

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 18759 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0008364

Señor(a)
AXSOME THERAPEUTICS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN MELOXICAM”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/012433

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 4 de enero de 2018.

PRIORIDADES: US 62/536,466	25 de julio de 2017.
US 62/442,136	4 de enero de 2017.
US 62/504,105	10 de mayo de 2017.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 22 de diciembre de 2020, bajo el número NC2020/0016138, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 13 del radicado N° NC2020/0016138 del 22 de diciembre de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar composiciones con una eficacia mejorada en el tratamiento del dolor, de la inflamación y de las afecciones relacionadas.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona composiciones de meloxicam, un triptano, por ejemplo, rizatriptano o una combinación de los mismos, que emplean un bicarbonato y/o una ciclodextrina tal como sulfobutil-éter β -ciclodextrina (SBE β CD) con el fin de mejorar la farmacocinética o la biodisponibilidad del fármaco.

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La 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. Se sugiere especificar las características esenciales que contribuyen a la obtención de ese efecto.

Oficio N° 18759 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0008364

- Las reivindicaciones 10 a 13 hacen referencia a: “cuando se administra a un mamífero”. Se sugiere eliminar esta frase.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 25 de julio de 2017 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D3	US20040214861	“Compositions of a cyclooxygenase-2 selective inhibitors and 5-HT1B1D antagonists for the treatment and prevention of migraine”	28 de octubre de 2004
D2	US20160228576	“Pharmaceutical compositions comprising meloxicam”	11 de agosto de 2016

El documento D3¹ composiciones de un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 y un agonista de 5-HT1B/1D, en donde el inhibidor COX-2 es meloxicam y el agonista 5-HT1B/1D es rizatriptano (Resumen, pág. 1, párr. [0006], pág. 4, párr. [0059], pág. 44, párr. [0394], [0404]-[0406]; pág. 45, párr. [0411], pág. 47, Tabla 5; pág. 48, Tabla 6; Reivindicaciones: 3 y 5).

El documento D2² 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. 4, párr. [0054]; pág. 6 y 7, párr. [0076], pág. 7, párr. [0084], párr. [0085], párr. [0093]; pág. 8, tablas: 3 y 4; Reivindicaciones: 10, 11, 16).

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una forma de dosificación, la cual comprende (...)” (Radicado N° NC2020/0016138 del 22 de diciembre de 2020).

¹http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2004214861A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20041028&DB=&locale=en_EP

²<http://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/056565603/publication/US2016228576A1?q=US20160228576>

Oficio N° 18759 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0008364

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D3	D2
Una forma de dosificación sólida, la cual comprende:	Composición de inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 y un agonista de 5-HT1B / 1D: (Resumen, pág. 1, párr. [0006], pág. 4, párr. [0059], pág. 44, párr. [0394], [0404]-[0406]; pág. 45, párr. [0411], pág. 47, Tabla 5, compuesto B-1; pág. 48, Tabla 6, meloxicam; Reivindicaciones: 3 y 5).	Formas de dosificación oral que comprenden: (Resumen, pág. 1, párr. [0010]; pág. 2, párr. [0025], párr. [0032]; pág. 3, párr. [0043], párr. [0045], pág. 4, párr. [0054]; pág. 6 y 7, párr. [0076], pág. 7, párr. [0084], párr. [0085], párr. [0093]; pág. 8, tablas: 3 y 4; Reivindicaciones: 10, 11, 16).
Meloxicam 5 mg a 50 mg	Meloxicam (pág. 4, párr. [0059]; pág. 47, Tabla 5; pág. 48, Tabla 6, meloxicam).	Meloxicam (pág. 6 y 7, párr. [0076]), 10-100 mg, 20-60 mg, 30-70 mg, 20 mg-60 mg, cerca de 50 mg (pág. 4, párr. [0054]).
Una sulfobutil-éter-β-ciclodextrina (SBEβCD) 50 mg a 200 mg	No menciona	Una sulfobutil-éter-β-ciclodextrina (SBEβCD) (pág. 7, párr. [00084]); 50 a 200 mg (pág. 7, párr. [0095]; reivindicación 10).
Un bicarbonato 400 mg a 1000 mg	Bicarbonato (pág. 44, párr. [0394])	Bicarbonato (pág. 7, párr. [00084]). Bicarbonato de sodio (pág. 7, párr. [0093]); 200 mg a 1000 mg (pág. 8, tablas: 3 y 4); 400 mg a 600 (reivindicación 11 y 16).
Rizatriptano 5 mg a 50 mg	Rizatriptano (Resumen, pág. 44, párr. [0404]-[0406]; pág. 47, Tabla 5; pág. 48, Tabla 6, Rizatriptano; reivindicación 3). Rizatriptano dosis inicial 10 mg, dosis máxima diaria 20 mg (pág. 45, párr. [0411]).	No menciona

