

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

Asunto:	Solicitud No.:	NC2021/0017646
	Oficio No.:	11500
	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. 11500**, de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

1. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador ha determinado como estado de la técnica más cercano a la invención el documento titulado “*Mazetidine Tablet composition*” (CN 109263163) y el documento “*Macitentan oral disintegrating tablet for treating PAH (pulmonary arterial hypertension) and preparation method of macitentan oral disintegrating tablet*” (CN 107913256) de ahora en adelante conocidos como D1 y D4 respectivamente.

2. ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD

2.1. La reivindicación 1 reclama:

“Una composición comprimida que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de macitentan;
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.”

2.2. La composición es estable y ha demostrado una disolución adecuada y bioequivalencia con el medicamento de referencia.

2.3. 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.

- 2.4. Las características que distinguen la reivindicación 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 los ejemplos de composiciones de D1, en las que se utiliza lactosa anhidra como diluyente.
- 2.5. El efecto técnico que se alcanza con las características distintivas 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, tiene una disolución adecuada y bioequivalencia con el medicamento de referencia.
- 2.6. El examinador refiere que *“No hay evidencia de que el incluir específicamente alcoholes de azúcar proporcione un producto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que la mejora en la solubilidad y estabilidad por la presencia del tensioactivo ya había sido prevista en dicho documento”*. El solicitante, respetuosamente, no está de acuerdo con esta afirmación. D1 divulga también tres ejemplos comparativos (en la Tabla 1), donde **los tres ejemplos comparativos comprenden el tensioactivo Tween 80. Sin embargo, estos tres ejemplos no presentan solubilidad y estabilidad adecuadas** – los resultados de disolución varían entre 78-86% y el porcentaje de impurezas totales (%) varía entre 0.30-0.52%. Así, D1 enseña que la presencia del tensioactivo en sí mismo no permite la obtención de composiciones de macitentan con estabilidad y disolución adecuadas.
- 2.7. Por lo tanto, el problema técnico objetivo a resolver puede ser cómo obtener una composición comprimida que comprenda una cantidad terapéuticamente efectiva de macitentan que no solo tenga una estabilidad mejorada y una disolución adecuada, sino que también tenga bioequivalencia con el medicamento de referencia.
- 2.8. Conforme a lo divulgado en la anterior comunicación con la oficina, la solución al problema técnico objetivo se encuentra en el objeto de la presente solicitud. Las Tablas 10-13 muestran la estabilidad mejorada y disolución adecuada de las composiciones de la presente solicitud, y los datos adicionales compartidos en la comunicación anterior-Tablas i - iv - respaldan la extensión del efecto.
- 2.9. En la Tabla 1 de D1 se muestran los resultados de un estudio de estabilidad acelerada (45°C/75%HR) realizado con los tres ejemplos de la composición de macitentan de D1. Cabe señalar que las composiciones de D1 comprenden un porcentaje total de sustancias relacionadas (impurezas) de 0,15% al inicio (es decir, al final del proceso de fabricación). En las composiciones de la presente solicitud, el porcentaje del total de impurezas al inicio (0 días), en los **14 ejemplos** de la tabla iv, es **inferior a 0.05 %**, lo que representa un nivel de impurezas **más de tres veces inferior** en comparación con las composiciones de D1. También después del acondicionamiento, las composiciones de la presente solicitud presentan una cantidad de impurezas totales significativamente inferiores.

2.10. Por lo tanto, la mejoría de la estabilidad de las composiciones de la presente solicitud es considerable en relación a D1. Se realza que, independientemente de la especificación máxima de las farmacopeas autorizadas, es muy importante que el nivel de impurezas sea lo más bajo posible por diversas razones:

- Minimización del riesgo de toxicidad: incluso si el nivel de impurezas cumple con la farmacopea autorizada, aún pueden existir riesgos potenciales, en particular para el uso a largo plazo. La reducción de las impurezas minimiza aún más el potencial de toxicidad acumulativa, especialmente para poblaciones sensibles como niños, ancianos o pacientes con sistemas renales o hepáticos comprometidos.
- Reacciones alérgicas: algunos pacientes pueden ser hipersensibles incluso a niveles mínimos de impurezas. La reducción de los niveles de impurezas puede reducir el riesgo de reacciones alérgicas o adversas inesperadas, lo que contribuye a un mejor perfil de seguridad del medicamento.
- Fabricación sostenible: La reducción de impurezas, en particular de impurezas al inicio (es decir, al final del proceso de fabricación), reduce el riesgo de obtener un producto fuera de especificación, al inicio o durante la vida útil. Esto reducirá el número de lotes fallidos, lo que reducirá el desperdicio, minimizará el impacto ambiental y los costos de producción a largo plazo.

2.11. Así, los resultados divulgados en la presente solicitud suportan que la composición de la reivindicación 1, comprendiendo una cantidad terapéuticamente eficaz de macitentan y cantidades específicas de determinado diluyente de alcohol de azúcar y de tensioactivo, proporcionan un producto con un efecto técnico diferente de las composiciones de D1, en particular, estabilidad, conjugado con una disolución adecuada y bioequivalencia con el medicamento de referencia.

