

Señora

Edna Marcela Ramírez Orozco

Directora de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Solicitud de PCT Patente de Invención denominada **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.**

Asunto: Respuesta al Requerimiento No. 898 del 22 de enero de 2020.

Expediente No. NC2017/0010744

Juan Carlos Cuesta Quintero, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderado de la sociedad **Grünenthal GmbH**, doy respuesta al Oficio No. 898 del 22 de enero de 2020, en los siguientes términos:

1. Título:

De acuerdo con las objeciones planteadas por parte del Examinador relacionadas con el título, respetuosamente solicitamos a este Despacho tener en cuenta el siguiente título:

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. Reivindicaciones:

- La nueva reivindicación 1 ahora ve limitada las sustancias que se consideran desintegrantes y se ha limitado el contenido de desintegrante. Dicha nueva reivindicación encuentra soporte en las reivindicaciones previas 1 y 3 y en los ejemplos 2 a 6 y en la línea 8 de la página 68 de la solicitud tal como se presentó originalmente.
- El Examinador consideraba que la reivindicación 1 previa no era clara, porque dentro de los desintegrantes se hace mención a “sustancias para escape de gases”,

expresión que se refiere a una funcionalidad que no es inherente a una sustancia en particular.

Dicha expresión ha sido eliminada de la nueva reivindicación 1 y por lo tanto se considera así superada dicha objeción

3. Examen de Patentabilidad:

El Examinador objetaba la falta de actividad inventiva de la presente invención a la vista de D1 (WO2013/017242), D2 (US2009004267) y D3 (US2014356426).

Respetuosamente, el Solicitante discrepa por las razones expuestas a continuación.

Una gran cantidad de sustancias farmacológicamente activas pueden ser potencialmente objeto de abuso o mal uso, es decir, pueden usarse para producir efectos que no son consistentes con su uso previsto. Por ejemplo, los opioides que exhiben una excelente eficacia en el control del dolor severo a extremadamente severo, se usan con frecuencia para inducir estados eufóricos similares a la intoxicación. En particular, se abusa de las sustancias activas que tienen un efecto psicotrópico.

Para hacer posible el abuso, las formas de dosificación correspondientes, como tabletas o cápsulas, se trituran, por ejemplo, molidas por la persona que abusa, la sustancia activa se extrae del polvo así obtenido usando un líquido preferiblemente acuoso y después de filtrarse opcionalmente a través 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 abusador, es decir, la patada. Esta patada 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 varios conceptos para evitar el abuso de drogas.

Se ha propuesto incorporar en las formas de dosificación agentes aversivos y/o antagonistas de manera que solo produzcan sus efectos aversivos y/o antagonistas cuando las formas de dosificación se alteran. Sin embargo, la presencia de tales agentes aversivos 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, particularmente en una mayor resistencia a la rotura (resistencia al aplastamiento). La principal ventaja de tales formas de dosificación farmacéuticas es que la trituration, particularmente 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 sustancialmente impedida. Por lo tanto, la pulverización, necesaria para el abuso, de las formas de dosificación por los medios usualmente disponibles para un posible abusador 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 al aplastamiento y liberen el compuesto farmacológicamente activo lo más rápido posible (liberación inmediata), es decir, deben mostrar un aumento gradual que alcance del 85% al 100% en 30 a 45 minutos o antes. Cuando se intenta alterar la forma de dosificación para preparar una formulación adecuada para el abuso por administración intravenosa, la parte líquida de la formulación que se puede separar 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 originalmente contenido en la forma de dosificación.

Es un objeto de acuerdo con la invención 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 de la técnica anterior.

Este objeto ha sido alcanzado por la materia-objeto definida en la nueva reivindicación 1.

Sorprendentemente, se ha descubierto que se pueden proporcionar formas de dosificación resistentes a la manipulación que, por un lado, proporcionan una liberación inmediata del compuesto farmacológicamente activo y que, por otro lado, proporcionan una mejor resistencia a la manipulación, particularmente con respecto a la resistencia contra la extracción con disolventes.

Sorprendentemente, se ha descubierto que se pueden diseñar formas de dosificación oral que proporcionen el mejor compromiso entre la resistencia a la manipulación, el tiempo de desintegración y la liberación del fármaco, la carga del fármaco, la capacidad de procesamiento (especialmente la capacidad de tabletas) y el cumplimiento del paciente.

Las ventajas de las formas de dosificación farmacéutica según la invención también se ilustran mediante los datos experimentales comparativos contenidos en la presente solicitud, por ejemplo, el Ejemplo 5 relacionado con extruidos 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	5-7
por dosis	% 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
Ácido cítrico	0,80	0,80	-	-	-	-
PEG 6000	14,00	14,00	13,00	13,00	13,00	13,04
alfa-Tocoferol	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Goma de Xantano Tipo 602	-	5,00	-	-	-	-
Óxido de polietileno 7 Mio.	73,00	48,00	54,70	54,70	54,70	54,76
desintegrantes:						
Croscarmelosa sódica	-	20,00	20,00	-	-	-
Almidón de carboximetilo	-	-	-	20,00	-	-
almidón 1500	-	-	-	-	20,00	-
PVP-CL	-	-	-	-	-	20,00
Suma	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Disolución <i>in vitro</i> [%]:						
Después de 5 min	67	61	51	48	62	63
Después de 15 min	90	90	85	81	83	87
Después de 30 min	96	97	94	93	94	93
Después de 60 min	98	99	97	97	98	96
Capacidad de extracción [%]:						
media [%]	30,30	26,11	10,70	8,23	0,00*	48,98

* no probado, muestra demasiado gelatina y no pudo extraerse con una jeringa

El ejemplo 5-1 es un ejemplo comparativo, porque la composición no contiene ningún desintegrante. El ejemplo 5-7 es un ejemplo comparativo, porque la composición comprende polivinilpirrolidona reticulada, pero no un desintegrante seleccionado del grupo que consiste en almidones, almidón glicolato sódico, carboximetil almidón, carboximetil almidón sódico y croscarmelosa sódica.

