Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. 13138069

Asunto: Solicitud de patente para: FORMULACIONES QUE COMPRENDEN N-TERT-BUTIL-3-[(5-METIL-2-{[4-(2-PIRROLIDIN-1-ILETOXI)FENIL]AMINO}PIRIMIDIN-4-IL)AMINO]BENCENOSULFONAMIDA, CELULOSA MICROCRISTALINA Y ESTEARIL FUMARATO DE SODIO

Solicitante: IMPACT BIOMEDICINES, INC.

Fecha de solicitud: 07 de junio de 2013

RESPUESTA A SEGUNDO EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio **13586**, notificado el 18 de diciembre de 2019.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aporto un nuevo Capítulo Reivindicatorio conformado por 21 reivindicaciones, el cual reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado junto con el recurso de reposición del 17 de septiembre de 2015, en donde se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 5, 6, 14, 15 y 18 a 20;

- las nuevas Reivindicaciones 1 a 11, 14, 15 y 21 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 1 a 4, 7 a 13, 16, 17 y 21, respectivamente;
- se agregan las nuevas Reivindicaciones 12 y 19, las cuales encuentran soporte al menos en los párrafos [0007] y [0072] del Capítulo Descriptivo;
- se agregan las nuevas Reivindicaciones 13 y 20, las cuales encuentran soporte en las antiguas Reivindicaciones 1 y 17 y en el párrafo [0073] del Capítulo Descriptivo;
- se agrega la nueva Reivindicación 16, la cual encuentra soporte en los párrafos [0011] y [0070] del Capítulo Descriptivo;
- se agrega la nueva Reivindicación 17, la cual encuentra soporte al menos en el párrafo [0072] del Capítulo Descriptivo;
- se agrega la nueva Reivindicación 18, la cual encuentra soporte al menos en el párrafo [0076] del Capítulo Descriptivo;
- se ajusta el Capítulo Reivindicatorio para reclamar una formulación, lo cual encuentra soporte al menos en el párrafo [0072] del Capítulo Descriptivo;
- se reemplazan las referencias al compuesto *N-tert*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida y el monohidrato de dihidrocloruro del mismo por sus fórmulas estructurales, lo cual encuentra soporte en los párrafos [0065] y [0070] del Capítulo Descriptivo;
- en las nuevas Reivindicaciones 1 y 15 se realizan las siguientes modificaciones:
    - se elimina la expresión "*una mezcla de*";
    - se reemplaza la expresión "*monohidrato de dihidrocloruro*" por "*hidrato*", lo cual encuentra soporte en el párrafo [0072] del Capítulo Descriptivo;
    - se incluyen la relación en peso entre el compuesto y la celulosa microcristalina y el porcentaje en peso de el estearil fumarato de sodio, lo cual encuentra soporte en los párrafos [0075] y [0076] del Capítulo Descriptivo;
- en la nueva Reivindicación 2 se eliminó la expresión "*en la que el peso especificado es el peso del resto de base libre del compuesto*";
- se actualizaron las dependencias de acuerdo a los cambios mencionados.

Esta modificación se ajusta al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO AL TÍTULO

El Examinador señala que el título de la presente invención no corresponde con el objeto de la solicitud ya que hace referencia a una combinación.

Teniendo en cuenta las amables sugerencias del Examinador, el título de la invención ha sido modificado de tal forma que ahora lee:

"FORMULACIONES QUE COMPRENDEN N-TERT-BUTIL-3-[(5-METIL-2-{[4-(2-PIRROLIDIN-1-ILETOXI)FENIL]AMINO}PIRIMIDIN-4-IL)AMINO]BENCENOSULFONAMIDA, CELULOSA MICROCRISTALINA Y ESTEARIL FUMARATO DE SODIO"

Por consiguiente, considero superada cualquier objeción relacionada con el título de la presente invención. Esta modificación se ajusta al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituye una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

III. EN CUANTO A LA CLARIDAD

En primer lugar, quisiera señalar que la formulación reclamada ahora se encuentra definida mediante cada uno de sus componentes y proporciones de los mismos. En particular, tal y como se señaló en el numeral I. del presente memorial, se incluyó en las Reivindicaciones 1 y 15 la relación en peso entre el compuesto y la celulosa microcristalina y la proporción en peso del estearil fumarato de sodio en la formulación. Así entonces, solicito amablemente que se den por superadas las objeciones del Examinador en cuanto a este respecto.

