

Señor
Director de la Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo
E. S. D.

Re.: Expediente No. **NC2017/0010744**
Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:
“COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA Y RESISTENTES A EXTRACCIÓN POR SOLVENTES QUE COMPRENDEN UN PRINCIPIO ACTIVO DERIVADO DE OPIOIDES O ESTIMULANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, UN HIDROXIPOLIALQUILENO Y UN DESINTEGRANTE” (Nuevo Título)
Solicitante: **GRÜNENTHAL GMBH**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **579** notificado el **18 de enero de 2019**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Título

El examinador ha sugerido modificar el título, con base al objeto de la invención. Es por ello, que el nuevo Título asignado es:

“COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA Y RESISTENTES A EXTRACCIÓN POR SOLVENTES QUE COMPRENDEN UN PRINCIPIO ACTIVO DERIVADO DE OPIOIDES O ESTIMULANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, UN HIDROXIPOLIALQUILENO Y UN DESINTEGRANTE”

2. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- Se ha especificado el tipo de compuesto farmacológicamente activo, de desintegrante y de óxido de polialquileno en la nueva reivindicación 1. Esta nueva reivindicación encuentra soporte en las reivindicaciones originales 1, 3, 7, 8 y 9.
- Se han eliminado las reivindicaciones originales 3, 7-9.

3. Claridad del pliego reivindicatorio

Tal como se ha mencionado previamente el pliego reivindicatorio ha sido modificado para que resulte más claro y conciso. No obstante, se solicita al examinador tener en cuenta las siguientes aclaraciones:

3.1. El Examinador objeta las expresiones “al menos”, “y/o” de las reivindicaciones porque resultan imprecisas y producen falta de claridad.

3.1.1. El uso de la expresión “y/o” no produce imprecisión en las reivindicaciones porque lo que define son dos alternativas, que se pueden dar independientemente o a la vez lo cual con todo el respeto es claro.

Por ejemplo en la nueva reivindicación 1, la expresión “con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica **y/o** con base en el peso total de las partículas” indica que el porcentaje expresado se define en base a “A y/o B”, es decir en base a A, o en base a B, o en base a A+B, esto es son sólo 3 alternativas claras y bien definidas.

3.1.2. Respetuosamente, el Solicitante discrepa con la objeción al término “al menos”. El término “al menos” puede ser amplio, pero no es impreciso. En contra de la opinión del Examinador este término, por ejemplo cuando se utiliza en la reivindicación 1 de la siguiente forma: “al menos 25% en peso” no es impreciso, porque permite una comparación con el estado de la técnica de forma que por ejemplo un documento que divulgase la característica de “10% o 15%, se podría comparar con la materia-objeto de la reivindicación y claramente no caería dentro de la característica “al menos 25% en peso”. Cualquier otro número por ejemplo 27% o 30% o 100% sí caerían dentro de dicha característica y la anticiparían. Por ello este término es amplio lo cual no significa que no sea claro, ya que sí permite la comparación con el estado de la técnica.

3.2. El Examinador objeta que las reivindicaciones 1 y 7 no son concisas.

3.2.1. La reivindicación 7 ha sido eliminada. La objeción queda así superada.

3.2.2. En la nueva reivindicación 1 se ha restringido el alcance de protección limitando las expresiones “un compuesto farmacológicamente activo”, “un óxido de polialquileno”, “un desintegrante” y un “opiáceo” a un determinado grupo de compuestos concretos. Por lo tanto, la objeción queda así superada en nuestra opinión.

En vista de lo anterior, el pliego reivindicatorio cumple con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486.

4. **Determinación del Estado de la Técnica**

El examinador ha determinado el arte previo con base en la fecha de la fecha de la presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, siendo esta 24 de abril de 2015. Se han citado los siguientes documentos:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2013/017242	Tamper-resistant tablet providing immediate drug release	07/Febrero/2013
D2	US2009004267	Dosage form with impeded abuse	01/Enero/2009
D3	US2014356426	Tamper-resistant dosage form containing one or more particles	04/Diciembre/2014
D4	US2013028970	Tamper-resistant tablet providing immediate drug release	31/Enero/2013

5. **Novedad**

El examinador considera que la presente invención no es nueva a la vista de los siguientes documentos del estado de la técnica, los cuales protegen otras invenciones del Solicitante:

D1 - WO 2013/017242

D2 - US 2009 004267

D3 - US 2014 356426

D4 - US 2013 028970

Respetuosamente, el Solicitante discrepa con la opinión del Examinador.

