

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente NC2019/0008364

Asunto: Solicitud de patente para COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE
 COMPRENDEN MELOXICAM

Solicitante: AXSOME THERAPEUTICS, INC.

Fecha de solicitud: 30 de julio de 2019

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRES RINCON USCATEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio **11996** notificado el 25 de septiembre de 2020.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad apporto un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **13** reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

- se han eliminado las antiguas Reivindicaciones 17 a 20;
- se ha eliminado el término “*aproximadamente*” de las actuales Reivindicaciones 2 a 6, 8 y 9;
- la materia de las antiguas Reivindicaciones 2, 7 y 11 ha sido trasladada a la actual Reivindicación 1;
- las cantidades de la SBEβCD fueron modificadas y ahora son 80 mg a 120 mg. Esta modificación encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo, por ejemplo, en la página 14, línea 6;
- se han incluido, en la actual Reivindicación 1, las cantidades de 5 mg a 50 mg para el meloxicam, de 50 mg a 200 mg para la SBEβCD, 400 mg a 1000 mg para un

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

BOGOTÁ DC, 110221 - COLOMBIA - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72A - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650
MEDELLÍN, 050021 - COLOMBIA - San Fernando Plaza - Carrera 42A No. 1 - 25 Torre 4 Oficina 303 - Teléfono: (57-4) 520 4760

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

bicarbonato y 5 mg a 50 mg para el rizatriptano. Esta modificación encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo, por ejemplo, en la página 14, líneas 23 a 28; y líneas 16 a 30; así como en la página 19, líneas 33 y 34; y en la Reivindicación 6 originalmente presentada;

- se ha sustituido la denominación “*triptano*” por “*rizatriptano*” en las actuales Reivindicaciones 12 y 13. Esta modificación encuentra soporte en la antigua Reivindicación 7, así como en el Capítulo Descriptivo, por ejemplo, en las modalidades P-7, P-8 o P-9;
- se ha incluido la denominación “*sólida*” para referirse a la forma de dosificación reivindicada en las actuales Reivindicaciones 1 a 13. Esta modificación encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo, por ejemplo, en la página 10, línea 30;
- todas las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, fueron reenumeradas de acuerdo con los cambios anteriormente mencionados.

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO A LAS SUPUESTAS REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO

La Examinadora ha señalado que “*el uso de las reivindicaciones 17-20 no es patentable*” refiriéndose al antiguo Capítulo Reivindicatorio. En respuesta, quisiera señalar que estas reivindicaciones fueron eliminadas del alcance del Capítulo Reivindicatorio modificado. Por lo tanto, considero respetuosamente que la objeción presentada a este respecto se entiende como superada.

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD O CONCISIÓN DE LAS REIVINDICACIONES

- La Examinadora ha considerado que la antigua “*reivindicación 1 hace referencia a que «la forma de dosificación es una forma de dosificación oral que tiene un Tmax más corto del meloxicam (...)» lo cual corresponde a un resultado a alcanzar*”.

En respuesta, deseo llamar la atención de la Examinadora al Capítulo Reivindicatorio modificado, en donde la actual Reivindicación 1 ahora se refiere a una forma de dosificación sólida, la cual comprende:

un complejo de inclusión de 5 mg a 50 mg de meloxicam y 50 mg a 200 mg sulfobutil-éter β -ciclodextrina (SBE β CD);

400 mg a 1000 mg de un bicarbonato; y

5 mg a 50 mg de rizatriptano

en donde la forma de dosificación es una forma de dosificación oral que tiene un $T_{\max}$ del meloxicam menor a 3 horas, que es más corto que el de una forma de dosificación de referencia que: 1) contenga la misma cantidad de meloxicam, 2) no contenga una SBE β CD, y 3) no contenga un bicarbonato.

De esta manera, quisiera señalar que dichas características que fueron incluidas en la Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio modificado, como se desarrolla más adelante en el presente memorial, no se revelan ni se sugieren en el arte previo citado. Por consiguiente, al Solicitante le asiste el derecho de reivindicar la totalidad del concepto inventivo, es decir, cualquier forma de dosificación sólida que comprenda los ingredientes y las cantidades reivindicadas en la actual Reivindicación 1.