Por otra parte, con respecto a la objeción acerca la expresión "*peso del resto de base libre del compuesto*", quisiera señalar que esta fue eliminada de la totalidad del Capítulo Reivindicatorio, solo con el ánimo de facilitar el tramite y sin aceptar lo señalado por el Examinador. Por lo tanto, considero superada la objeción al respecto.

Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona medianamente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

IV. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

No	Documento	Titulo	Fecha de publicación
D1	US20090088410	"*Methods for the treatment and management of myeloproliferative diseases using 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidyl)-isoindoline-1,3-dione in combination with other therapies*"	02 de abril de 2009
D3	Art. 1[1]	"*Potential application of silicified microcrystalline cellulose in direct-fill formulations for automatic capsule-filling machines*"	20 de febrero de 2003
D4	US20050069586	"*Stable pharmaceutical compositions of 2-azabicyclo[3.3.0]-octane-3-carboxylic acid derivatives*"	31 de marzo de 2005

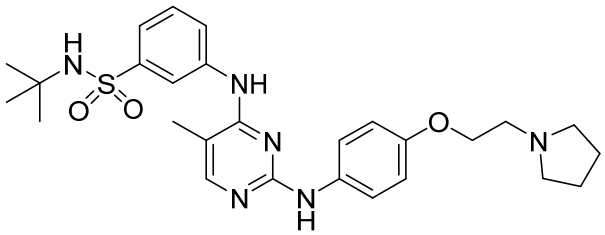
[1] Mintong Guo and Larry L. Augsburger, "Potential Application of Silicified Microcrystalline Cellulose in Direct-Fill Formulations for Automatic Capsule-Filling Machines: RESEARCH ARTICLE," *Pharmaceutical Development and Technology* 8, no. 1 (January 2003): 47–59, https://doi.org/10.1081/PDT-120017523.

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador señala que la Reivindicación 1 de la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de los documentos D1, D3 y D4. Respetuosamente difiero de la opinión del Examinador debido a lo siguiente:

En primer lugar, me permito señalar que la presente invención se refiere a una formulación adecuada para administración oral que comprende

(i) un compuesto:



o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo,

(ii) una celulosa microcristalina, y

(iii) estearil fumarato de sodio,

en donde

la relación en peso del compuesto a la celulosa microcristalina en la formulación es de 1:1.5 a 1:9, y

el estearil fumarato de sodio es 0.5% a 5% p/p de la formulación.

Teniendo claro el alcance de la materia reclamada, con el fin de demostrar el nivel inventivo de la presente invención, y basándome en la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Guía de la SIC) sobre el método problema-solución, a continuación, expongo cómo el arte previo citado por el Examinador no llevaría a la persona del oficio normalmente versada en la materia a la invención reclamada.

Con el ánimo de hacer una comparación directa con las conclusiones a las que llega el Examinador, considero a D1 como el arte previo más cercano a la presente invención, ya que se

refiere métodos para tratar, prevenir y/o manejar una enfermedad mieloproliferativa mediante la administración de 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolina-1,3-diona (pomalidomida), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un segundo agente activo como prednisona, un inhibidor de JAK1, un inhibidor de JAK2, un inhibidor de FLT3, un inhibidor de BCL2 o un inhibidor de HDAC (resumen). En particular, D1 divulga formas de administración unitaria de pomalidomida que comprenden adyuvantes, aglutinantes (como celulosa microcristalina), agentes de relleno, desintegrantes y lubricantes (párrafos [0114], [0155], [0157], [0161], y [0163]). Adicionalmente, D1 divulga que la pomalidomida puede ser administrado junto con un segundo agente activo como TG101348 (párrafo [0003]).

