

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

Asunto:	Solicitud No.:	NC2021/0005261
	Oficio No.:	15855
	Referencia:	Respuesta examen de patentabilidad

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, identificado como aparece al pie de mi firma, en calidad de apoderado de la solicitante **KARUNA THERAPEUTICS, INC.**, doy respuesta al **Oficio No. 15855**, de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

1. MODIFICACIONES A UNA SOLICITUD EN TRÁMITE

1.1 TITULO DE LA SOLICITUD

El Examinador afirma que el título de la solicitud con se relaciona con el objeto de la presente invención y, por tanto, sugiere modificarlo de la siguiente manera:

“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ORAL QUE COMPRENDE UNA PLURALIDAD DE PERLAS DE XANOMELINA QUE TIENEN UN NUCLEO QUE COMPRENDE XANOMELINA O UNA SAL DE LA MISMA; Y UNA PLURALIDAD DE PERLAS DE TROSPÍO QUE TIENEN UN NUCLEO QUE COMPRENDE TROSPÍO O UNA SAL DE TROSPÍO Y EXCIPIENTES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES”

En conexión con el título sugerido por el Examinador, es importante aclarar que el Solicitante está de acuerdo con la sugerencia hecha por el Señor Examinador, y en consecuencia esta objeción se debe dar por superada.

1.2 MODIFICACIONES DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

El solicitante aporta un nuevo capítulo reivindicatorio, conformado por 25 reivindicaciones, en el que se han realizado las siguientes modificaciones:

- La reivindicación 1 ha sido modificada con el fin de limitar su alcance incluyendo la materia reclamada en las antiguas reivindicaciones 2, 4. Adicionalmente se incluyó materia reclamada en la reivindicación 8 y 15.
- Las reivindicaciones 28 – 46 han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio, y por tanto se ha modificado la numeración y dependencias de las reivindicaciones que hacen parte del nuevo capítulo reivindicatorio.

Estas modificaciones se ajustan al artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que no amplían el alcance de protección de la solicitud presentada originalmente y además encuentran soporte en la descripción de la solicitud.

2. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

- En relación con la objeción a la claridad de la reivindicación 1, se aclara a ese Despacho que de acuerdo con las modificaciones hechas sobre el capítulo reivindicatorio, en particular la reivindicación en mención ha sido modificada con el fin de limitar su alcance respecto de la tamaño y concentración de las perlas de xanomelina y de cloruro de tropio.
- En relación con las objeciones sobre las reivindicaciones 1, 28, 35 y 45, es importante tener en cuenta que las reivindicaciones 28, 35 y 45 ya no hacen parte del nuevo capítulo reivindicatorio, por su parte las reivindicaciones 1 reclama una composición farmacéutica

caracterizada por sus características técnicas esenciales acorde con las modificaciones mencionadas en el numeral anterior.

- En relación con las objeciones hechas sobre las reivindicaciones 45 y 46, se aclara al Despacho que ya no hacen parte del nuevo capítulo reivindicatorio.
- De acuerdo con lo expuesto anteriormente se solicita al Despacho dar por superadas las objeciones realizadas al capítulo reivindicatorio.

3. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador ha determinado como estado de la técnica más cercano a la invención el documento titulado *"Methods and compositions for treatment of disorders ameliorated by muscarinic receptor activation"* (US2017/0112820), identificado de ahora en adelante como D1, el documento titulado *"Compounds and compositions for cognition-enhancement, methods of making, and methods of treating"* (US2011263613), identificado de ahora en adelante como D2.

4. ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA INVENCION

4.1. Las reivindicaciones 1 y 2 han sido objetadas por supuesta falta de altura inventiva a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

4.2. Como se mencionó previamente la composición reivindicada en el nuevo capítulo reivindicatorio comprende dos tipos de perlas: una pluralidad de perlas de xanomelina y una pluralidad de perlas de trospio. Los núcleos de las perlas en la composición de la presente invención comprenden fármacos principios activos que se eluyen a medida que se disuelven las perlas. Dichas perlas de xanomelina y las de trospio liberan sus fármacos a lo largo del mismo perfil, siguiendo los estándares de la USP, *"el porcentaje de xanomelina disuelta es sustancialmente equivalente al porcentaje de cloruro de trospio disuelto, por ejemplo, a los 10 min, 20 min o 30 min"*.

