

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

Asunto:	Solicitud No.:	NC2021/0014967
	Oficio No.:	9370
	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. 9370**, 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 14 reivindicaciones, en el que se realizan las siguientes modificaciones:

- 1.1.** Se elimina la reivindicación 13.
- 1.2.** Se ajusta la numeración teniendo en cuenta el cambio anterior.

Estas modificaciones cumplen con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina.

2. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

- 2.1.** El examinador informa que la composición de la reivindicación 13 está definida por su proceso de fabricación; pero un producto, en este caso la composición farmacéutica, solo puede definirse de esta manera cuando es nuevo e inventivo y no es posible definirlo mediante sus características técnicas esenciales. Dado que este no es el caso, el examinador sugiere definirlo por las características que distinguen al producto.

Con respecto a esta objeción, se indica amablemente al examinador que la reivindicación 13 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio.

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.

3. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador ha determinado como estado de la técnica más cercano a la invención el 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 el documento *“Immediate release formulations of 1- aminocyclohexane compounds, memantine and neramexane”* (US2006/0002999) de ahora en adelante conocidos como D1 y D3 respectivamente.

4. ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD

4.1. La reivindicación 1 reclama:

“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.”

4.2. La reivindicación 13 reclama:

“Procedimiento para la fabricación de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende las etapas de:

preparar una combinación homogénea que comprende

donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable, en particular clorhidrato de donepezilo,

memantina o una sal farmacéuticamente aceptable, en particular clorhidrato de memantina,

uno o más disgregantes, uno o más aglutinantes y uno o más diluyentes;

obtener gránulos por medio de granulación en húmedo;

secar los gránulos húmedos y tamizar;

combinar los gránulos con uno o más lubricantes;

comprimir la combinación final para dar un comprimido”

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

- 4.4. D1 puede ser considerado el documento del estado de la técnica más cercano a la invención porque describe una composición con el mismo propósito de la reivindicación 1, es decir, presentar una composición con los dos principios activos.
- 4.5. Las características que distinguen la reivindicación 1 del documento D1 incluyen que la composición de D1 no está libre de lactosa y no comprende desde 45,0% en peso al 60,0% en peso de manitol.
- 4.6. El efecto de esta característica diferencial es obtener una composición farmacéutica a dosis fijas de liberación inmediata que no produce MLA, que presenta una disolución mejorada de donepezilo y memantina, 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), además de ser estable.
- 4.7. En el presente oficio el examinador indica que *“Sin embargo, no hay evidencia de que el definir específicamente una cantidad de manitol proporcione composiciones con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1 [...]”*.
- 4.8. El solicitante respetuosamente no está de acuerdo con esta afirmación. La presente solicitud muestra evidencias de que la composición reclamada, además de la estabilidad mejorada, permite obtener una disolución mejorada de memantina y donepezilo. En particular, la composición de la presente solicitud permite obtener una disolución de más de 90% en el plazo de 5 minutos para la memantina y para el donepezilo (Tablas 8 y 9 de la presente solicitud), mientras que la composición de referencia - que comprende 54.7 % de lactosa monohidratada- presenta una disolución debajo de 67% para los dos principios activos (Tablas 3 y 10 de la presente solicitud). Del mismo modo, comparando con los ejemplos de D1, en D1 ninguno de los ejemplos presenta una disolución de más de 70% en el plazo de 5 minutos para la memantina y para el donepezilo.
- 4.9. Por lo tanto, el solicitante refuerza que el problema técnico objetivo no es solo obtener una combinación a dosis fijas de donepezilo y memantina que sea estable, **sino también** que presente disolución mejorada y una bioequivalencia *in vivo* similar a las composiciones que contienen donepezilo o memantina como único principio activo (concretamente, los mono-productos comerciales actuales), y que el problema técnico es solucionado por la composición específica de acuerdo con la reivindicación 1 de la presente solicitud, comprendiendo desde 45,0% en peso al 60,0% en peso de manitol.
- 4.10. **En relación con el documento D3**, este describe 29 ejemplos de composiciones comprendiendo Memantina HCl o Mesilato de Neramexano. D3 **en ningún momento considera la inclusión de donepezilo** junto con memantina en una formulación, mucho menos la obtención de una formulación estable que presenta una disolución adecuada para ambos principios activos.
- 4.11. Además, **D3 no describe ningún ejemplo que comprenda manitol**. D3 solo menciona manitol una vez, en el párrafo [0191], donde describe una **lista profética** de excipientes

adicionales, donde lista talco, almidón, fosfato dicálcico, manitol, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal y glicolato sódico de almidón.