Adicionalmente, de acuerdo con la Guía Colombiana para Examen de Solicitudes de Patente, las reivindicaciones que contienen resultados a alcanzar son aceptadas siempre que el resultado a alcanzar aparezca acompañando las características técnicas que definen la invención¹. Así pues, quisiera señalar que la actual Reivindicación 1 presenta todas las características técnicas que definen y diferencian la forma farmacéutica reivindicada y, por lo tanto, los resultados a alcanzar en esta reivindicación se encuentran acompañando características técnicas de la invención. De esta manera, amablemente quisiera solicitar que esta objeción sea retirada.

- En respuesta a la objeción a las Reivindicaciones 3 a 6, 8, 10 a 12 por supuesta falta de claridad al mencionar el término “*aproximadamente*”, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora al Capítulo Reivindicatorio modificado, donde este término fue eliminado de la totalidad del Capítulo Reivindicatorio modificado.

Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona del oficio

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Bogotá D. C., Colombia, enero 2014. Sección 2.6.5.8.

normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

IV. ESTADO DE LA TÉCNICA

La Examinadora ha determinado los siguientes documentos como relevantes para realizar el análisis de patentabilidad de la presente solicitud de patente de invención:

D1, referido al documento US20080103189 y titulado *“Preparation and utility of substituted indoles”*, en la opinión de la Examinadora, *“divulga indoles sustituidos, procesos de preparación y composiciones farmacéuticas de los mismos. También se describen métodos de su uso para tratar, prevenir o mejorar dolores de cabeza, trastornos del movimiento, depresión y ansiedad y/o cualquier otra enfermedad, trastorno o afección mejorada modulando los receptores de 5-hidroxitriptamina 1B y/o 1D; las composiciones pueden incluir un compuesto adicional, tal como meloxicam (Resumen, pág. 16, párr. [0186], pág. 21, párr. [0212], [0215]-[0219], párr. [0221], [0222], pág. 22, párr. [0222]; pág. 24, párr. [0248]; pág. 28, párr. [0294]; pág. 29, párr. [0309], pág. 32, párr. [0338]), párr. [0346]; Reivindicaciones)”*.

D2, referido al documento US20160228576 y titulado *“Pharmaceutical compositions comprising meloxicam”*, en la opinión de la Examinadora, *“divulga formas de dosificación de meloxicam. Enseña que una forma de aumentar la solubilidad y biodisponibilidad del meloxicam es mediante el uso de ciclodextrinas. Las ciclodextrinas de origen natural incluyen seis, siete y ocho unidades de glucosa (α , β y γ -ciclodextrina, respectivamente). La capacidad de las ciclodextrinas de formar complejos puede permitirles actuar como portadores para aumentar la biodisponibilidad de fármacos menos solubles (Resumen, pág. 1, párr. [0010]; pág. 2, párr. [0025], párr. [0032]; pág. 3, párr. [0043], párr. [0045], pág. 6 y 7, párr. [0076], pág. 7, párr. [0084], párr. [0085]; Reivindicaciones)”*.

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

La Examinadora ha considerado que la antigua Reivindicación 1 y sus dependientes, las antiguas Reivindicaciones 2 a 16, carecen de nivel inventivo a la luz de D1. En respuesta, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora al Capítulo Reivindicatorio modificado, donde la actual Reivindicación 1 ahora se refiere a una forma de dosificación

sólida, la cual comprende: un complejo de inclusión de 5 mg a 50 mg de meloxicam y 50 mg a 200 mg sulfobutil-éter β -ciclodextrina (SBE β CD); 400 mg a 1000 mg de un bicarbonato; y 5 mg a 50 mg de rizatriptano, en donde la forma de dosificación es una forma de dosificación oral que tiene un Tmax del meloxicam menor a 3 horas, que es más corto que el de una forma de dosificación de referencia que: 1) contenga la misma cantidad de meloxicam, 2) no contenga una SBE β CD, y 3) no contenga un bicarbonato.