Sin embargo, contrario a la opinión del Examinador, el compuesto de la formulación de la presente invención (TG101348), corresponde solo a uno de los inhibidores de JAK2 divulgados en D1, usados <u>únicamente en combinación con otros agentes activos</u>. Adicionalmente, vale la pena resaltar que a pesar que algunos de los excipientes específicos de la formulación reclamada en la presente invención son solo mencionados en D1 de manera genérica, dicho documento no contiene mención alguna de formulaciones que comprendan únicamente el compuesto TG101348 junto con los excipientes específicos y proporciones de los mismos tal y como se reclama en la presente invención.

Por lo tanto, la formulación de la presente invención no solo difiere de D1 en la presencia del estearil fumarato de sodio, sino también en que i) las composiciones de D1 requieren la presencia obligatoria de pomalidomida, mientras que en la presente invención dicho compuesto no es mencionado; y ii) en las proporciones de los componentes reclamados.

Así entonces, D1 no debería ser considerado como un documento de arte previo relevante para la presente invención puesto que se refiere a la solución de un problema técnico diferente al de la presente invención. Particularmente, D1 se refiere <u>proporcionar terapias de combinación de pomalidomida junto con un segundo agente activo</u> para el tratamiento de enfermedades

mieloproliferativas. Por otra parte, la presente invención está dirigida a proporcionar una composición solida del Compuesto TG101348 para evitar problemas de aglomeración y formación de grumos durante su fabricación.

Ahora bien, contrario a la opinión del Examinador, la formulación reclamada presenta resultados inesperados asociados a las diferencias mencionadas anteriormente. En particular, el Compuesto TG101348 es un inhibidor de JAK2 disponible oralmente el cual es aprobado para su uso en Estados Unidos para el tratamiento de mielofibrosis, mielofibrosis vera post-policitemia y mielofibrosis post-trombocitemia. Así, durante el desarrollo de una formulación del Compuesto I, el Solicitante descubrió que la morfología de la forma de monohidrato de dihidrocloruro del Compuesto TG101348 variaba de "*partículas redondas y granulares (tamaño de partícula promedio ≈ 25 µm)*" a "*pequeñas agujas (tamaño de partícula promedio ≈ 7-10 µm)*" (párrafo [0191]). Sin embargo, el solicitante notó que la forma de agujas era altamente estática, **lo cual podía afectar negativamente la manufactura del producto farmacéutico y la uniformidad de contenido del mismo** (párrafo [0191]).

De hecho, se encontró que el monohidrato de dihidrocloruro del Compuesto I en forma de agujas pequeñas tiene una alta tendencia a aglomerarse durante el almacenamiento, lo cual no es un problema cuando la sustancia en forma una partícula granular redonda (párrafo [0192]). Incluso después de la desaglomeración de dicha forma de agujas pequeñas, se producía una aglomeración significativa casi instantáneamente (párrafo [0192]). Por lo tanto, el Solicitante tenía la tarea de resolver el problema técnico de preparar una composición sólida que evitara los problemas de aglomeración y formación de grumos.

La formulación inicial, cuando el producto estaba en su forma granular y redonda, comprendía una proporción del Compuesto I a agente de relleno de 50:50, junto 0.5% de lubricante de estearato de magnesio. Sin embargo, cuando la formulación era preparada con la forma de pequeñas agujas del monohidrato de dihidrocloruro del Compuesto en mención, se evidenciaba una baja fluidez y una adhesión significativa a los rodillos de metal dentro del compactador de

rodillo (párrafo [0193]). De esta manera, el Solicitante teorizó que incrementar la cantidad del lubricante de estearato de magnesio en la formulación podría solucionar la baja fluidez y la alta adhesión, pero incrementar la concentración de dicho lubricante en la formulación podría afectar de manera adversa la cinética de liberación del medicamente (párrafo [0194]). Por lo tanto, aumentar la cantidad de estearato de magnesio no proporcionaría una solución.