4.3. Además, *"la proporción de los dos fármacos, tanto en forma disuelta como en forma no disuelta relativamente constantes en el tracto gastrointestinal hasta que se absorban los*

fármacos" (párrafo 0076 del capítulo descriptivo). Simplemente el simple hecho de compactar los medicamentos con excipientes en una cápsula con polvo no habría alcanzado el perfil de disolución mencionado. Como es bien sabido por la persona medianamente versada en la materia, el trospio es más soluble que la xanomelina y se habría liberado en el cuerpo del paciente más rápidamente que la xanomelina, por tanto, sin la composición y formulación tal y como se encuentra reivindicada actualmente no se habría podido determinar ni lograr el perfil de entrega de los activos como se logró con la composición de la presente invención. La persona medianamente versada en la materia no habría podido descifrar un perfil de disolución sin desafiar la composición de esta solicitud.

4.4. Es así como el documento D1, revela las pruebas clínicas fase 1 en donde la xanomelina es administrada sola en comparación con xanomelina administrada con cloruro de trospio en voluntarios sanos normales. Ese estudio de fase 1, se basó en la administración de cápsulas por separado para cada activo, xanomelina y cloruro de trospio, puesto que aún no se había elaborado ni evaluado una forma de dosificación unitaria que incluyera los dos compuestos.

4.5. La administración de xanomelina de manera independiente provoca sudoración, náuseas, vómitos, diarrea y salivación excesiva, así como ortostasis y síncope. Los eventos adversos más comunes fueron estreñimiento, náuseas, sequedad de boca, dispepsia y vómitos. Estos eventos adversos representan un balance de eventos causados por xanomelina y eventos causados por trospio. El trospio causa estreñimiento, sequedad de boca y malestar estomacal. La adición de 40 mg diarios de trospio (20 mg dos veces al día) a 225 mg diarios de xanomelina (75 mg tres veces al día) durante 7 días redujo significativamente los efectos secundarios colinérgicos periféricos (náuseas, diarrea, vómitos, sudoración, exceso de salivación) en comparación con 225 mg diarios de xanomelina, administrado sola.

4.6. En otro ensayo clínico de fase 1, los efectos secundarios se redujeron aún más cuando a los pacientes se les administró las composiciones farmacéuticas orales reivindicadas que contenían tanto xanomelina como cloruro de trospio en la misma forma de dosificación. La incidencia de hipersecreción salival, hiperhidrosis (sudoración excesiva) y diarrea en los sujetos fue mayor en el grupo de xanomelina + trospio del estudio piloto de fase 1 (KAR-001) en comparación con los grupos KarXT 100/20 BID y KarXT 125/40 BID. La hipersecreción salival se ocurrió en el 25,7% de los sujetos en el brazo de xanomelina + trospio en KAR-001, en el 5,6%

de los sujetos en el grupo KarXT 100/20 BID y en ningún sujeto en el grupo KarXT 125/40 BID. Se produjo hiperhidrosis en el 20,0% de los sujetos del grupo de xanomelina + tropio en KAR-001, el 5,6% de los sujetos del grupo KarXT 100/20 BID y el 11,1% de los sujetos del grupo KarXT 125/40 BID. Se produjo diarrea en el 5,7% de los sujetos del grupo de xanomelina + tropio en KAR-001, y en ningún sujeto del grupo KarXT 100/20 BID o del grupo KarXT 125/40 BID (párrafo 0251).

4.7. En las pruebas clínicas de Fase 2, las composiciones farmacéuticas orales reivindicadas redujeron drásticamente los eventos adversos, que disminuyeron aún más con el tiempo, resumidos en la tabla siguiente.

	Xanomelina		KarXT
Eventos Adversos Ensayo Fase 2	6-meses Ensayo AD (n=87, 225 mg/d)	Mes 3 Ensayo SZ (n=10, 225 mg/d)	Mes 5 SZ Trial (n=90, 250/60 or 200/40)
Sudoración excesiva	71%	20%	1.1%
Vómito	34%	50%	4.6%
Nausea	32%	30%	12.5%
Salivación Excesiva	24%	10%	0%
Diarrea	15%	20%	(2.2%)

AD = Alzheimer; SZ = Esquizofrenia

4.8. A diferencia de los ensayos anteriores de xanomelina conocidos en D1, no enseña ni se observó sudoración en comparación con el placebo. La mayoría de los eventos adversos colinérgicos/anticolinérgicos más comunes asociados con el tratamiento con KarXT disminuyeron a lo largo del estudio. Específicamente, las tasas de eventos adversos colinérgicos (náuseas y vómitos mostrados en la Figura 2) y eventos adversos anticolinérgicos (boca seca, mostrada en la Figura 3) disminuyeron consistentemente en el grupo KarXT (barras grises).

