

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

Asunto:	Solicitud No.:	NC2021/0017646
	Oficio No.:	1065
	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. 1065**, 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 título de la solicitud es modificado de acuerdo con la sugerencia del Examinador como sigue:

“COMPOSICIONES COMPRIMIDAS DE MACITENTÁN, UN DILUYENTE DE ALCOHOL DE AZÚCAR Y UN TENSIOACTIVO”

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, como lo requiere el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, de manera precisa el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones de la solicitud. Por lo tanto, la objeción se entiende por superada.

3. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador ha determinado como estado de la técnica más cercano a la invención al documento titulado “*Mazetidine tablet composition*” (CN109263163), al documento “*Stable pharmaceutical compositions comprising a pyrimidine-sulfamide*” (US20100004274) y al documento “*Improved dissolution stability of calcium carbonate tablets*” (WO2010054845), de ahora en adelante conocidos como D1, D2 y D3 respectivamente.

4. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD

4.1. La novedad ha sido reconocida por el examinador y el solicitante está respetuosamente de acuerdo con la evaluación.

4.2. La reivindicación 1 de la solicitud de patente se refiere a una composición comprimida que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de macitentán;

*“15% hasta el 85% ($p_{\text{diluyente de alcohol de azúcar}}/p_{\text{total}}$) de un diluyente de alcohol de azúcar seleccionado de una lista que consiste en: maltitol, xilitol, manitol;
0,1% hasta el 15% ($p_{\text{tensioactivo}}/p_{\text{total}}$) de un tensioactivo seleccionado de una lista que consiste en: dodecilsulfato de sodio, polisorbato 80”.*

4.3. Además, la composición es estable y ha demostrado una disolución adecuada.

4.4. El Documento D1 describe una tableta que comprende macitentan y Tween® 80 (polisorbato 80), fosfato de calcio, AVICEL® PH-105 (celulosa microcristalina), lactosa anhidra, gel de sílice micronizado, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

4.5. D1 puede ser considerado el estado de la técnica más cercano en relación con el objeto de la reivindicación 1, pues corresponde a una finalidad similar y exige menores modificaciones para llegar a la presente solicitud.

4.6. Las características que distinguen la reivindicación modificada 1 de D1, son que D1 no comprende un diluyente de alcohol de azúcar, específicamente maltitol, xilitol o manitol, tan poco en una concentración que oscile entre el 15% y el 85% ($p_{\text{diluyente de alcohol de azúcar en peso}}/p_{\text{total}}$). En los párrafos [6 a 13] de D1 se describen ejemplos de composiciones de D1, en las que se utiliza lactosa anhidra como diluyente.

4.7. D1 no describe ninguna composición que comprenda el uso de un alcohol de azúcar como diluyente. El único párrafo en D1 donde se hace referencia a un alcohol de azúcar es en una citación del estado de la técnica (párrafo [0004]).

4.8. El efecto técnico de la(s) característica(s) distintiva(s) es que la composición comprimida que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de macitentan, con las cantidades y componentes específicos de la reivindicación 1, exhibe una mejor estabilidad y tiene una disolución adecuada.

4.9. El problema técnico objetivo a resolver puede ser, por lo tanto, cómo obtener una composición comprimida que comprenda una cantidad terapéuticamente efectiva de macitentan que no solo tenga una disolución adecuada y bioequivalencia con el medicamento de referencia, sino que también tenga una estabilidad mejorada.

4.10. La solución al problema técnico objetivo se encuentra en el objeto de la presente solicitud. Las Tablas 10-18 muestran la estabilidad mejorada y disolución adecuada de las composiciones de la presente solicitud.

4.11. Además de los datos experimentales en la solicitud de patente, el solicitante proporciona en el presente documento datos experimentales adicionales que respaldan la extensión del efecto (**Tabla i – Tabla iv**).

Tabla i: Composición comprimida de macitentan de los ejemplos 9 - 12.

	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12
Componente	%	%	%	%
Macitentan	14.27	14.27	14.27	14.27
Manitol	65.00	65.00	65.00	65.00
Celulosa microcristalina	11.73	10.23	11.73	10.23
Crospovidona	5.00	5.00	5.00	5.00
Povidona	2.50	2.50	2.50	2.50
Tween 80	0.50	2.00	---	---
SDS	---	---	0.50	2.00
Estearato de magnesio	1.00	1.00	1.00	1.00
Total	100.00	100.00	100.00	100.00

Tabla ii: Composición de macitentan comprimido de los ejemplos 13 - 19.

	Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 15	Ejemplo 16	Ejemplo 17	Ejemplo 18	Ejemplo 19
Componente	%	%	%	%	%	%	%
Macitentan	14.27	14.27	14.27	14.27	14.27	14.27	14.27
Xilitol	50.00	35.00	65.00	50.00	65.00	35.00	65.00
Celulosa microcristalina	23.73	41.33	11.33	25.23	11.73	40.23	10.23
Crospovidona	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Povidona	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50
Tween 80	0.50	0.90	0.90	2.00	---	---	---
SDS	---	---	---	---	0.50	2.00	2.00
Estearato de magnesio	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Total	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

Tabla iii: Composición de macitentan comprimido de los ejemplos 20 - 22.

	Ejemplo 20	Ejemplo 21	Ejemplo 22
Componente	%	%	%
Macitentan	14.27	14.27	14.27
Maltitol	65.00	65.00	35.00
Celulosa microcristalina	10.23	11.73	40.23
Crospovidona	5.00	5.00	5.00
Povidona	2.50	2.50	2.50
SDS	2.00	0.50	2.00
Estearato de magnesio	1.00	1.00	1.00
Total	100.00	100.00	100.00

Tabla iv: Datos de disolución a los 60 minutos en HCl 0,1N y datos de estabilidad a 40 °C/ 75 % de humedad relativa.

Ejemplos	Disolución (%)	Disolución (%)	Substancias relacionadas	Substancias relacionadas
----------	----------------	----------------	--------------------------	--------------------------

	(0 días)	(2 meses)	(0 días)		(2 meses)	
	60 minutos	60 minutos	Impureza A (%)	Impurezas totales (%)	Impureza a A (%)	Impurezas totales (%)
Ejemplo 9	95	---	n.d.	n.d.	0.05	0.05
Ejemplo 10	96	97	<0.05%	<0.05%	---	0.10
Ejemplo 11	95	92	n.d.	n.d.	0.07	0.07
Ejemplo 12	95	96	<0.05%	<0.05%	0.08	0.08
Ejemplo 13	92	---	<0.05%	<0.05%	<0.05%	<0.05%
Ejemplo 14	91	---	n.d.	n.d.	<0.05%	<0.05%
Ejemplo 15	93	---	n.d.	n.d.	0.07	0.07
Ejemplo 16	92	---	<0.05%	<0.05%	---	0.10
Ejemplo 17	93	92	n.d.	n.d.	0.06	0.06
Ejemplo 18	96	---	n.d.	n.d.	0.06	0.06
Ejemplo 19	96	93	<0.05%	<0.05%	0.05	0.05
Ejemplo 20	91	---	n.d.	n.d.	<0.05%	<0.05%
Ejemplo 21	---	91	n.d.	n.d.	0.05	0.05
Ejemplo 22	95	---	<0.05%	<0.05%	<0.05%	<0.05%

n.d. - no detectado, LoQ < 0.05%

4.12. En la Tabla 1 de D1 se muestran los resultados de un estudio de estabilidad acelerada realizado con los tres ejemplos de la composición de macitentan de D1. Se verifica que las composiciones de D1 comprenden un porcentaje del total de sustancias relacionadas (impurezas) del 0,15% al inicio (es decir, al final del proceso de fabricación), y el porcentaje se eleva al 0,17% para los ejemplos 1 y 2 y al 0,16% para el ejemplo 3, después del acondicionamiento en condiciones de 45°C/75%HR durante 2 meses. Por otra parte, las composiciones de la presente solicitud (Tabla 10 de la solicitud presentada (ejemplos 1 a 4 y 7, hasta 3 meses a 40°C/75%HR) y en la Tabla iv de los datos experimentales adicionales (hasta 2 meses a 40°C/75%HR)) presentan una cantidad de impurezas totales significativamente inferiores.

4.13. El párrafo [007] de D1 establece que “Después de numerosos experimentos, el solicitante se sorprendió al descubrir que, una compatibilidad razonable de Tween 80, fosfato de calcio y celulosa microcristalina AVICEL® PH-105, puede resolver tanto el problema de disolución como el problema de estabilidad”. El Ejemplo Comparativo 1 de D1 muestra la dependencia de la presencia de fosfato de calcio para la estabilidad y adecuada disolución de la composición.

4.14. Así, D1 enseña que para conseguir una composición de macitentan con adecuada disolución y estabilidad, es necesario combinar Tween 80 con celulosa microcristalina AVICEL® PH-105 y fosfato cálcico. Sin embargo, en la presente solicitud, se verificó sorprendentemente que es posible lograr una composición de macitentan que es estable y tiene una disolución adecuada cuando la composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de macitentan, 15% hasta el 85% (p/p) de un diluyente de alcohol de azúcar (maltitol, xilitol o manitol) y 0,1 hasta el 15% (p/p) de un tensioactivo (dodecilsulfato de sodio o polisorbato 80). Los ejemplos 1 a 22 de la solicitud presentada, cuya composición cualitativa y cuantitativa se describe en las Tablas 1 a 8 y en las Tablas i-iii, respaldan que se han obtenido composiciones adecuadas. En las Tablas 10 a 16 y en la Tabla iv se muestra la estabilidad mejorada y disolución adecuada de los ejemplos de esta solicitud.