Así entonces, para solucionar lo problemas descritos, el Solicitante modificó las proporciones entre el compuesto y el agente de relleno, encontrando que una proporción de 40:60 (compuesto : agente de relleno), incluida en el alcance reclamado en la presente invención, demostró una fluidez mejorada al ser comparado con proporciones por fuera dicho alcance (50:50). Asimismo, el Solicitante encontró que al usar estearil fumarato de sodio en lugar de estearato de magnesio, se obtenía una formulación con una adhesión reducida y una fluidez mejorada (párrafo [0195]).

De esta manera, las características esenciales de la presente invención, es decir, una proporción entre el compuesto y el agente de relleno y la selección de un lubricante especifico, se encuentran asociadas a una mejora en la fluidez y adhesión. Por lo tanto, la presente invención proporciona evidencia de un efecto mejorado con respecto al arte previo citado.

En cuanto al problema técnico a ser solucionado, según la Según la Guía de la SIC, este debería plantearse de la siguiente manera: "*¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?*"[2]. En el presente caso, el Examinador ignora los efectos técnicos de la solicitud y formula de manera errónea el problema a ser resuelto por la presente invención de la siguiente manera "*¿Cómo modificar la cápsula conocida en D1 con el fin de obtener una cápsula alternativa?*".

Sin embargo, teniendo en cuenta los lineamientos de la Guía de la SIC, el problema técnico a ser resuelto por la presente invención debió haber sido formulado de la siguiente manera: *"¿cómo*

[2] Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014).

modificar las composiciones divulgadas en D1 para obtener formulaciones de TG101348 con una mejor fluidez y una adhesión al rodillo reducid durante su fabricación?".

Sin embargo, la persona medianamente versada en la materia no hubiera llegado a la solución planteada en la Reivindicación 1 de la presente invención mediante las enseñanzas de D1, toda vez que este no hace mención alguna de la fluidez o adhesión de las composiciones del compuesto TG101348. De hecho, D1 no contiene enseñanza o sugerencia alguna que hubiera llevado a la persona medianamente versada en la materia a incluir las proporciones entre el ingrediente activo y el agente de relleno reclamadas en la presente invención, ni a seleccionar el estearil fumarato de sodio como lubricante con el fin de aumentar la fluidez o reducir la adhesión de las composiciones durante su proceso de fabricación.

Ahora bien, con respecto a D3 como documento complementario, este se refiere a un artículo de investigación acerca de las propiedades físico-mecánicas de formulaciones que comprenden celulosa microcristalina y acetaminofén o piroxicam (resumen). Sin embargo, no es claro como de composiciones de acetaminofén o piroxicam junto con celulosa microcristalina se podrían obtener enseñanzas o inferencias útiles en la formulación de las composiciones de la presente invención. En particular, dado que el acetaminofén y el piroxicam son estructuralmente diferentes al Compuesto TG101348 de la presente invención, no es posible extrapolar la interacción entre cualquiera de dichos compuestos con la celulosa microcristalina al Compuesto incluido en la presente invención, ni mucho menos esperar los efectos benéficos mencionados anteriormente. De hecho, D3 no hace mención alguna de ningún tipo de aumento en la fluidez o la reducción en la adhesión durante la fabricación de las composiciones descritas en este. Por lo tanto, D3 es totalmente irrelevante para la presente invención.

Por otra parte, D4 se relaciona con formulaciones que comprenden Ramipril. En particular, la referencia citada divulga un estudio de ciertos excipientes usados en combinación con ingredientes activos totalmente diferentes al Compuesto I de la presente invención, específicamente, derivados de ácido 2-aza-biciclo[3.3.0]-octano-3-carboxilico. Sin embargo,

dicho documento no proporciona ninguna enseñanza o sugerencia que hubiera llevado a la persona medianamente versada en la materia a pensar que los excipientes útiles para los derivados de ácido 2-aza-biciclo[3.3.0]-octano-3-carboxilico pudieran ser usados con el Compuesto TG101348 de la presente invención. Asumir tal cosa, ignora claramente los principios científicos usados en el área de la química farmacéutica y es una clara muestra de un análisis en retrospectiva.