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

A partir de los datos experimentales anteriores, resulta evidente que, en lo que respecta a las formas de dosificación resistentes a la manipulación que proporcionan una liberación inmediata, los desintegrantes probados 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) y el almidón 1500 (5-5) proporcionaron los mejores resultados, mientras que el PVP-CL (5-7) no mostró una ventaja sobre la composición comparativa (5-1).

Según el Solicitante, el Ejemplo 2-2 de D1 (WO 2013/017242) puede considerarse como la realización más cercana del estado de la técnica:

[wt.-%]	1	2
Tramadol HCl	46.59	46.59
Tapentadol HCl	-	-
PEG 6000	5.31	6.32
HPMC 100 000	5.00	6.00
PEO 7 Mio	33.00	35.99
α-tocopherol	0.10	0.10
Lutrol 127	10.00	-
PVP CL	-	5.00
total weight [mg]	250 mg	250 mg
film coating AMB varnish	-	-

El ejemplo 2-2 de D1 contiene 5% en peso de polivinilpirrolidona reticulada (PVP CL) que no está comprendida por el grupo Markush de desintegrantes según la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud. Además, como se demostró en el Ejemplo comparativo (5-7), PVP CL no produce los efectos ventajosos con respecto a la resistencia contra la extracción con solventes, pero es incluso perjudicial a este respecto (ver Ejemplo 5-7 vs. Ejemplo 5-1).

Por consiguiente, D1 no contiene ningún indicio de que los desintegrantes del grupo Markush de acuerdo con la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud mejoran la resistencia de las formas de dosificación farmacéuticas contra la extracción con disolventes. Más bien, en vista del empleo de PVP CL, D1 aleja al experto en la materia del procedimiento propuesto por la presente invención.

Además, D2 (US 2009/004267) y D3 (US 2014/356426) no remedian las deficiencias de D1:

D2 es completamente silencioso sobre la prevención al abuso a través de la resistencia contra la extracción de solventes. Más bien, D2 divulga la prevención del abuso de las formas de dosificación farmacéuticas al confiar en las propiedades mecánicas de las formas de dosificación farmacéuticas, es decir, una mayor resistencia a la rotura (resistencia al aplastamiento). Este concepto ya se ha discutido previamente en este mismo punto de Actividad Inventiva. Por lo tanto, D2 debe considerarse como máximo como representativo del estado de la técnica que no sea perjudicial para la etapa inventiva de la invención reivindicada, es decir, un documento de categoría A.

D3 describe formas de dosificación farmacéutica que comprenden una o más partículas. En una realización preferida, la una o más partículas no contienen un desintegrante (véase D3, párrafo [0336]). En contraste, de acuerdo con la presente invención, las partículas comprenden obligatoriamente el desintegrante. Por lo tanto, D3 aleja al experto en la materia del procedimiento propuesto por la presente invención.

En consecuencia, el experto no habría llegado a la presente invención adaptando o modificando D1, porque el estado de la técnica en su conjunto no lo habría incitado a hacerlo con la expectativa de la mejora y la ventaja mencionada previamente.

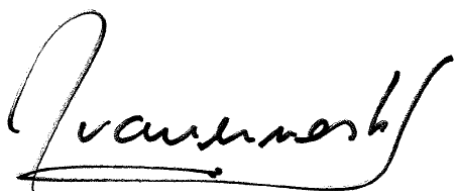
En este contexto, debe observarse además que un contenido de desintegrante que asciende a más de 5% en peso (tal como $15 \pm 5,5\%$ en peso), en relación con el peso total de la forma de dosificación, es inusualmente alto.

Además, debe observarse que la presente invención puede referirse a formas de dosificación resistentes a la manipulación que exhiben una resistencia mecánica mejorada (véase la presente solicitud, párrafos [0015], [0189] y [0191]). Un desintegrante generalmente sirve para facilitar la ruptura o desintegración por hinchazón. Por ejemplo, el almidón glicolato de sodio se hincha de 7 a 12 veces en menos de 30 segundos, y la croscarmelosa se hincha de 4 a 8 veces en menos de 10 segundos. Tal ruptura es diametralmente opuesta a una alta resistencia a la ruptura que es deseable para las formas de dosificación resistentes a la manipulación.

En resumen, la materia-objeto de la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud no solo es nueva, sino que también implica actividad inventiva. Lo mismo se aplica a la materia-objeto de las reivindicaciones restantes que dependen directa o indirectamente de la nueva reivindicación 1.

En vista de todo lo anterior, ruego a usted estudiar nuevamente la solicitud con base en las modificaciones realizadas y proceder de conformidad.

Cordialmente,



Juan Carlos Cuesta Quintero.

C.C. 79.339.809 de Bogotá

T.P. 43.273 del C.S. de la J.