4.15. Por último, el documento D1 es silencioso sobre composiciones que sean bioequivalentes a la composición de referencia.

4.16. El experto en la técnica está al corriente que la prueba de bioequivalencia de una nueva composición contra la composición de referencia (medicamento de referencia) es fundamental para permitir el puente con las pruebas preclínicas y de ensayos clínicos asociado al medicamento de referencia, y así permitir la aprobación de la composición genérica por las autoridades reguladoras¹. Para comprobar la bioequivalencia, es necesario conducir pruebas de disolución en la nueva composición y en la composición de referencia, con retirada de muestras en intervalos de tiempo regulares, para obtener un perfil de disolución. Los perfiles de las dos composiciones (composición teste y composición de referencia) son después comparados por modelos matemáticos adecuados, comprobando o no la bioequivalencia entre las composiciones.

4.17. En el párrafo [0024] de D1 se dice “Disolución: medio de ácido clorhídrico de 0,1mol/l, método de cesta prescrito por la farmacopea, velocidad de disolución en el minuto 60”. Así, se verifica que la composición de D1 no ha sido sometida a un ensayo de perfil de disolución, ni se ha comparado con la composición de referencia. Así, se concluye que el documento D1 no revela una composición que sea bioequivalente a la composición de referencia. Ni tan poco considera la bioequivalencia como parte del problema técnico.

4.18. En forma contraria, en la presente solicitud se solucionó el problema técnico de cómo obtener una composición que sea bioequivalente a la composición de referencia y estable. La figura 1 de la presente solicitud muestra los perfiles de disolución de las composiciones de ejemplo en comparación con el producto de referencia (Opsumit®). Se realizaron las pruebas de disolución en las mismas condiciones, usando un factor de similitud (f2). El factor de similitud (f2) es una medición de la similitud en porcentaje de disolución entre dos curvas. Dos perfiles de disolución se consideran similares cuando el valor de f2 es ≥ 50 . Las Tablas 14 y 18 de la presente solicitud resumen los datos relacionados con los perfiles de disolución de la composición oral sólida de los ejemplos 1, 2, 3, 5, 6, 7 y 8 y la composición de las tabletas Opsumit®.

Tabla 14. Datos relacionados con los perfiles de disolución de una composición oral sólida del ejemplo 1, 2, 3, 5 y la composición de las tabletas Opsumit®

f2(%)	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 5
Opsumit®	59	66	77	73

Tabla 18: Datos relacionados con los perfiles de disolución de una composición oral sólida del ejemplo 6, 7 y 8 y la composición de las tabletas Opsumit®.

¹ Guideline on the investigation of Bioequivalence. Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP), EMEA, 2010. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf

f2(%)	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8
Opsumit®	60	68	62

4.19. Se verifica que las composiciones comprimidas de macitentán de la presente solicitud sometidas a prueba mostraron una buena similitud cuando se compararon con composiciones orales sólidas comerciales que comprenden macitentán (tabletas Opsumit®). En conclusión, se verifica que la solución para el problema técnico objetivo de obtener una composición bioequivalente a la composición de referencia es presentada por la composición de la presente solicitud.

4.20. Las composiciones de D1 no contienen un diluyente de alcohol de azúcar seleccionado de maltitol, xilitol o manitol, tan poco en un porcentaje de 15% hasta el 85% (p/p). Así, al observar D1, la persona versada en la materia no llegaría a la composición de la presente solicitud. Además, la persona versada en la materia reconoce que es de esperar que las modificaciones en una composición farmacéutica conduzcan, de forma impredecible, a cambios significativos en el perfil de disolución y/o en la estabilidad del principio activo de la composición, por lo que no hay ninguna expectativa de éxito en las modificaciones realizadas para llegar a la composición de la presente solicitud.

4.21. En conclusión, no hay ninguna pista o enseñanza en D1 sobre cómo obtener una composición que comprenda macitentan con estabilidad y disolución mejoradas mediante el desarrollo de una composición que comprenda entre el 15% y el 85% ($p_{\text{diluyente de alcohol de azúcar}}/p_{\text{total}}$) de un diluyente de alcohol de azúcar seleccionado a partir de maltitol, xilitol o manitol, y entre el 0,1% y el 15% ($p_{\text{tensioactivo}}/p_{\text{total}}$) de un tensioactivo seleccionado a partir de dodecil sulfato de sodio, polisorbato 80. En consecuencia, la composición según la reivindicación 1 implica una actividad inventiva a la luz del documento D1.