Con el ánimo de hacer una comparación directa con las conclusiones a las que llega la Examinadora, considero a D1 como el arte previo más cercano a la presente invención. Este documento enseña una composición farmacéutica que comprende un triptano (reivindicación 10). Adicionalmente, este documento enseña que:

- en determinadas realizaciones, sus componentes pueden estar en combinación con uno o más agentes antiinflamatorios no esteroideos conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo, el meloxicam (párrafo [0346]);
- los agentes complejantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ciclodextrinas, incluyendo sulfobutiléter - [beta] - ciclodextrina (Párrafo [0248]); y
- ciertas formulaciones de comprimidos también contienen croscarmelosa de sodio, fosfato de calcio dibásico, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y bicarbonato de sodio (Párrafo [0294]).

Por consiguiente, la principal diferencia técnica entre la forma de dosificación sólida de la reivindicación 1 y la composición descrita en D1 reside en la formulación de las composiciones; mientras que la forma de dosificación reivindicada comprende de 5 mg a 50 mg de meloxicam y de 50 mg a 200 mg de sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE β CD); 400 mg a 1000 mg de un bicarbonato; y de 5 mg a 50 mg de rizatriptano, D1 nunca se refiere a cantidades de meloxicam, SBE β CD o bicarbonato en alguna composición.

El principal efecto técnico logrado por la diferencia técnica mencionada es mejorar la farmacocinética o biodisponibilidad del meloxicam. En particular, la disolución del meloxicam fue mayor con las formas de dosificación que contenían meloxicam y ciclodextrina, K_2CO_3 o $NaHCO_3$, en comparación con los comprimidos que contenían únicamente meloxicam. Por ejemplo, después de 120 minutos, la disolución del meloxicam en las tabletas que contienen $NaHCO_3$ fue del 95% en comparación con el 2% en las tabletas que contienen únicamente meloxicam, como puede verse en la Tabla 6 del Capítulo Descriptivo.

Teniendo en cuenta lo anterior, según la Guía Colombiana de para Examen de Solicitudes de Patente, el problema técnico debería plantearse de acuerdo con: *“¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”*². Así entonces, el problema técnico a ser resuelto por la presente invención debería formularse de la siguiente manera: *“¿Cómo modificar la composición de D1 para mejorar la farmacocinética o biodisponibilidad del meloxicam?”*.

Sin embargo, D1 no proporciona ninguna evidencia con respecto a una composición que comprenda meloxicam, sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE β CD), un bicarbonato y rizatriptano como lo requiere la forma de dosificación sólida de la presente invención. Más allá de esto, D1 enseña que ningún agente antiinflamatorio no esteroideo específico o ciclodextrina o triptano es esencial para las composiciones allí descritas, sino que cualquiera podría ser igualmente usado, pues este documento no enseña ni siquiera una modalidad que contenga específicamente unos y no otros fármacos o excipientes. Por consiguiente, el uso de un excipiente o fármaco específico en una formulación requeriría un programa de investigación. Por lo tanto, la persona versada en la materia no tendría ninguna orientación en D1 para esperar la forma de dosificación sólida reivindicada de la presente invención.

Por otro lado, D2 divulga composiciones que comprenden un AINE como meloxicam en combinación con una ciclodextrina y/o un carbonato o un bicarbonato (resumen). Sin embargo, este documento no enseña una forma de dosificación sólida que comprenda un complejo de inclusión de 5 mg a 50 mg de meloxicam y 50 mg a 200 mg de sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE β CD); 400 mg a 1000 mg de un bicarbonato; y de 5 mg a 50 mg de rizatriptano.

En particular, aunque D2 enseñe una forma de dosificación que comprende el complejo de inclusión de meloxicam en una ciclodextrina (reivindicación 1), no hay ninguna sugerencia en este documento que motive a incluir también rizatriptano. Por lo tanto, la persona versada en la materia requeriría hacer un esfuerzo inventivo para incluir este fármaco, ya que el efecto de esta inclusión sobre la farmacocinética o biodisponibilidad del meloxicam en una forma de dosificación sería desconocido sin un programa de investigación. Por consiguiente, la persona versada en la materia no encontraría en las enseñanzas de D2

² Superintendencia de Industria y Comercio, «Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad», 2014, sec. 2.13.5.1.

ninguna expectativa razonable de éxito para llegar a la forma de dosificación sólida reivindicada en la presente Solicitud.