Respecto a D1

En primer lugar, el Examinador opina que la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en un contenido entre el 5 % y el 12,5 % descrita en D1 podría considerarse un desintegrante.

El Solicitante no está de acuerdo con dicha opinión porque la hidroxipropilmetilcelulosa, como se describe en general en D1, no es un desintegrante.

Un desintegrante por definición sirve para facilitar la desintegración de las formas de dosificación. Esto se consigue normalmente mediante hinchamiento que da como resultado una ruptura de la forma de dosificación. Por ejemplo, el desintegrante glicolato de almidón de sodio se hincha de 7 a 12 veces en menos de 30 segundos y el desintegrante croscarmelosa se hincha de 4 a 8 veces en menos de 10 segundos.

Sin embargo, no hay indicación en D1 de que la hidroxipropilmetilcelulosa como se describe en dicho documento tenga una capacidad de desintegración de este tipo.

Si bien determinados tipos de hidroxipropilmetilcelulosa podrían formar un subgrupo de hidroxipropilmetilcelulosas que debido a su peso molecular y grado de sustitución con grupos hidroxipropilo y grupos metilo tienen determinada capacidad de desintegración, no hay indicios en D1 de que la hidroxipropilmetilcelulosa pertenezca a dicho subgrupo. Por el contrario, el propósito de la hidroxipropilmetilcelulosa de acuerdo con D1 es servir como agente formador de gel/agentes gelificantes (véase D1, página 21, primer párrafo; página 43, último párrafo).

Por otro lado, la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud se ha especificado con respecto a los derivados de celulosa. Entendemos que el Examinador considera que la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) se incluye en la expresión genérica derivado de celulosa. En la nueva reivindicación 1, la expresión genérica "derivados de celulosa" se ha especificado a "croscarmelosa de sodio" que claramente no abarca ninguna hidroxipropilmetilcelulosa.

Además, el Solicitante observa que D1 desvela diversos desintegrantes en diversos contenidos de peso (véase D1, páginas 13/14). Sin embargo, de acuerdo con el contenido de D1, los desintegrantes, si los hay, están presentes fuera de las partículas (2), en concreto, en un material de matriz (3) en el que están incluidas dichas partículas (véase D1, Figura 1; página 13, tercer párrafo).

Por el contrario, de acuerdo con la presente invención, las partículas comprenden los tres ingredientes, el desintegrante, el compuesto farmacológicamente activo y también el óxido de polialquileno. Como se especifica en la nueva reivindicación 1, el compuesto farmacológicamente activo se dispersa en una matriz que comprende el óxido de polialquileno y el desintegrante. Por tanto, de acuerdo con la presente invención, el compuesto farmacológicamente activo, el óxido de polialquileno y el desintegrante están presentes mezclados entre sí dentro de las partículas, mientras que de acuerdo con D1, el desintegrante se separa espacialmente del compuesto farmacológicamente activo y el óxido de polialquileno. De acuerdo con D1, el desintegrante está presente en el material de matriz (3), mientras que el compuesto

farmacológicamente activo y el óxido de polialquileno están presentes en partículas (2).

En segundo lugar, el Ejemplo 2-2 de D1 contiene polivinilpirrolidona reticulada (PVP CL) que no se incluye en el grupo Markush de desintegrantes de acuerdo con la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud y que contiene PVP con un contenido del 5 % en peso, que está por debajo del intervalo del 10 al 30 % en peso de acuerdo con la nueva reivindicación 1.

Por tanto, la materia objeto de la nueva reivindicación 1 es nueva con respecto a D1.