- 4.12. De este modo, no hay ningún incentivo en D1 o D3 para el desarrollo de una composición como la de la presente solicitud, pues D1 enseña a no eliminar la lactosa de la composición (argumento presentado por el solicitante en la respuesta anterior) y D3 no hace referencia a una composición que comprende donepezilo y memantina, ni tampoco manitol, por lo que D3 no presenta ninguna pista o expectativa de suceso de que una composición como la de la presente solicitud, comprendiendo 45,0% en peso al 60,0% en peso de manitol, permitiría obtener una **composición estable y con disolución adecuada para ambos principios activos**.
- 4.13. Se realza también que las composiciones de D3 presentan una disolución de memantina menor que 40% en el plazo de 5 minutos (Figuras 4 a 9 de D3), mientras que la composición de la presente solicitud sorprendentemente presenta una disolución mejorada de 90% en el plazo de 5 minutos tanto para la memantina, como para el donepezilo.
- 4.14. En conclusión, D3 no enseña, y no está relacionado con el desarrollo de una combinación a dosis fijas de donepezilo y memantina que sea estable y que presente disolución mejorada y una bioequivalencia similar a las composiciones que contienen donepezilo o memantina como único principio activo.
- 4.15. No hay ninguna enseñanza o pista en D3 que sugiera al experto en la técnica cómo modificar la composición de D1 para obtener la composición de la presente solicitud, que comprende desde 45,0% en peso al 60,0% en peso de manitol, y que presenta, para los dos principios activos, no solo estabilidad, pero también disolución mejorada y bioequivalencia.
- 4.16. Se realza que es necesario tener en cuenta las dificultades esperadas que una persona experta enfrenta cuando busca formular una composición de liberación inmediata que combina dos principios activos (en este caso, memantina y donepezilo), que cumpla, para los dos principios activos, al mismo tiempo, los requisitos de estabilidad, disolución y bioequivalencia. El experto en la técnica reconoce que se espera que modificaciones en una composición farmacéutica conduzcan, de forma impredecible, a cambios significativos en la estabilidad y disolución en cada una de las sustancias activas de la composición, por lo que la nueva composición farmacéutica de la reivindicación 1, y respectivos efectos técnicos, solo han sido posiblemente alcanzados con extenso trabajo de investigación y desarrollo que llevaron a la obtención de resultados sorprendentes.
- 4.17. Por las razones anteriores, se sostiene que la solución del problema objetivo subyacente a la presente solicitud no es obvia para el experto en el estado del arte.
- 4.18. 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 un experto dado el estado de la técnica. Por lo tanto, la reivindicación 1 comprende nivel inventivo en relación con el estado del arte.

4.19. Por definición todas las reivindicaciones dependientes son también nuevas e inventivas.

4.20. Por definición, la reivindicación 13 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.

4.21. Por lo tanto, las presentes reivindicaciones son novedosas e inventivas frente al estado del arte previo.

5. CONCESIÓN DE SOLICITUDES EQUIVALENTES

Como información adicional, se informa que la solicitud correspondiente en Europa (EP3843702B1) que proviene de la misma solicitud PCT y con un conjunto de reivindicaciones idénticas a las que ahora se presentan en Colombia, ya ha sido concedida. En este orden de ideas, le pedimos a su Despacho tener presente este antecedente al momento de estudiar esta respuesta.

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 14 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.

Atentamente,

MAURICIO JARAMILLO C.

C.C. 80.421.942 de Bogotá

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

CXP