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga composiciones de un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 y un agonista de 5-HT1B/1D, en donde el inhibidor COX-2 es meloxicam y el agonista 5-HT1B/1D es rizatriptano (Resumen, pág. 1, párr. [0006], pág. 4, párr. [0059], pág. 44, párr. [0394], [0404]-[0406]; pág. 45, párr. [0411], pág. 47, Tabla 5; pág. 48, Tabla 6; Reivindicaciones: 3 y 5).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la forma de dosificación divulgada en D3 consiste en una sulfobutil-éter-β-ciclodextrina (SBEβCD).

El efecto que se logra al incluir una sulfobutil-éter-β-ciclodextrina (SBEβCD) es mejorar la biodisponibilidad del fármaco.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la forma de dosificación conocida en D3 con el fin de mejorar la biodisponibilidad del fármaco?

Sin embargo, el incluir meloxicam con una sulfobutil-éter-β-ciclodextrina (SBEβCD) para mejorar la biodisponibilidad del fármaco, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a 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-

Oficio N° 18759 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0008364

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).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir meloxicam con una sulfobutil-éter- β -ciclodextrina (SBE β CD) del documento D2 en las formas de dosificación de D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 menciona que las formas de dosificación de meloxicam están dirigidas a un T_{máx} más corto de meloxicam con el fin de mejorar su biodisponibilidad (pág. 6 y 7, párr. [0076]). Tales formas de dosificación de meloxicam se pueden presentar como complejos de inclusión con SBE β CD o bicarbonato (pág. 7, párr. [0084], párr. [0085]). La forma de dosificación puede contener cerca de 1 mg hasta cerca de 50 mg de meloxicam (pág. 3, párr. [0045]); asimismo, se demostró una mejor disolución de meloxicam con ciclodextrina y bicarbonato de sodio (Fig. 9 y 10) y un aumento en la biodisponibilidad de meloxicam debido al bicarbonato de sodio y de SBE β CD (pág. 3, párr. [0038]-[0040]; pág. 4, párr. [0057]; pág. 7, párr. [0076]). De otro lado, el documento D3 enseña que las formas de dosificación se emplean para el tratamiento de la migraña (Resumen).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 13 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la forma de dosificación de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D3	US20040214861	1-13	Nivel inventivo
D2	US20160228576	1-13	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a D1

El solicitante argumenta que “(...) *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 (...)*”.

Esta Oficina señala que los rangos de cantidades dados en las composiciones de la presente solicitud son amplios y especulativos lo que permite evidenciar que no es una característica técnica esencial de la composición reivindicada. Sin embargo, el documento D2 enseña que meloxicam puede encontrarse en un rango de 10-100 mg, 20-

Oficio N° 18759 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0008364

60 mg, 30-70 mg, 20 mg-60 mg y cerca de 50 mg (pág. 4, párr. [0054]), sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE β CD) de 50 a 200 mg (pág. 7, párr. [0095]; reivindicación 10) y bicarbonato de sodio (pág. 7, párr. [0093]) presente en un rango de 200 mg a 1000 mg (pág. 8, tablas: 3 y 4) o más específicamente entre 400 mg a 600 (reivindicación 11 y 16).