Respecto a D2

El Examinador cita D2 en el que la crospovidona puede estar presente en un contenido del 5 %.

Por un lado, en la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud ya no se definen las polivinilpirrolidonas. Por tanto, la definición de los desintegrantes en la nueva reivindicación 1 no abarca la crospovidona (es decir, polivinilpirrolidona reticulada).

Adicionalmente, la nueva reivindicación 1 ahora especifica el contenido de peso del desintegrante que está dentro del intervalo del 10 al 30 % en peso, es decir, significativamente superior al 5 % de acuerdo con D2 mencionado por el Examinador.

Por otro lado, en D2, las partículas están preferentemente recubiertas con desintegrante o el relleno de la cápsula comprende desintegrante fuera de las partículas (véase D2, [0134]). Por tanto, cuando el desintegrante está presente en un recubrimiento, el desintegrante se separa espacialmente del compuesto farmacológicamente activo y el óxido de polialquileno, es decir, en una disposición de este tipo de acuerdo con D2, el compuesto farmacológicamente activo no se dispersa en una matriz que comprende el óxido de polialquileno y el desintegrante.

Esta disposición que difiere de la presente invención también se ejemplifica en los Ejemplos de D2.

Los Ejemplos 1 a 5 de D2 tienen en común que las cápsulas se llenaron con gránulos (partículas) producidos de acuerdo con el Ejemplo 1.1. Los gránulos de acuerdo con el Ejemplo 1.1 de D2, sin embargo, no contienen ningún desintegrante.

De acuerdo con los Ejemplos 1 a 5 de D2, estos gránulos se mezclan con varios desintegrantes y después se cargan en cápsulas. Por tanto, en la disposición ejemplificada de acuerdo con D2, el compuesto farmacológicamente activo no se dispersa en una matriz que comprende el óxido de polialquileno y el desintegrante.

Los gránulos de acuerdo con el Ejemplo 6 de D2 contienen el 5 % en peso de crospovidona. Sin embargo, como ya se ha mencionado anteriormente, la crospovidona no se incluye en el grupo Markush de la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud y el contenido en peso del 5 % está muy por debajo del límite inferior del 10 % en peso de acuerdo con la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud.

Resumiendo, por tanto, la materia objeto de la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud es nueva con respecto a D2.

Respecto a D3

El Examinador cita D3, de acuerdo con la cual la hipromelosa (es decir, la hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC) puede estar presente en contenidos del 10 %, el 7,41 % y el 5,94 %.

Sin embargo, no hay indicios en D3 de que la hidroxipropilmetilcelulosa como se describe en dicho documento pertenezca al subgrupo de hidroxipropilmetilcelulosas específicas que tienen capacidad de desintegración. Por el contrario, el propósito de la hidroxipropilmetilcelulosa de acuerdo con D3 es servir como material de matriz de liberación prolongada en el que se incluye el ingrediente farmacológicamente activo (véase D3, [0218], [0254], [0292]). Sin embargo, la liberación prolongada conseguida mediante el retardo de la matriz es justo lo contrario de la liberación inmediata de acuerdo con la presente invención.

Adicionalmente, en la nueva reivindicación 1, se han especificado los derivados de celulosa. En la nueva reivindicación 1, la expresión genérica "derivados de celulosa" se ha especificado a "croscarmelosa de sodio" que claramente no abarca ninguna hidroxipropilmetilcelulosa.

Por tanto, la materia objeto de la nueva reivindicación 1 es nueva con respecto a D3.

Respecto a D4

El Examinador cita D4 que está relacionado estrechamente con D1.

En primer lugar, no hay ninguna indicación en D4 de que la hidroxipropilmetilcelulosa como se describe en general en dicho documento tenga una capacidad de desintegración de este tipo. Si bien determinados tipos de hidroxipropilmetilcelulosa pueden formar un subgrupo de hidroxipropilmetilcelulosas que debido a su peso molecular y grado de sustitución con grupos hidroxipropilo y grupos metilo tienen

alguna capacidad de desintegración, no hay indicios en D4 de que la hidroxipropilmetilcelulosa como se describe en dicho documento pertenezca a dicho subgrupo. Por el contrario, la función de la hidroxipropilmetilcelulosa de acuerdo con D4 es la de servir como agente formador de gel (véase D4, [0121]).

