A SOLICITUDES EN TRÁMITE

1. TIPO DE SOLICITUD

☒ **MODIFICACIÓN**

☐ **CORRECCIÓN**

1.1 IDENTIFICACIÓN DEL TRÁMITE

- ☒ Patente de invención/PCT
☐ Patente Modelo de Utilidad/PCT
☐ Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado Circuitos Integrados

2. DATOS DEL SOLICITANTE

☐ Persona Natural

☒ Persona Jurídica

OREXO AB.

NOMBRE O DENOMINACIÓN/NOMBRE O RAZÓN SOCIAL COMPLETA

DIRECCIÓN

No. TELÉFONO

CIUDAD

CORREO ELECTRÓNICO

DEPARTAMENTO/ESTADO Upsala

NACIONALIDAD O

PAÍS DE RESIDENCIA Suecia

LUGAR DE CONSTITUCIÓN

3. DATOS DEL APODERADO

APELLIDOS

NOMBRES

IDENTIFICACIÓN

CAMARGO WILLIAMSON

HELENA

C.C. 35.455.268 de Bogotá T.P. 76985

DIRECCIÓN Carrera 7 No. 71-52 Torre A, Piso 5

No. TELÉFONO 3257300

CIUDAD Bogotá D.C.

CORREO ELECTRÓNICO notipi@phrlegal.com

PAÍS Colombia

No. RADICACIÓN DE
PROTOCOLO DE
PODER GENERAL

4. MODIFICACIÓN Y/O CORRECCIÓN SOLICITADA

(Código actuación SIC - 608)

EXPEDIENTE No. **14045641**

- ☐ Capítulo Descriptivo
- ☒ Capítulo Reivindicatorio
- ☐ Resumen
- ☐ Modificación Título

5. MODIFICACIÓN Y/O CORRECCIÓN SOLICITADA

(Código actuación SIC - 587)

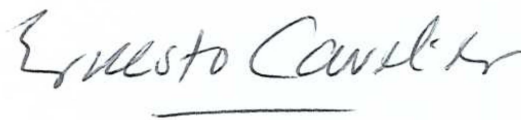
- ☐ Cesión/Cambio Solicitante ☐ Cambio de Nombre ☐ Cambio de Domicilio
- ☐ Cambio de Dirección ☐ Nombre Inventor ☐ Momento Publicación
- ☐ Otra: Especifique: _____

6. ANEXOS:

- ☐ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la modificación.
- ☐ Poder, si fuere el caso.
- ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Documento que contiene las modificaciones y/o correcciones

7. FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)



ERNESTO CAVELIER FRANCO
APODERADO
C.C. 19.081.620 T.P. 11519

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende micropartículas de buprenorfina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad en la composición comprendida entre 0.1 mg y 50 mg, ~~en mezcla asociativa con~~ partículas que comprenden ácido cítrico, naloxona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad en la composición comprendida entre 0.125 mg y 12.5 mg, y un disgregante seleccionado de croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, polivinilpirrolidona reticulada o una mezcla de los mismos, donde la proporción de la dosis de buprenorfina:naloxona es de aproximadamente 4:1 (calculada como bases libres) y donde las micropartículas de buprenorfina y las partículas que comprenden ácido cítrico están en contacto íntimo entre sí.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que las micropartículas de buprenorfina tienen un diámetro medio en base al peso inferior a 15 μm .
3. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se presenta como una mezcla interactiva que comprende micropartículas de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma presentada sobre las superficies de partículas vehículo.
4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la que las

partículas vehículo son de un tamaño que está entre 100 y 800 μm .

5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en la que las partículas vehículo son hidrosolubles.

5

6. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en la que las partículas vehículo comprenden manitol.

7. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en la que las partículas de ácido cítrico, se presentan y actúan como partículas vehículo.

8. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que está en forma de un comprimido adecuado para administración sublingual.

9. Un procedimiento para la preparación de una composición como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, que comprende mezclar en seco las partículas vehículo con buprenorfina o una sal de la misma.

10. Un procedimiento para la preparación de un comprimido sublingual como se ha definido en la reivindicación 8, que comprende comprimir o

compactar directamente una composición como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende micropartículas de buprenorfina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una
5 cantidad en la composición comprendida entre 0.1 mg y 50 mg, partículas que comprenden ácido cítrico, naloxona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad en la composición comprendida entre 0.125 mg y 12.5 mg, y un disgregante seleccionado de croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, polivinilpirrolidona reticulada o una mezcla de los mismos,
10 donde la proporción de la dosis de buprenorfina:naloxona es de aproximadamente 4:1 (calculada como bases libres) y donde las micropartículas de buprenorfina y las partículas que comprenden ácido cítrico están en contacto íntimo entre sí.
- 15 2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que las micropartículas de buprenorfina tienen un diámetro medio en base al peso inferior a 15 μm .
- 20 3. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se presenta como una mezcla interactiva que comprende micropartículas de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma presentada sobre las superficies de partículas vehículo.
- 25 4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la que las partículas vehículo son de un tamaño que está entre 100 y 800 μm .

5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en la que las partículas vehículo son hidrosolubles.

5 6. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en la que las partículas vehículo comprenden manitol.

7. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en la que las partículas de ácido cítrico, se presentan y
10 actúan como partículas vehículo.

8. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que está en forma de un comprimido adecuado para administración sublingual.
15

9. Un procedimiento para la preparación de una composición como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, que comprende mezclar en seco las partículas vehículo con buprenorfina o una sal de la misma.
20

10. Un procedimiento para la preparación de un comprimido sublingual como se ha definido en la reivindicación 8, que comprende comprimir o compactar directamente una composición como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
25