Más allá de esto, para brindar mayor evidencia del nivel inventivo de la forma de dosificación sólida de la presente invención, el Solicitante ha probado que la forma de dosificación reivindicada es inventiva porque es inesperadamente eficaz en el tratamiento de la migraña. Como se muestra en las Figuras 1-3 a continuación, en un ensayo clínico de fase III en pacientes humanos con migraña, una forma de dosificación sólida que contiene la combinación de un complejo de inclusión meloxicam/SBEβCD y rizatriptano fue inesperadamente más eficaz que el total de la sumatoria de efectos de las administraciones independientes de: 1) un complejo de inclusión meloxicam/SBEβCD y 2) rizatriptano.

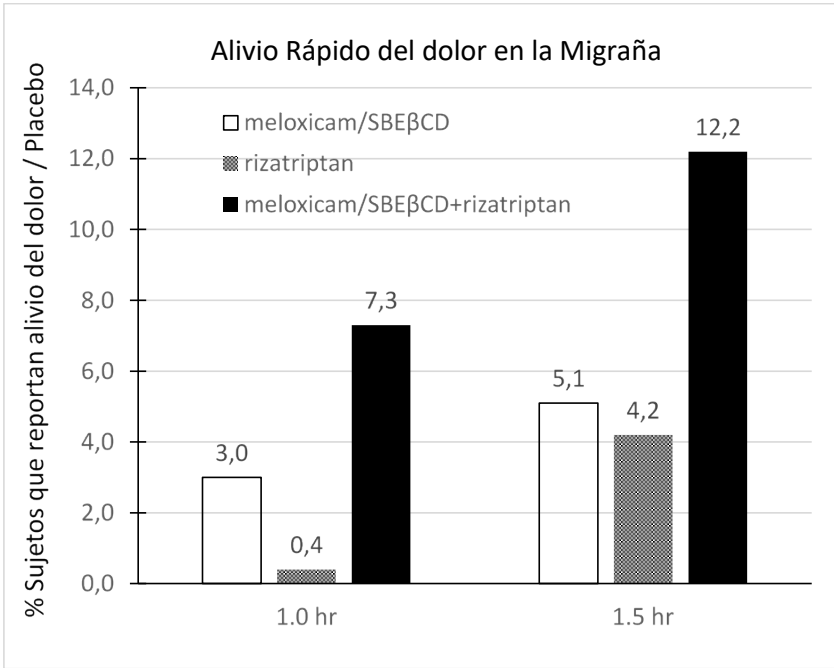


Figura 1

Quisiera resaltar que el complejo de inclusión meloxicam/SBEβCD utilizado en el ensayo clínico presentado en este memorial es el mismo que el complejo utilizado en la esta solicitud como presentada originalmente, es decir en el Capítulo Descriptivo. Este complejo es también el mismo complejo meloxicam/SBEβCD utilizado en D2, por lo que el ensayo clínico mostrado en el presente memorial enseña un mejor comportamiento sinérgico de la forma de dosificación reivindicada sobre la forma de dosificación de D2.

En este sentido, la Figura 1 muestra el efecto en el alivio del dolor de la migraña medido como: el porcentaje de individuos que informaron alivio del dolor a razón del placebo.

Según esta figura, en el punto de tiempo de 1.0 hora, la forma de dosificación reivindicada (meloxicam/SBEβCD + rizatriptano) tuvo un efecto mejorado en el alivio del dolor de la migraña en comparación con el resultado de la sumatoria de los efectos independientes del complejo meloxicam/SBEβCD y del rizatriptano. Así pues, la forma de dosificación reivindicada (meloxicam/SBEβCD + rizatriptano) tuvo un aumento del 7,3% en el alivio del dolor, mientras que la sumatoria de los alivios del dolor de las administraciones independientes de meloxicam/SBEβCD (0,4%) y rizatriptano (3,0%) fue solo del 3,4% (0,4 + 3,0 = 3,4).

Es importante resaltar que aumentar el alivio del dolor en 1 hora y 1,5 horas es importante, porque existe una necesidad real de tratamientos para la migraña de acción rápida.

Adicionalmente, la forma de dosificación reivindicada (meloxicam/SBEβCD + rizatriptano) también es más eficaz que si se suman los efectos de las administraciones independientes de meloxicam/SBEβCD más rizatriptano para proporcionar un alivio prolongado del dolor de 2 a 48 horas, como se muestra en la Figura 2.