En segundo lugar, la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud se ha especificado con respecto a los derivados de celulosa. Entendemos que el Examinador considera que la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) se incluye en la expresión genérica derivado de celulosa. En la nueva reivindicación 1, la expresión genérica "derivados de celulosa" se ha especificado a "croscarmelosa de sodio" que claramente no abarca ninguna hidroxipropilmetilcelulosa.

El Solicitante observa que D4 desvela diversos desintegrantes en diversos contenidos de peso (véase D1, [0076]-[0080]). Sin embargo, de acuerdo con el contenido de D4, los desintegrantes, si los hay, están presentes fuera de las partículas (2), en concreto, en un material de matriz (3) en el que están incluidas dichas partículas (véase D4, Figura 1; [0077]).

Por el contrario, de acuerdo con la presente invención, las partículas comprenden los tres ingredientes, el desintegrante, el compuesto farmacológicamente activo y también el óxido de polialquileno. Como se especifica en la reivindicación 1 de la presente solicitud, el compuesto farmacológicamente activo se dispersa en una matriz que comprende el óxido de polialquileno y el desintegrante. Por tanto, de acuerdo con la presente invención, el compuesto farmacológicamente activo, el óxido de polialquileno y el desintegrante están presentes mezclados entre sí dentro de las partículas, mientras que de acuerdo con D4, el desintegrante está separado espacialmente del compuesto farmacológicamente activo y el óxido de polialquileno. De acuerdo con D4, el desintegrante está presente en el material de matriz (3), mientras que el compuesto farmacológicamente activo y el óxido de polialquileno están presentes en las partículas (2).

Por tanto, la materia objeto de la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud es nueva con respecto a D4.

En resumen, la materia objeto de la nueva reivindicación 1 es nueva con respecto al estado de la técnica citado. Lo mismo se aplica a la materia objeto de las reivindicaciones restantes que dependen directa o indirectamente de la nueva reivindicación 1.

6. Nivel Inventivo

Un gran número de sustancias farmacológicamente activas tienen potencial de ser objeto de abuso o mal uso, es decir, pueden usarse para producir efectos que no son compatibles con su uso previsto. Por ejemplo, de los opioides, que presentan una excelente eficacia para controlar el dolor de grave a extremadamente grave, se abusa con frecuencia para inducir estados eufóricos similares a la intoxicación. En particular, se abusa en consecuencia de sustancias activas que tienen un efecto psicotrópico.

Para permitir el abuso, las formas de dosificación correspondientes, tales como comprimidos o cápsulas, se trituran, por ejemplo, el toxicómano las muele, la sustancia activa se extrae del polvo obtenido usando un líquido preferentemente acuoso y, después de filtrarse opcionalmente a través de lana de algodón o guata de celulosa, la solución resultante se administra por vía parenteral, en particular por vía intravenosa. Este tipo de dosificación da como resultado una difusión aún más rápida de la sustancia activa en comparación con el abuso oral, con el resultado deseado por el toxicómano, en concreto, el “subidón”. Este “subidón” o estos estados eufóricos similares a la intoxicación también se alcanzan si la forma de dosificación en polvo se administra por vía nasal, es decir, se inhala.

Se han desarrollado diversos conceptos para evitar el abuso de fármacos.

Se ha propuesto incorporar en las formas de dosificación agentes aversivos y/o antagonistas de manera que solo produzcan sus efectos aversivos y/o antagonísticos cuando se manipulan las formas de dosificación. Sin embargo, la presencia de dichos agentes aversivos principalmente no es deseable y existe la necesidad de proporcionar suficiente resistencia a la manipulación sin depender de agentes aversivos y/o antagonistas.

