

SEÑORA DIRECTORA  
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
E. S. D.

|         |                |                                    |
|---------|----------------|------------------------------------|
| Asunto: | Solicitud No.: | NC2021/0014967                     |
|         | Oficio No.:    | 973                                |
|         | Referencia:    | Respuesta examen de patentabilidad |

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, identificado como aparece al pie de mi firma, en calidad de apoderado de la sociedad solicitante **TECNIMEDE - SOCIEDADE TÉCNICO-MEDICINAL, SA**, doy respuesta al **Oficio No. 973**, de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

1. MODIFICACIONES A UNA SOLICITUD EN TRÁMITE

El solicitante aporta un nuevo capítulo reivindicatorio, conformado por 15 reivindicaciones, en el que se realizan las siguientes modificaciones:

- 1.1. La reivindicación 1 se modificó para incluir uno de los rangos de porcentajes de manitol de la antigua reivindicación 4 (“45,0% en peso al 60,0% en peso de manitol”) y se elimina la referencia a la tasa de disolución de memantina y donepezilo.
- 1.2. Se eliminan las antiguas reivindicaciones 2 y 9 del pliego reivindicatorio.
- 1.3. Se eliminan las características preferenciales de las antiguas reivindicaciones 4, 5, 7, 8, 10 y 12 (nuevas reivindicaciones 3, 4, 6, 7, 8 y 11).
- 1.4. La característica “*opcionalmente uno o más deslizantes*” de la antigua reivindicación 11 (nueva reivindicación 9) ha sido convertida en una nueva reivindicación dependiente 10.
- 1.5. La característica “*preferiblemente celulosa microcristalina*” de la antigua reivindicación 12 (nueva reivindicación 11) ha sido convertida en una nueva reivindicación dependiente 12.
- 1.6. La característica “*opcionalmente recubrir con película el comprimido*” de la reivindicación modificada 14 ha sido convertida en una nueva reivindicación dependiente 15.
- 1.7. La reivindicación 14 pasa a depender de todas las reivindicaciones anteriores
- 1.8. Se ajusta la numeración y dependencia teniendo en cuenta los cambios realizados.

Asimismo, el título de la solicitud es modificado de acuerdo con la sugerencia del Examinador como sigue:

“COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE COMBINACIÓN A DOSIS FIJAS DE  
LIBERACIÓN INMEDIATA DE MEMANTINA Y DONEPEZILO”

Estas modificaciones cumplen con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina.

## 2. TITULO

Como se indicó anteriormente, se modificó el título de la invención de acuerdo con la sugerencia del Examinador. De este modo, el nuevo título refleja de manera precisa el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones de la solicitud, y la objeción se entiende por superada.

## 3. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

### 3.1. El examinador observa que la reivindicación 1 no es clara cuando reclama “(...) *en la que la composición farmacéutica está libre de lactosa* (...)”.

Al respecto, el solicitante desea aclarar que la reivindicación modificada 1 de la presente solicitud se refiere a una composición farmacéutica de combinación a dosis fijas, oral de liberación inmediata que comprende:

desde 4,16 mg hasta 20 mg de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable; y  
desde 4,56 mg hasta 10 mg de donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable;  
en la que la memantina o una sal farmacéuticamente aceptable y el donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable son los únicos principios activos;  
desde 45,0% en peso al 60,0% en peso de manitol;  
en la que la composición farmacéutica está libre de lactosa;  
y menos del 1,0% en peso de azúcares reductores en relación con el peso total de la composición.

La composición de la presente solicitud no tiene lactosa y presenta sorprendentemente una adecuada disolución, además de ser estable, como podemos ver en las tablas y ejemplos de la solicitud de patente.

Por libre de lactosa se entiende que a la composición no comprende lactosa adicionada como excipiente y esta interpretación resulta de forma evidente de la lectura de la reivindicación. La expresión “*está libre de lactosa*” es una limitación negativa; el uso de una limitación negativa es considerado como aceptable en una reivindicación, siempre y cuando la reivindicación sea clara, como en el caso de la reivindicación modificada 1 de la presente solicitud. Todavía, la persona versada en la materia sabe que en algunos excipientes se encuentran niveles traza de azúcares reductores, como la lactosa; ejemplos de estos excipientes son el manitol y la celulosa microcristalina<sup>1</sup>. De hecho, el Formulario Nacional de farmacopea de los Estados Unidos (USP-NF) incluye un límite

---

<sup>1</sup> Wu Y, Levons J, Narang AS, Raghavan K, Rao VM. Reactive impurities in excipients: profiling, identification and mitigation of drug-excipient incompatibility. AAPS PharmSciTech. 2011 Dec;12(4):1248-63, página 2, doi: 10.1208/s12249-011-9677-z.