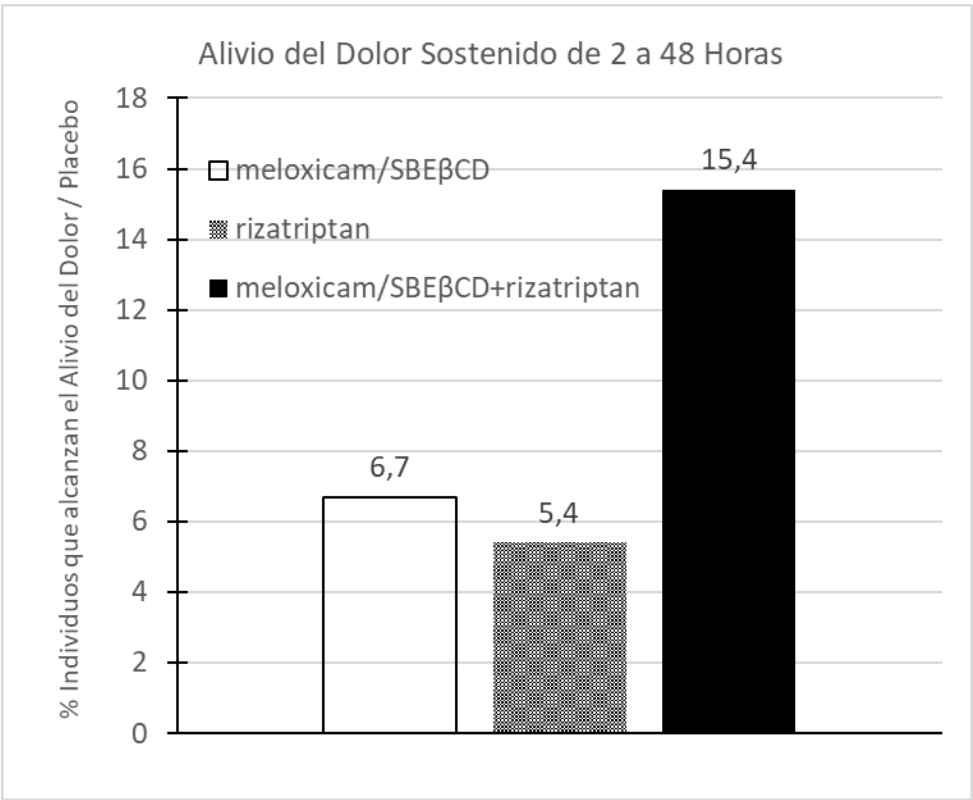


Figura 2

En esta figura se observa que la forma de dosificación reivindicada (meloxicam/SBEβCD + rizatriptano) tuvo un aumento del 15,4% en el mantenimiento del alivio del dolor con respecto al placebo, mientras que el resultado de la sumatoria de los alivios del dolor sostenido de meloxicam/SBEβCD (6,7%) más rizatriptano (5,4%) fue solo del 12,1% ($6,7 + 5,4 = 12,1$).

Similarmemente, como se observa en la Figura 3, la forma de dosificación reivindicada (meloxicam/SBEβCD + rizatriptano) tuvo un aumento del 10,4% en el efecto de ausencia de dolor sostenido, mientras que la sumatoria de las ausencias de dolor sostenido de meloxicam/SBEβCD (2,8%) más rizatriptano (3,5%) administrado fue solo del 6,3% ($2,8 + 3,5 = 6,3$).