De esta manera, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no se podían prever a partir de las enseñanzas del arte previo citado por el Examinador sin llevar a cabo una actividad inventiva. Particularmente, la Guía de la SIC establece que las invenciones carecen de nivel inventivo cuando:

"*(…) en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva*".[3]

De la misma manera, el Manual para el examen de Solicitudes de Patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina, en su sección 10.8.1, señala que un compuesto químico o una composición química tienen nivel inventivo cuando el compuesto o la composición tienen <u>una estructura inesperada</u> o cuando estos presentan <u>un efecto técnico inesperado</u>[4]. En el presente caso, la persona medianamente versada en la materia basada en las enseñanzas de D3 o D4, no hubiera estado motivada a modificar las composiciones de D1 para excluir pomalidomida, incluir el estearil fumarato de sodio y ajustar las proporciones entre el Compuesto I y la celulosa microcristalina, con la expectativa razonable

[3] Superintendencia de Industria y Comercio, Op. cit. Sección 2.13.5.1

[4] Secretaria General de la Comunidad Andina, Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, y Oficina Europea de Patentes, «Manual para el examen de Solicitudes de atentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina», 2004, sección 10.8.1.

de obtener un aumento en la fluidez y una disminución de la adhesión de la formulación a los rodillos durante su formulación, tal y como se discutió anteriormente.

Por las razones expuestas anteriormente, considero que las Reivindicaciones 2 a 14 también son inventivas, pues al ser dependientes de la Reivindicación 1, presentan todas y cada una de sus características técnicas y, por lo tanto, presentan nivel inventivo. Asimismo, los anteriores argumentos se aplican *mutatis mutandis* al método reclamado en la Reivindicación 15 y sus dependientes.

Adicionalmente, es necesario resaltar que los argumentos en los que se basa el Examinador muestran lo que podría llamarse un análisis en retrospectiva o "*análisis hindsight*" porque, aunqueD3 y D4 divulgan algunos de los excipientes, estos se encuentran dirigidos a problemas técnicos totalmente diferentes. En otras palabras, el Examinador combinó las características estructurales mostradas anteriormente de D1, D3 y D4, sin considerar las enseñanzas específicas de dicho arte previo y las diferencias con la presente invención. De hecho, las objeciones del Examinador intentan encontrar las características esenciales de la invención reivindicada en porciones dispersas del arte previo, como si se tratara de armar un rompecabezas. Lo anterior se hace aún más evidente ya que, D3 y D4 se refieren a composiciones que comprenden ingredientes activos estructural y funcionalmente diferentes al Compuesto incluido en las formulaciones de la presente invención. De hecho, una persona medianamente versada en el campo de la química farmacéutica tendría claro que no es posible extrapolar la selección y optimización de excipientes entre formulaciones que comprenden ingredientes activos estructuralmente diferentes.

En conclusión, según la aproximación problema-solución llevada a cabo se reconoce claramente que la presente invención cumple con el requisito de nivel inventivo, puesto que el arte previo en efecto no es suficiente para brindar indicaciones acerca de la posibilidad de desarrollar la invención de manera evidente.