del 0,4% de azúcares reductores en la monografía del manitol. Así, relativamente a la mención en la reivindicación modificada 1 del porcentaje de azúcares reductores “*menos del 1,0% de azúcares reductores*”, (y en las reivindicaciones 4 y 5, *mutatis mutandis*) se considera claro que se refiere a la potencial presencia de trazas de azúcares reductores. Los azúcares reductores son identificados por el experto en la técnica como los azúcares que comprenden un grupo aldehído o un grupo cetona libre, como fructosa, glucosa, galactosa, lactosa, maltosa, entre otros.<sup>2</sup>

Además, se pretendió inventar una composición farmacéutica de combinación a dosis fijas oral estable y sin lactosa; por lo que dado el caso y la composición tenga lactosa, podrá introducir un efecto indeseado en la estabilidad.

El solicitante entiende que las indicaciones negativas deben ser evitadas en reivindicaciones, pero esta característica negativa tiene de aparecer en la 1.<sup>a</sup> reivindicación de forma a ser claro para el experto en el área que la composición debe tener:

desde 4,16 mg hasta 20 mg de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable; y  
desde 4,56 mg hasta 10 mg de donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable;  
en la que la memantina o una sal farmacéuticamente aceptable y el donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable son los únicos principios activos;  
desde 45,0% en peso al 60,0% en peso de manitol;  
y menos del 1,0% en peso de azúcares reductores en relación con el peso total de la composición  
y además no puede contener lactosa.

Así, la reivindicación es clara porque define lo que la composición tiene y los componentes que no pueden aparecer de forma a tener un efecto sorprendente. Cuando se refiere que una invención no puede ser definida por características negativas, el legislador quiere referirse a que una invención no puede ser definida apenas por características negativas y, como se puede observar, no es el caso de la presente reivindicación. Lo que comprueba que las reivindicaciones son claras, tal como confirma el informe de búsqueda internacional.

En la reivindicación 8, donde se define un porcentaje de aducto de memantina-lactosa (MLA) (producto indeseable, formado en la presencia de lactosa) menor que 2,5 %, se aplica el mismo principio.

---

<sup>2</sup> Esin Akyüz, Kevser Sözgen Başkan, Esma Tütem, Reşat Apak, High performance liquid chromatographic method with post-column detection for quantification of reducing sugars in foods, Journal of Chromatography A, Volume 1660, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2021.462664>.

- 3.2. El examinador informa que las reivindicaciones 1, 5, 7 y 10 no son concisas porque no establecen el límite inferior o superior de ciertas composiciones.

En referencia a esta objeción, se informa que las frases han sido eliminadas de las reivindicaciones tal como se indica en el numeral 1.3 de este documento.

- 3.3. El examinador indica que la frase “(...) *en la que la tasa de disolución de memantina y donepezilo en una disolución de prueba de disolución de pH 1 es mayor del (...) % en el plazo de (...) minutos*” de las reivindicaciones 1, 2 y 9 comprende un resultado a alcanzar.

Dicha frase ha sido eliminada como se describe en los numerales 1.1 y 1.2 de este documento.

- 3.4. El examinador afirma que el término “*preferiblemente*” de las reivindicaciones 4, 5 y 7 a 10 no es limitativo.

En relación con esta objeción, se informa que las modalidades preferentes han sido eliminadas o incluidas en reivindicaciones dependientes tal como se describe en los numerales 1.2 y 1.3 de este documento.

- 3.5. El examinador informa que las reivindicaciones 7 y 8 corresponden posiblemente a métodos de tratamiento.

Dichas modalidades preferentes que mencionan “*preferiblemente en cantidades de desde 5 mg hasta 20 mg por dosis*” y “*preferiblemente en cantidades de desde 5 mg hasta 10 mg por dosis*” han sido eliminadas de las reivindicaciones como se describe en el literal 1.3 de este documento.

- 3.6. El examinador observa que el término “*opcionalmente*” de las reivindicaciones 11 y 14 no es limitativo.

Dichas modalidades opcionales se eliminaron de las reivindicaciones y ahora constituyen reivindicaciones dependientes como se describe en los numerales 1.4 y 1.6 de este documento.

En este sentido, se solicita dar por superadas las objeciones de claridad, ya que el pliego reivindicatorio presentado actualmente cumple con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina.

## 4. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador ha determinado como estado de la técnica más cercano a la invención al documento titulado “*Pharmaceutical composition for preventing or treating dementia and cognitive dysfunction, containing donepezil or pharmaceutically acceptable salt thereof and*

*memantine or pharmaceutically acceptable salt thereof, and preparation method therefor*” (WO2018/062941) y al documento “*New perspective to develop memantine orally disintegrating tablet formulations: SeDeM expert system*” (Gülbağ S. et al. Pharmaceutical Development and Technology), de ahora en adelante conocidos como D1 y D2 respectivamente.