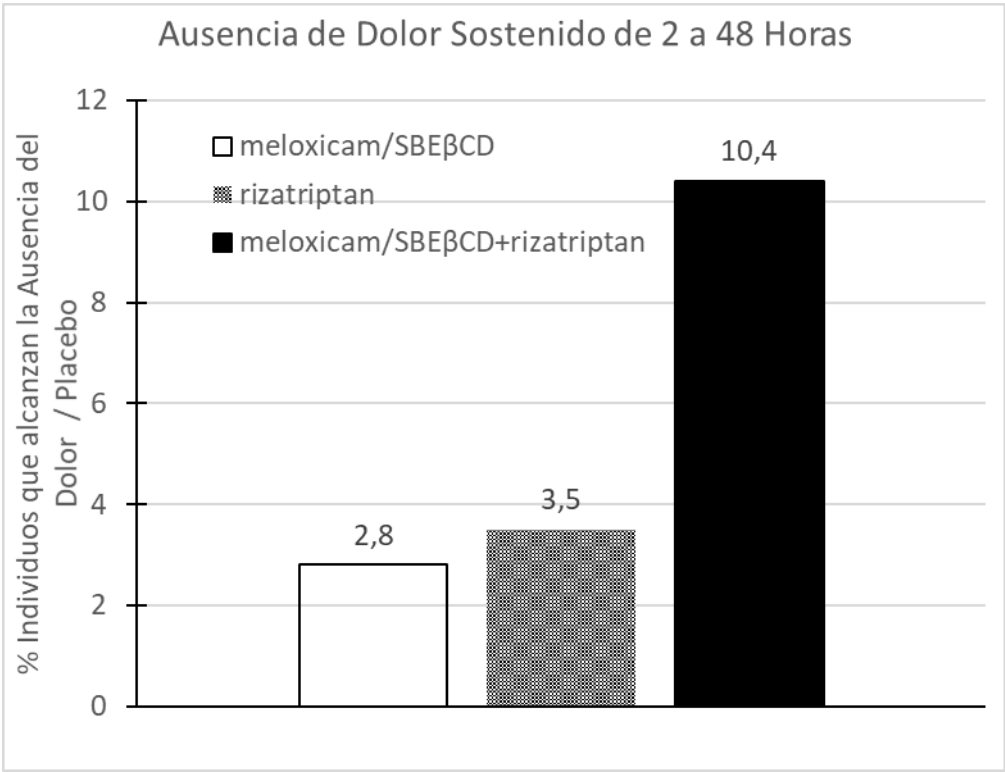
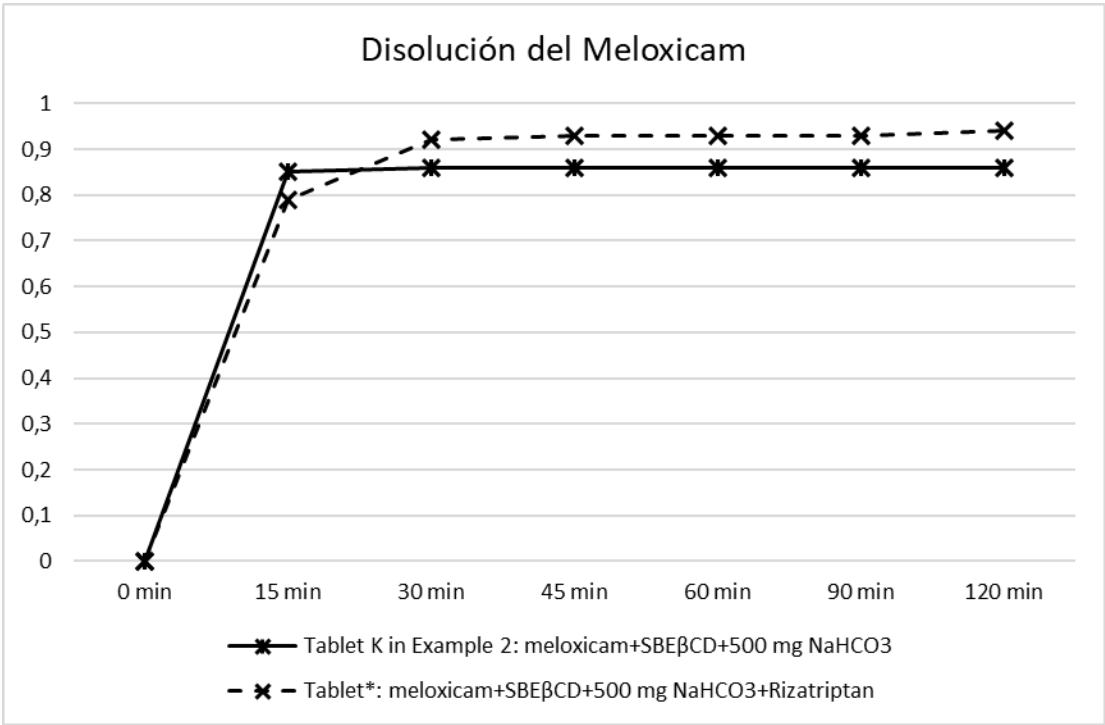


Figura 3

Por lo tanto, la forma de dosificación reivindicada consigue efectos de tratamiento inesperados en el tratamiento de la migraña.