VI. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

I. ANEXO

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **21** reivindicaciones.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-25252-0843-0002-5

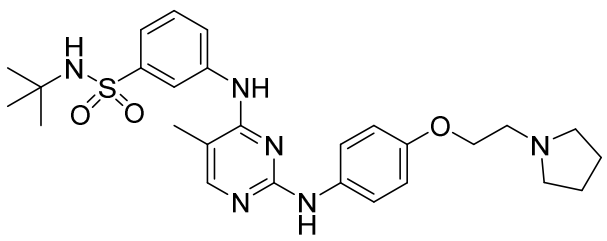
CYD\CYD\ID-306401\WPC25252

No. M-2020-306401\CYD

CAPÍTULO REIVINDICATORIO

1. Una formulación adecuada para administración oral que comprende

(i) un compuesto:



o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo,

(ii) una celulosa microcristalina, y

(iii) estearil fumarato de sodio,

en donde

la relación en peso del compuesto a la celulosa microcristalina en la formulación es de 1:1.5 a 1:9, y

el estearil fumarato de sodio es 0.5% a 5% p/p de la formulación.

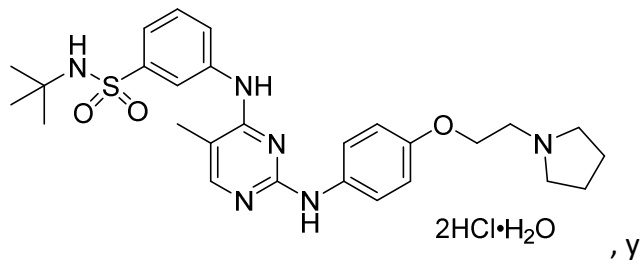
2. La formulación de la Reivindicación 1, en la que la formulación comprende 10 mg a 500 mg del compuesto.

3. La formulación de la Reivindicación 2, en la que la formulación comprende 10 mg, 40 mg, 100 mg o 200 mg del compuesto.

4. La formulación de la Reivindicación 3, en la que la formulación comprende 100 mg del compuesto.

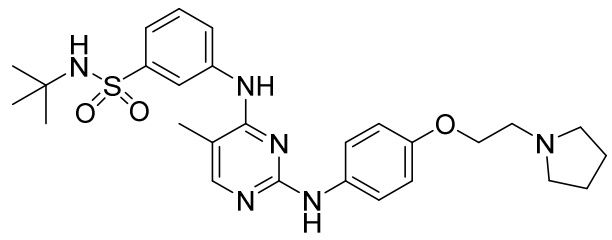
5. La formulación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde la celulosa microcristalina es celulosa microcristalina silicificada.

6. La formulación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en la que el compuesto está en la forma de monohidrato de dihidrocloruro :



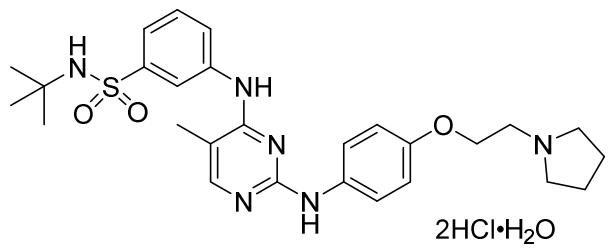
, y

la relación en peso de



a la celulosa microcristalina en la formulación es desde 1:1.5 a 1:9.

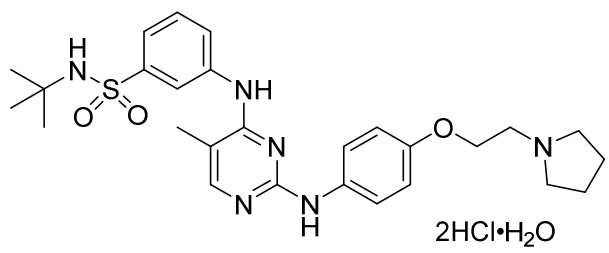
7. La formulación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en la que la formulación comprende 12 mg de:



,

122 mg de celulosa microcristalina silicificada y 1 mg de estearil fumarato de sodio.