## **5. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD**

**5.1.** La novedad de la presente solicitud ya ha sido reconocida por el perito examinador y el solicitante concuerda respetosamente con la evaluación.

**5.2.** La reivindicación modificada 1 de la presente solicitud se refiere a una composición farmacéutica de combinación a dosis fijas oral de liberación inmediata que comprende:

*“desde 4,16 mg hasta 20 mg de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable;  
y  
desde 4,56 mg hasta 10 mg de donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable;  
en la que la memantina o una sal farmacéuticamente aceptable y el donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable son los únicos principios activos;  
desde 45,0% en peso al 60,0% en peso de manitol;  
en la que la composición farmacéutica está libre de lactosa;  
y menos del 1,0% en peso de azúcares reductores en relación con el peso total de la composición.”*

**5.3.** La composición no tiene lactosa y presenta sorprendentemente una disolución mejorada, bioequivalencia con los productos de referencia y es estable, como se ha demostrado en las tablas y ejemplos de la presente solicitud.

**5.4.** D1 puede ser considerado el documento del estado de la técnica más próximo a la invención porque D1 describe una composición con el mismo propósito de la reivindicación 1, es decir, presentar una composición con los dos principios activos.

**5.5.** Las características que distinguen la reivindicación modificada 1 del D1 incluyen que la composición de D1 no está libre de lactosa.

**5.6.** El efecto de esta característica distinta es obtener una composición farmacéutica a dosis fijas de liberación inmediata que no produce MLA, que presenta una buena disolución y presenta una bioequivalencia in vivo que es similar a las composiciones que contienen donepezilo o memantina como único principio activo (concretamente, los mono-productos comerciales actuales) y es estable.

**5.7.** El problema técnico objetivo puede describirse como cómo obtener una combinación a dosis fijas de donepezilo y memantina con disolución y estabilidad adecuadas.

**5.8.** El párrafo [0063] de D1 enseña que la uniformidad del contenido se aseguró ajustando la proporción de lactosa y celulosa microcristalina. En el párrafo [0064] de D1 se enseña que la uniformidad del contenido puede asegurarse cuando la lactosa y la celulosa microcristalina (de un cierto tamaño de partícula de malla 80 o más) se incluyen en una cantidad en peso de 50% o más. Finalmente, en el párrafo [0065] de D1 se afirma que la lactosa y la celulosa microcristalina deben mantenerse en ciertas proporciones de peso, en un rango de 3 a 20:1.

**5.9.** En el párrafo [0016] de la presente solicitud se dice: *“La combinación de lactosa monohidratada con celulosa microcristalina en formas de dosificación orales sólidas es una práctica habitual. Cuando se formulan de manera apropiada, las propiedades de fragmentación de la lactosa monohidratada, en combinación con el comportamiento altamente plástico de la celulosa microcristalina, proporciona comprimidos de alta resistencia mecánica; una propiedad obligatoria para que los comprimidos puedan resistir el procesamiento y la manipulación posteriores (es decir, extracción de polvo, transporte, recubrimiento con película y/o embalaje)”*. Y en el párrafo [0018] de la presente solicitud se dice: *“La reducción de lactosa debe compensarse con excipientes alternativos que tengan una función/propiedades similares a la lactosa. Sin embargo, no existe ningún excipiente que sea completamente similar (propiedades biológicas, químicas y físicas) a la lactosa que pueda reemplazar a la lactosa monohidratada”*.

**5.10.** En otras palabras, D1 confirma la conclusión de los inventores de la presente invención de que la lactosa no puede ser simplemente eliminada o intercambiada por otros excipientes de las formulaciones, especialmente en combinación con MCC. En particular, la persona experta no eliminaría la lactosa de las formulaciones de acuerdo con D1 (o la intercambiaría por otros excipientes) porque la lactosa:

- está presente en grandes cantidades, hasta 41% (por ejemplo Ej. 1 de D1) para asegurar la uniformidad del contenido,
- es necesario para compensar el comportamiento altamente plástico de MCC, y
- también tiene un efecto sobre la tasa de disolución (inicial de 5 minutos) del donepezilo (ver el párrafo [0075] del D1).

**5.11.** D1 no sólo no proporciona ningún incentivo para eliminar o intercambiar lactosa de las formulaciones divulgadas, sino que “advierde” a la persona experta para no reducir la cantidad de lactosa de las formulaciones divulgadas en dicho documento, y mucho menos eliminar completamente la lactosa y/o reemplazarla por otros excipientes. En otras palabras, D1 enseña a no eliminar la lactosa.

**5.12.** D2 divulga el desarrollo de tabletas de desintegración oral de memantina utilizando el sistema SeDeM (Sediment Delivery Model) expert.

**5.13.** La persona experta NO consideraría D2 como una solución para el problema técnico objetivo por las siguientes razones.