Por otro lado, el efecto terapéutico sinérgico observado anteriormente de rizatriptano y meloxicam en la forma de dosificación reivindicada en esta solicitud estaría relacionado con un efecto de sinergia que aporta el rizatriptano a la disolución de meloxicam en la forma de dosificación en sí. Es por esto que, ninguno de los documentos del arte previo citados, solos o en combinación, habría llevado a la persona versada en la materia a esperar que la adición de rizatriptano a una forma de dosificación que contiene meloxicam aumentara la disolución del meloxicam.

De hecho, es inesperado que, como se muestra en la Figura 4 a continuación, la adición de rizatriptano aumente sinérgicamente la disolución de meloxicam (en comparación con la tableta K del Ejemplo 2 de la presente solicitud).



*Ejemplo de la Tableta reivindicada.

Figura 4

Por lo tanto, la forma de dosificación según se reivindica logró un resultado inesperado al conseguir un mejor perfil disolución del meloxicam en la composición con rizatriptano de la presente invención.

En este sentido, quisiera resaltar que la selección de principios activos y de excipientes que mejoren exitosamente el perfil de disolución y el efecto terapéutico de una forma de dosificación sólida no es predecible, pues dicha selección es crítica y requiere experimentación. Es conocido en el campo técnico que pequeñas modificaciones en los ingredientes y en las cantidades de una formulación llevan efectos desconocidos. Por lo tanto, los efectos técnicos de la forma de dosificación de la presente solicitud eran inesperados antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud.

De hecho, la persona versada en la materia, a la luz de D1 y D2, no hubiera llegado al objeto reivindicado de la actual Reivindicación 1 ni mucho menos hubiera esperado los

efectos de la presente solicitud. Por lo tanto, la actual Reivindicación 1 es inventiva a la luz del arte previo citado.

Adicionalmente, considero que las actuales Reivindicaciones 2 a 13 al ser dependientes de la Reivindicación 1 o presentar todas y cada una de sus características técnicas presentan nivel inventivo por las mismas razones expuestas anteriormente para la Reivindicación 1.

Más allá de esto, acorde al Artículo 18 de la Decisión 486, una invención tiene nivel inventivo cuando no hubiese resultado obvia ni se hubiera derivado de manera evidente del estado de la técnica para la persona versada en la materia. El análisis de nivel inventivo no puede entonces basarse en si la invención era posible de obtener, pues esto haría que todas las invenciones fueran obvias. En otras palabras, lo que debería hacer parte del análisis no es lo que la persona versada en la materia podría haber hecho en la fecha de prioridad, sino lo que habría hecho teniendo en cuenta sus conocimientos en el campo técnico y lo enseñado en el arte previo. Además, el análisis tampoco puede basarse en si la invención es mejor que el arte previo, si presenta efectos mejorados, o si existe un documento que invite al científico a tener que llevar a cabo una investigación, sino únicamente en si la invención resulta obvia o evidentemente derivable del arte previo.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, señalo respetuosamente que para que una invención reclamada sea obvia, tanto la sugerencia de obtener las características esenciales de la invención como la expectativa de éxito deben estar contenidas en el arte previo. Sin embargo, ni D1 ni D2 proporcionan a la persona versada en la materia con una expectativa razonable de éxito al elegir alguna línea particular de investigación de entre todas las posibilidades que enseñan dichos documentos.

VI. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, solicito un segundo examen de patentabilidad o que se me requiera el pago para tal efecto de ser

necesario en conformidad con lo dispuesto en el Artículo 10 de la Resolución 59669 de 25 de septiembre de 2020.

VII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **13** reivindicaciones.
2. Comprobante de pago por Modificación Voluntaria del Capítulo Reivindicatorio.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-25351-0841-0001-9

KAM\KAM\ID-307595\WPC25351

No. M-2020-307595\KAM