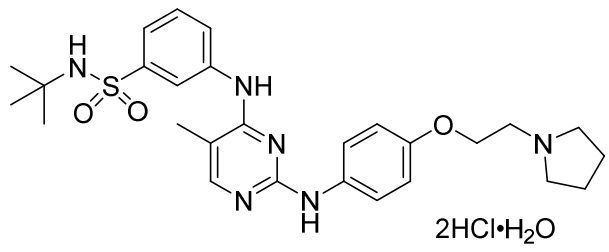
8. La formulación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en la que la formulación comprende 47 mg:



,

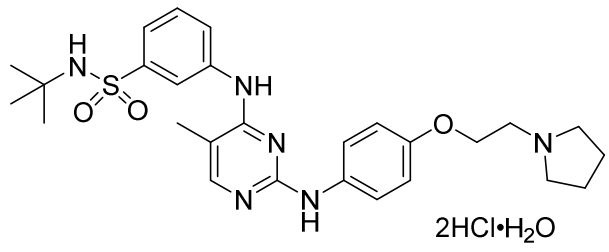
448 mg de celulosa microcristalina silicificada y 5 mg de estearil fumarato de sodio.

9. La formulación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en la que la formulación comprende 117 mg de



.

10. La formulación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en la que la formulación comprende 235 mg de



,

357 mg de celulosa microcristalina silicificada y 6 mg de estearil fumarato de sodio.

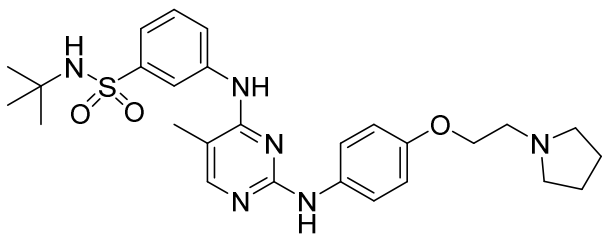
11. La formulación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6 y 9, en la que el estearil fumarato de sodio es 1% p/p de la formulación.

12. La formulación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, en la que la formulación está en una forma de dosificación unitaria.

13. La formulación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, en la que la formulación es en una capsula.

14. La formulación de la Reivindicación 13, en la que la cápsula es una cápsula de gelatina dura.

15. Un método para preparar una formulación que comprende mezclar una celulosa microcristalina y estearil fumarato de sodio con un compuesto:



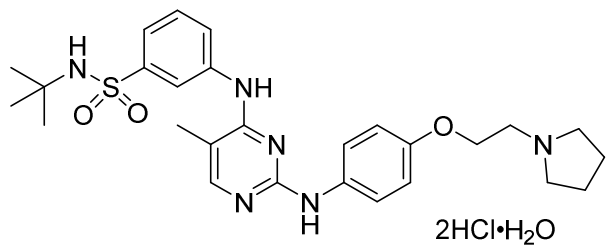
o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo,

en donde

la relación en peso del compuesto a la celulosa microcristalina en la formulación es de 1:1.5 a 1:9, y

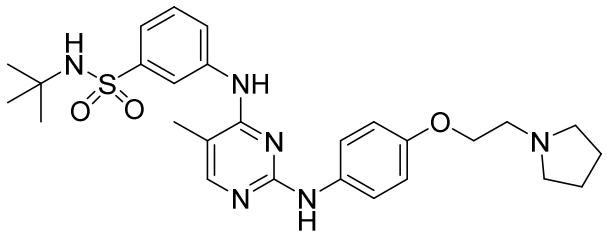
el estearil fumarato de sodio es 0.5% a 5% p/p de la formulación.

16. El método de la Reivindicación 15, en donde el compuesto está en la forma de monohidrato de dihidrocloruro :



, y

la relación en peso de



a la celulosa microcristalina en la formulación es desde 1:1.5 a 1:9.

17. El método de las Reivindicaciones 15 o 16, en el que la celulosa microcristalina es celulosa microcristalina silicificada

18. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 15 a 17, en el que el estearil fumarato de sodio es 1% p/p de la formulación.

19. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 15 a 18, en el que la formulación está en una forma de dosificación unitaria.

20. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 15 a 18, en el que la formulación es en una capsula.

21. El método de la Reivindicación 20, en el que la cápsula es una cápsula de gelatina dura.