4.22. El documento D2 describe una composición farmacéutica que comprende macitentán. En concreto, y de acuerdo con la reivindicación 1 de D2, se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

- macitentan,
- un diluyente, **que consiste en lactosa monohidrato con celulosa microcristalina**,
- un desintegrador, *constituido por glicolato de almidón sódico o una combinación de glicolato de almidón sódico y polivinilpirrolidona*,
- un tensioactivo, *constituido por un polisorbato, en una cantidad total del 0,1 al 3 % en peso sobre la base del peso total de la composición farmacéutica, y*
- un lubricante, *compuesto por estearato de magnesio”*.

4.23. La exigencia del uso de una mistura de lactosa monohidrato con celulosa microcristalina como diluyente para las composiciones de D2 se verifica también en los ejemplos de D2, donde el diluyente de los ejemplos 40, 42 y 44 (los únicos ejemplos para los cuales son divulgados

datos de estabilidad y disolución) consiste en lactosa monohidrato (Pharmatose 200M) con celulosa microcristalina (Avicel PH101).

4.24. Se destaca que la afirmación del examinador de que “la celulosa microcristalina es un alcohol de azúcar” no es verdad. Los alcoholes de azúcar son, como su nombre indica, aquellos compuestos que se obtienen cuando el grupo aldo o ceto de un azúcar se reduce al correspondiente grupo hidroxilo. Por su lado, la celulosa microcristalina es un derivado purificado de derivado de celulosa de madera.

4.25. En conclusión, no hay ninguna sugerencia o enseñanza en D2 que indique o sugiera a la persona experta modificar la composición de D1 para obtener la composición conforme definido en la reivindicación 1 de la presente solicitud de patente. Al buscar una solución al problema técnico objetivo, la persona experta no llegará a las composiciones de la reivindicación 1 combinando D1 y D2.

4.26. Por su parte, el **Documento D3** describe un método de preparación de comprimidos de carbonato de calcio, que proporciona a los comprimidos una mayor estabilidad de vida útil con respecto a las características de disolución del principio activo (carbonato de calcio). El método implica el uso de un alcohol de azúcar con propiedades aglutinantes y la aplicación externa de un lubricante a los punzones y matrices de la máquina de tabletas.

4.27. D3 no describe ninguna composición comprimida que comprenda una cantidad terapéuticamente efectiva de macitentan.

4.28. La persona experta, al buscar una solución al problema técnico objetivo, no consideraría el documento D3 ya que dicho documento se refiere específicamente a tabletas cuyo ingrediente activo es carbonato de calcio, no relacionado con macitentan y utilizado para diferentes enfermedades de la composición de la reivindicación 1. Además, la interacción de un determinado ingrediente activo con los excipientes de una composición comprimida será diferente de la interacción de otro ingrediente activo. Y cuando las sustancias activas son tan químicamente diferentes como la molécula de macitentan (de esta aplicación) frente al carbonato de calcio (de D3), no hay forma de predecir el comportamiento de una composición con el conocimiento de la otra composición. Por lo tanto, no hay ninguna pista o enseñanza en D3 sobre cómo obtener una composición que comprenda macitentan con estabilidad y disolución mejoradas. Así, no sería obvio para el experto combinar D1 con D3. Incluso si D1 y D3 se combinan por la fuerza, la persona experta no llegaría a la composición de la reivindicación 1 modificada.

4.29. En conclusión, se afirma que la composición comprimida de la reivindicación 1 es nueva e inventiva.

4.30. Aunque el solicitante respetuosamente reconoce la autonomía de Colombia como un estado soberano, como información adicional, comunica que la división de examen del instituto europeo de patentes (EPO) ya ha dado en 09.02.2024 su parecer positivo para la concesión de

la patente europea correspondiente, que proviene de la misma solicitud PCT y con un conjunto de reivindicaciones idénticas a las que ahora se presentan.

4.31. Como conclusión final, el solicitante alega que la solución al problema técnico objetivo que subyace a la presente invención no es obvia para el experto. En consecuencia, la reivindicación 1 no es obvia para una persona versada dado el estado de la técnica. Por lo tanto, la reivindicación 1 implica nivel inventivo en relación con la técnica anterior.

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

4.33. Las reivindicaciones dependientes 2-13 y 15 definen las realizaciones preferidas de la reivindicación independiente 1, por lo que también son nuevas e inventivas.

4.34. Por definición, la reivindicación 14 de método 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.

5. 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.

6. 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.

Atentamente,

MAURICIO JARAMILLO C.

C.C. 80.421.942 de Bogotá

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

CXP