Adicionalmente, la persona medianamente versada en la materia estaría en capacidad de establecer la cantidad exacta en la cual la formulación cumpla con todos los estándares farmacocinéticos, de dosificación, de estabilidad y de calidad establecidos en la fabricación de formulaciones de meloxicam con sulfobutil éter β -ciclodextrina, bicarbonato y rizatriptano. De otro lado, en la nueva búsqueda realizada, se encontró el documento D3 (US20040214861) el cual representa el documento más cercano al objeto de la presente solicitud, que menciona composiciones más específicas de meloxicam con un triptano, como rizatriptano, cuya dosis inicial es de 10 mg y dosis máxima diaria de 20 mg (pág. 45, párr. [0411]).

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante afirma que “(...) *El principal efecto técnico logrado por la diferencia técnica mencionada es mejorar la farmacocinética o biodisponibilidad del meloxicam (...)*”.

Esta Oficina reitera que el efecto logrado por la formulación de meloxicam de la presente solicitud resulta obvio y derivado evidentemente del estado de la técnica. El incluir meloxicam con una sulfobutil-éter- β -ciclodextrina (SBE β CD) para mejorar la biodisponibilidad del fármaco, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a 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).

Del mismo modo, en el documento D2 se demostró una mejor disolución de meloxicam con ciclodextrina y bicarbonato de sodio (Fig. 9 y 10) y un aumento en la biodisponibilidad de meloxicam debido al bicarbonato de sodio y de SBE β CD (pág. 3, párr. [0038]-[0040]; pág. 4, párr. [0057]; pág. 7, párr. [0076]).

Asimismo, esta Oficina reitera que el documento D3 divulga composiciones que incluyen meloxicam con rizatriptano y entre sus ingredientes puede estar el bicarbonato (Resumen, pág. 1, párr. [0006], pág. 4, párr. [0059], pág. 44, párr. [0394], [0404]-[0406]; pág. 45, párr. [0411], pág. 47, Tabla 5; pág. 48, Tabla 6; Reivindicaciones: 3 y 5).

Por lo tanto, esta Oficina ratifica que la forma de dosificación de meloxicam con rizatriptano, bicarbonato y una sulfobutil-éter- β -ciclodextrina (SBE β CD), ya estaba sugerida por el estado de la técnica, su efecto técnico sobre la biodisponibilidad resulta obvio para la persona medianamente versada en la materia y derivado evidentemente del estado de la técnica.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de



Oficio N° 18759 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0008364

notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 18759 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0008364

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0008364		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/012433		4 de enero de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
4/01/2017				X					
Solicitante									
AXSOME THERAPEUTICS, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1-13
Palabras clave utilizadas	COMPOSITION MELOXICAM, SULFOBUTYL ETHER CYCLODEXTRIN, BICARBONATE, MIGRANE, HEADACHE, TRIPTANE
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 31/4045, A61K 31/5415, A61K 47/02, A61P 29/00
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
ISA/Patbase	US20160228576	11/08/2016	1-13	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	Y
	US20080103189	1/05/2008	-	-	A
Patbase	WO0200829	6/01/2005	-	-	A
	WO05076987	25/08/2005	-	-	A
	WO07052289	10/05/2007	-	-	A
Espacenet	US2004214861	28/10/2004	1-13	Resumen, pág. 1, párr. [0006], pág. 4, párr. [0059], pág. 44, párr. [0394], [0404]-[0406]; pág. 45, párr. [0411], pág. 47, Tabla 5; pág. 48, Tabla 6; Reivindicaciones: 3 y 5	Y
	US2007184109	9/08/2007	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.					
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.					



Oficio N° 18759 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0008364

(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: 20/10/2021	
Examinador: LINA PATRICIA FORERO TOBARIA	