2.12. Teniendo en cuenta D1, la persona medianamente versada en la materia no llegaría a la composición de la presente solicitud. Además, la persona medianamente 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.

2.13. 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% (diluyente de alcohol de azúcar en peso/total en peso) de un diluyente de alcohol de azúcar seleccionado a partir de maltitol, xilitol o manitol, y entre el 0,1% y el 15% (surfactante en peso/total en peso) de un tensioactivo seleccionado a partir de dodecil sulfato de sodio, polisorbato 80. En consecuencia, la composición según la reivindicación 1 implica actividad inventiva a la luz del documento D1.

- 2.14.** El documento D4 describe una tableta de **desintegración oral** (tabletas oro desintegrables- tabletas diseñadas para disolverse en la boca en segundos sin necesidad de agua). D4 dice en el párrafo [0007]: *“Hasta el momento, las únicas preparaciones de macitentan en el mercado son tabletas comunes con una forma de dosificación única, que no pueden satisfacer las necesidades de medicación de pacientes especiales (como aquellos con dificultad para tragar, aquellos que se niegan a cooperar con la medicación y aquellos con discapacidades graves). [...] Por lo tanto, el desarrollo de tabletas oro desintegrables de macitentan tiene amplias perspectivas de mercado”.*
- 2.15.** Así, el solicitante refuerza que la persona medianamente versada en la materia, en busca de una solución al problema técnico objetivo, NO consideraría D4, ya que D4 se refiere específicamente al desarrollo de una tableta de desintegración oral, que no cae dentro del alcance de la presente solicitud.
- 2.16.** Buscando una solución para el desarrollo de una composición comprimida que comprenda una cantidad terapéuticamente efectiva de macitentan que tenga una estabilidad mejorada, disolución adecuada y bioequivalencia con el medicamento de referencia, la persona medianamente versada no tendría ningún incentivo para mirar D4, que se refiere exclusivamente al desarrollo de tabletas oro desintegrables, y además no divulga ningún resultado de estabilidad, disolución ni biodisponibilidad.
- 2.17.** Respecto al efecto de bioequivalencia a la composición de referencia, se reconoce que la bioequivalencia, al ser un requisito de las autoridades reguladoras, representa un incentivo general para proporcionar formulaciones bioequivalentes. Sin embargo, el deseo de formulaciones bioequivalentes no aporta ninguna solución sobre cómo fabricarlas. Es importante tener en consideración las dificultades esperadas que un experto en la materia enfrentaría al intentar formular una composición comprendiendo macitentan que sea bioequivalente a la composición de referencia, es decir, que sea igual en la velocidad y el grado en que el ingrediente farmacéutico activo se vuelve disponible en el sitio de acción del fármaco. Es necesario seleccionar los excipientes ciertos de entre miles de opciones y utilizarlos en rangos bien definidos para obtener una composición que cumpla con los criterios, muy rigurosos, para que la composición sea considerada bioequivalente a la composición de referencia¹.
- 2.18.** Los documentos D1 y D4 no mencionan el efecto de bioequivalencia. Por otro lado, la presente solicitud divulga datos que muestra que las composiciones de la reivindicación 1 son bioequivalentes cuando se compararon con composiciones orales sólidas comerciales que comprenden macitentan (tabletas Opsumit®) (párrafo [0093] y tablas 14, 18 de la presente solicitud).
- 2.19.** 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

¹ Como ejemplo, se hace referencia a la directriz europea de bioequivalencia - ICH Guideline on bioequivalence for immediate-release solid oral dosage forms)

reivindicación 1 no es obvia para una persona medianamente versada en la materia dado el estado de la técnica. Por lo tanto, la reivindicación 1 implica actividad inventiva en relación con el estado del arte.

- 2.20. Por definición todas las reivindicaciones dependientes son también novedosas e inventivas.
- 2.21. Las reivindicaciones dependientes 2-13 y 15 definen las realizaciones preferidas de la reivindicación independiente 1, por lo que también son novedosas e inventivas.
- 2.22. Por definición, la reivindicación 14 de método de fabricación de la composición de las reivindicaciones anteriores también es novedosa e inventiva, una vez que el método de fabricación de un producto novedoso e inventivo es también novedoso e inventivo.
- 2.23. Finalmente, se solicita cordialmente a esta oficina que reconozca los méritos de patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. INFORMACIÓN ADICIONAL

El solicitante desea afirmar que respeta la soberanía de la República de Colombia y la legitimidad de su decisión con respecto a esta solicitud. En este orden de ideas, el solicitante desea indicar como información adicional que **la solicitud europea correspondiente ya ha sido concedida (EP3993777B1, fecha de concesión: 12.06.2024)**, y proviene de la misma solicitud PCT y con un conjunto de reivindicaciones idénticas a las que ahora se presentan.

En la siguiente tabla se proporciona la correspondencia entre las reivindicaciones actuales presentadas a la entidad colombiana y las reivindicaciones concedidas en Europa.

Reivindicaciones pendientes en Colombia	Reivindicaciones concedidas en Europa (EP3993777B1)
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	6
7	7
8	8
9	9
10	10
11	11
12	12
13	13
14	15

15	-
----	---

4. 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.

5. 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