Otro concepto para prevenir el abuso se basa en las propiedades mecánicas de las formas de dosificación farmacéuticas, en particular una mayor resistencia a la rotura (resistencia a la trituración). La principal ventaja de dichas formas de dosificación farmacéuticas es que la trituración, en particular la pulverización, por medios convencionales, tales como la molienda en un mortero o la fractura por medio de un martillo, es imposible o al menos se impide sustancialmente. Por tanto, la pulverización, necesaria para el abuso, de las formas de dosificación mediante los medios disponibles por lo general para un posible toxicómano se evita o al menos se complica.

Sin embargo, las propiedades de estas formas de dosificación resistentes a la manipulación no son satisfactorias en todos los aspectos. Existe la necesidad de formas de dosificación resistentes a la manipulación que posean resistencia a la trituración y liberen el compuesto farmacológicamente activo lo más rápido posible (liberación inmediata), es decir, deberían mostrar un aumento gradual que alcance del

85 % al 100 % entre 30 y 45 minutos o más. Cuando se intenta manipular la forma de dosificación con el fin de preparar una formulación adecuada para el abuso por administración intravenosa, la parte líquida de la formulación que puede separarse del resto por medio de una jeringa debe ser lo menos posible, por ejemplo, no debe contener más del 10 % en peso del compuesto farmacológicamente activo contenido originalmente en forma de dosificación.

El objetivo de la presente invención es proporcionar formas de dosificación farmacéuticas resistentes a la manipulación que proporcionen una liberación rápida del compuesto farmacológicamente activo y que tengan ventajas en comparación con las formas de dosificación farmacéuticas resistentes a la manipulación.

La solución técnica se ha conseguido mediante la materia objeto de la nueva reivindicación 1, es decir, *una forma de dosificación farmacéutica de liberación inmediata resistente a la manipulación que comprende una multitud de partículas que comprenden un compuesto farmacológicamente activo, un óxido de polialquileno y un desintegrante;*

en la que el compuesto farmacológicamente activo es (i) un opiáceo seleccionado del grupo que consiste en oxicodona, hidrocodona, oximorfona, hidromorfona, morfina, tramadol, tapentadol y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos; o (ii) un estimulante seleccionado del grupo que consiste en anfetamina, dexanfetamina, metilfenidato, dexmetilfenidato, pseudoefedrina y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos;

en la que el compuesto farmacológicamente activo se dispersa en una matriz que comprende el óxido de polialquileno y el desintegrante;

en la que el desintegrante se selecciona del grupo que consiste en polisacáridos, almidones, derivados de almidón, glicolato de almidón de sodio, carboximetil almidón de sodio, derivados de celulosa, croscarmelosa de sodio, acrilatos, polivinilpirrolidonas y sustancias liberadoras de gases;

en la que el contenido del desintegrante está dentro del intervalo del 10 % en peso al 30 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o basado en el peso total de las partículas;

en la que el óxido de polialquileno se selecciona entre óxido de polimetileno, óxido de polietileno y óxido de polipropileno o copolímeros de los mismos; y

en la que el contenido del óxido de polialquileno es inferior al 25 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o basado en el peso total de las partículas.

Sorprendentemente, se ha descubierto sorprendentemente que pueden proporcionarse formas de dosificación resistentes a la manipulación que, por una parte, proporcionen una liberación inmediata del compuesto farmacológicamente activo y que, por otro lado, proporcionen una resistencia mejorada a la manipulación, en particular con respecto a la resistencia frente a la extracción con disolvente.

Sorprendentemente, se ha descubierto que las formas de dosificación oral pueden diseñarse para proporcionar el mejor compromiso entre la resistencia a la manipulación, el tiempo de desintegración y la liberación de fármaco, la carga de fármaco, la capacidad de procesamiento (especialmente la capacidad de formación de comprimidos) y el cumplimiento del paciente.

Las ventajas de las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención también se ilustran mediante los datos experimentales comparativos contenidos en la presente solicitud.