**5.14.** En primer lugar, el documento D2 se refiere a comprimidos oro-dispersables, es decir, comprimidos que se disuelven en la cavidad oral y no a los comprimidos recubiertos según D1.

**5.15.** En segundo lugar, sostenemos que la persona experta, cuando se enfrenta al problema de reducir la cantidad de MLA, no consideraría D2 porque este documento no aborda la formación de MLA, y mucho menos proporciona una solución sobre cómo evitar la formación de MLA. Esto queda claro en D2 una vez que D2 considera formulaciones comprendiendo lactosa, conforme a los ejemplos que contiene Ludipress® (combinación de lactosa, Kollidon®30 and Kollidon®CL) (ver página 5, sección 1.2, línea 4).

**5.16.** Además, en ningún momento D2 considera la inclusión de donepezilo juntamente con memantina en una formulación, mucho menos la obtención de una formulación estable y presentando una disolución adecuada para ambos principios activos.

**5.17.** Como conclusión, el Solicitante sostiene que la persona experta, cuando se enfrenta al problema técnico objetivo de obtener una combinación a dosis fijas de donepezilo y memantina con disolución y estabilidad adecuadas, no combinaría las enseñanzas de D1 y D2 para resolver el problema técnico.

**5.18.** El examinador también cita el documento *“Ficha técnica de Aricept Evess. (24/05/2018). Aricept Evess -Summary of Product Characteristics (SmPC) - print friendly -(emc) Aricept Evess Summary of Product Characteristics”*.

**5.19.** Se reconoce que este documento divulga formulaciones sin lactosa. Sin embargo, el Solicitante afirma que el experto NO consideraría esta anterioridad como una solución para el problema técnico objetivo. En primer lugar, este documento se refiere (tal como D2) a comprimidos bucodispersables y no a comprimidos recubiertos según D1. Este argumento se ve confirmado por el hecho de que la composición de esta anterioridad no contiene ni un desintegrante, ni un aglutinante, ni un lubricante, según la presente invención.

**5.20.** Además de esto, se sostiene que el experto, cuando se enfrenta al problema de reducir la cantidad de MLA, no consideraría esta anterioridad porque este documento ni siquiera contiene memantina. Como conclusión, el experto, al enfrentarse al problema técnico objetivo de reducir la cantidad de MLA, no combinaría las enseñanzas de D1 y de esta anterioridad para resolver el problema.

**5.21.** Se realza que es necesario tener en cuenta las dificultades esperadas que una persona versada en la materia ciertamente enfrentaría cuando busca formular una composición de liberación inmediata con pequeñas cantidades de memantina y donepezilo, que cumpla con los requisitos de estabilidad, disolución y bioequivalencia con respecto a los productos que contienen sólo o bien donepezilo o bien memantina que están disponibles actualmente en el mercado. La composición farmacéutica de la reivindicación modificada 1, y sus respectivos efectos técnicos, solo ha sido posible de alcanzar con extenso trabajo de investigación y desarrollo que llevaron a la obtención de resultados sorprendentes.

**5.22.** Aunque el Solicitante reconoce que la República de Colombia es un país soberano, respetuosamente informa que las solicitudes correspondientes en Europa (EP3843702B1), que provienen de la misma solicitud PCT y con un conjunto de reivindicaciones idénticas a las que ahora se consideran, ya han sido concedidas.

**5.23.** Como conclusión final, el solicitante afirma que la solución al problema técnico objetivo que subyace a la presente invención no es obvia para el experto. En consecuencia, la reivindicación modificada 1 no es obvia para un experto técnico dado el estado de la técnica. Por lo tanto, la reivindicación modificada 1 implica una actividad inventiva en relación con la técnica anterior.

**5.24.** Por definición todas las reivindicaciones dependientes son también nueva e inventivas.

**5.25.** Adicionalmente, por definición, la reivindicación modificada 14 de procedimiento de fabricación de la composición de las reivindicaciones anteriores también es nueva e inventiva, una vez que el método de fabricación de un producto nuevo e inventivo es también nuevo e inventivo.

## 6. PETICIÓN

Teniendo en cuenta que se ha dado respuesta a todas las observaciones realizadas por su Despacho, demostrando que la solicitud es clara, concisa, novedosa e inventiva, amablemente se solicita proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

## 7. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 15 reivindicaciones;
- Recibo de pago por modificación de capítulo reivindicatorio.

## 8. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la secretaría de su Despacho; en mis oficinas de abogado ubicadas en la Calle 67 No. 7 – 35, oficina 1204, teléfono 3192900, fax 3210295, Bogotá D.C., Colombia, o; al correo electrónico [patentes@gomezpinzon.com](mailto:patentes@gomezpinzon.com).

Atentamente,

**MAURICIO JARAMILLO C.**

**C.C. 80.421.942 de Bogotá**

**T.P. 74.555 del C.S.J.**

CXP