El Ejemplo 5 de la presente solicitud se refiere a los extrudatos que se prepararon a partir de las siguientes composiciones en condiciones de extrusión idénticas:

composición [%]:	5-1	5-2	5-3	5-4	5-5	5-6	5-7
por dosis	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso
Sulfato de anfetamina	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00
Ácido cítrico	0,80	0,80	-	-	-	-	-
PEG 6000	14,00	14,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,04
Alfa-Tocoferol	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Goma de xantano de tipo 602	-	5,00	-	-	-	-	-
Óxido de polietileno 7 Mio.	73,00	48,00	54,70	54,70	54,70	54,70	54,76
desintegrantes:							
Croscarmelosa de sodio	-	20,00	20,00	-	-	-	-
Carboximetil almidón	-	-	-	20,00	-	-	-
Almidón 1500	-	-	-	-	20,00	-	-
NaHCO3	-	-	-	-	-	20,00	-
PVP-CL	-	-	-	-	-	-	20,00
Suma	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Disolución in vitro [%]:							
después de 5 min	67	61	51	48	62	45	63
después de 15 min	90	90	85	81	83	70	87
después de 30 min	96	97	94	93	94	80	93

después de 60 minutos	98	99	97	97	98	84	96
capacidad de extracción [%]:							
media [%]	30,30	26,11	10,70	8,23	0,00*	9,87	48,98

* no sometido a ensayo, muestra demasiado gelatinosa y no puede extraerse con una jeringa.

El Ejemplo 5-1 es un ejemplo comparativo, debido a que la composición no contiene ningún desintegrante. El Ejemplo 5-7 es un ejemplo comparativo, debido a que la composición comprende polivinilpirrolidona reticulada, pero no un desintegrante seleccionado entre el grupo que consiste en polisacáridos, almidones, derivados de almidón, derivados de celulosa, acrilatos y sustancias liberadoras de gases.

Los Ejemplos 5-2 a 5-6 son ejemplos inventivos.

Queda claro a partir de los datos experimentales anteriores que, en lo que respecta a formas de dosificación resistentes a la manipulación que proporcionan liberación inmediata, los desintegrantes sometidos a ensayo proporcionan una resistencia mejorada contra la extracción con disolvente (capacidad de extracción). La croscarmelosa de sodio (5-2, 5-3), el carboximetil almidón (5-4), el almidón 1500 (5-5) y el hidrogenocarbonato de sodio proporcionaron los mejores resultados, mientras que PVP-CL (5-7) no mostró una ventaja sobre la composición comparativa (5-1).

El ejemplo 6 de la presente solicitud se refiere a una serie de composiciones A a F que se prepararon para los siguientes IFA: oxicodona, hidrocodona, sulfato de morfina e hidromorfona, respectivamente:

composición [%]:	6-A	6-B	6-C	6-D	6-E	6-F
por dosis	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso
IFA1	5,56	5,56	5,56	5,56	5,56	5,56
Ácido cítrico	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80
PEG	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00
Alfa-tocoferol	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
PEO 7 Mio	79,44	59,44	59,44	74,44	54,44	54,44
agentes gelificantes:						
Carbopol 71G	-	20,00	15,00	-		-
Goma de xantano	-	-	5,00	5,00	5,00	5,00
desintegrantes:						
Carboxi metil almidón	-	-	-	-	20,00	-
Croscarmelosa de sodio	-	-	-	-	-	20,00
Suma	100	100	100	100	100	100

¹ Las composiciones de la A a la F que contenían Hidromorfona como IFA se modificaron en el sentido de que contenían solo 8,00 mg de Hidromorfona. La diferencia de 2,00 mg se reemplazó por la cantidad correspondiente de PEO.

Los Ejemplos 6-A a 6-D son ejemplos comparativos, debido a que las composiciones no contienen ningún desintegrante.

Los ejemplos 6-E y 6-F son ejemplos inventivos.

La liberación in vitro, así como la resistencia frente a la extracción con disolvente, se determinaron de acuerdo con la invención. Los resultados para los diferentes ingredientes farmacológicamente activos se muestran en la tabla a continuación:

	Oxicodona		Hidrocodona		Sulfato de morfina		Hidromorfona	
Formulación	Extra.	Dis.	Extra.	Dis.	Extra.	Dis.	Extra.	Dis.
6-A	50 %	73 %	40 %	87 %	34 %	87 %	49 %	84 %
6-B	40 %	90 %	0 %	91 %	9 %	83 %	29 %	87 %
6-C	28 %	90 %	0 %	95 %	3 %	82 %	26 %	89 %
6-D	12 %	91 %	32 %	75 %	14 %	88 %	33 %	91 %
6-E	0 %	94 %	5 %	92 %	0 %	90 %	14 %	91 %
6-F	2 %	94 %	1 %	103 %	-	-	7 %	91 %

Extra. = extraído en disolvente; Dis. = disolución después de 30 minutos.

Queda claro a partir de los datos comparativos anteriores que los desintegrantes en las formulaciones E y F inventivas de acuerdo con la presente invención proporcionan el mejor rendimiento con respecto a la liberación inmediata del fármaco y la resistencia a la extracción con disolvente para todos los ingredientes farmacológicamente activos sometidos a ensayo, mientras que las formulaciones comparativas A, B, C y D solo proporcionaron efectos parciales para algunos de los ingredientes farmacológicamente activos sometidos a ensayo.

La nueva reivindicación 1 representa un grado razonable de generalización a partir de la sección experimental de la presente solicitud y, por tanto, la diversidad de datos experimentales es proporcional en alcance con las reivindicaciones y la tendencia derivada de los datos experimentales en apoyo de los efectos técnicos inesperados (es decir, la liberación inmediata del compuesto farmacológicamente activo y la provisión de resistencia a la manipulación mejorada, en particular con respecto a la resistencia frente a la extracción con disolvente) es coherente.

La materia objeto de la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud no solo es nueva, sino que también implica actividad inventiva.

El Examinador considera que D1 (documento WO 2013/017242) es el documento del estado de la técnica más cercano.

La materia objeto de la nueva reivindicación 1 difiere de D1 en la naturaleza y el contenido de desintegrante, y en la ubicación del desintegrante, respectivamente. El Ejemplo 2-2 de D1 contiene el 5 % en peso de polivinilpirrolidona reticulada (PVP CL) que no se incluye en la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud.

Adicionalmente, como se demuestra mediante el ejemplo comparativo 5-7, PVP CL no produce los efectos ventajosos con respecto a la resistencia frente a la extracción con disolvente, sino que es incluso perjudicial en este sentido (véase el ejemplo 5-7 frente al Ejemplo 5.1).

Ni D1 ni ninguno de los documentos restantes D2, D3 y D4 contienen ninguna enseñanza de que los desintegrantes del grupo de Markush de acuerdo con la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud mejoren la resistencia de las formas de dosificación farmacéuticas frente a la extracción con disolvente.

En este contexto, ha de observarse que un contenido de desintegrante que ascienda a más del 5 % en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación, es inusualmente alto.

Adicionalmente, ha de observarse que la presente invención se refiere a formas de dosificación resistentes a la manipulación que presentan una resistencia mecánica mejorada (véase la presente solicitud, último párrafo pág. 7 y primer párrafo pág. 8, último párrafo pág. 91, líneas 8-20 pág. 93). Un desintegrante normalmente sirve para facilitar la ruptura o desintegración por hinchamiento. Sin embargo, una ruptura de este tipo es diametralmente opuesta a la resistencia a la manipulación de las partículas que están contenidas en las formas de dosificación de acuerdo con la presente invención. Un experto esperaría que una alta resistencia mecánica contrarrestaría y disminuiría el efecto desintegrante de los desintegrantes y, por tanto, no tendría ningún incentivo para incorporar desintegrantes.

Por tanto, la materia objeto de la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud no solo es nueva, sino que también posee actividad inventiva. Lo mismo se aplica a la materia objeto de las reivindicaciones restantes que dependen directa o indirectamente de la reivindicación enmendada 1.

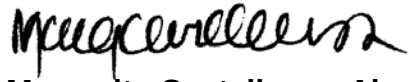
7. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones del nuevo pliego reivindicatorio, cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

8. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por siete (7) reivindicaciones.

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/lt
P5010
RESPUESTA EXAMEN DE FONDO