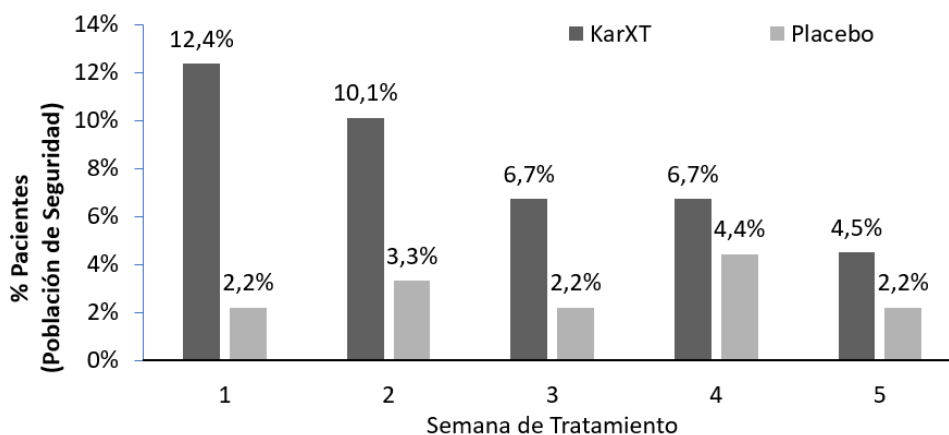


FIG. 2

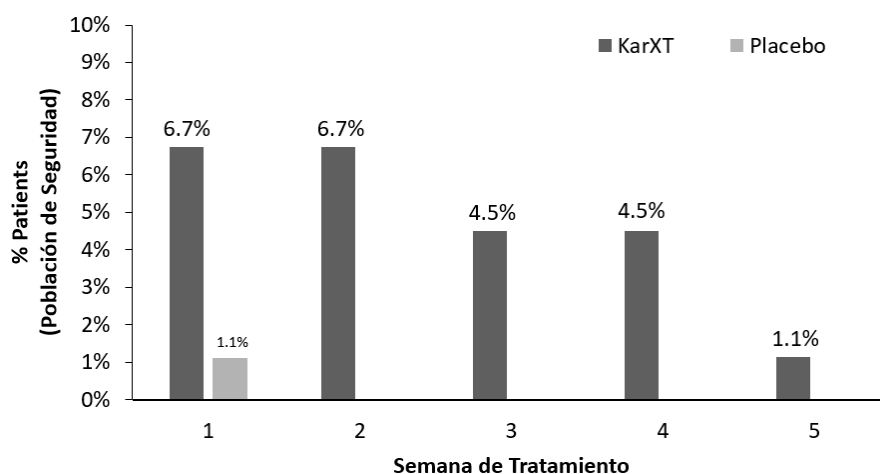


FIG. 3

4.9. El solicitante observó un resultado nuevo e inesperado, que no está revelado por el estado del arte en donde, no solo se redujeron los efectos secundarios, sino que se eliminaron por completo. Para el punto final, semana 5, las tasas de náuseas, vómitos y sequedad de boca para el KarXT eran estadísticamente indistinguibles del grupo de placebo.

4.10. Por tanto, la forma farmacéutica que contenía las perlas proporcionó resultados inesperados en comparación con los Ejemplos conocidos de D1. La estructura de las perlas permitió que la administración de xanomelina y el cloruro de trospio alcanzaran la T_{max} en un período de tiempo similar, proporcionando así este extraordinario efecto terapéutico.

4.11. Por su parte, el documento D2 menciona cloruro de trospio, xanomelina y formulaciones que comprenden perlas, así mismo, menciona que los agonistas muscarínicos se pueden

combinar con antagonistas muscarínicos para reducir los efectos secundarios. En conexión con lo anterior, para derivar de manera obvia la composición reivindicada, el experto en la materia necesitaría seleccionar de manera específica la xanomelina de una amplia gama de agonistas muscarínicos y luego seleccionar cloruro de trospio de una amplia gama de antagonistas muscarínicos para combinarlo con xanomelina, y esta combinación no es sugerida por D2. Por tanto, el documento D2, carece de una motivación real para poder hacer esta selección particular y específica y peor aún motivar a la persona medianamente versada en la materia llegar a la combinación de estos activos en una misma forma farmacéutica, D2 tampoco enseña la química ni la composición de formulación reivindicada.

4.12. En primer lugar, el documento D2 en ninguna de sus líneas mencionó como activo de interés a la xanomelina por sus efectos secundarios graves administrada como monoterapia que ya eran conocidos por el estado del arte:

“En una prueba controlada de placebo doble ciega de pacientes esquizofrénicos utilizando xanomelina, un agonista de receptor colinérgico muscarínico con actividad preferencial en los receptores de subtipo M1 y M4, se mejoró la esquizofrenia. Sin embargo, debido a que la xanomelina también unida a los receptores muscarínicos fuera del cerebro, resultaron muchos efectos secundarios graves, incluyendo efectos secundarios gastrointestinales, efectos secundarios cardíacos e hipersalivación. Los eventos adversos de dosis limitada fueron problemáticos y condujeron a tasas de discontinuación muy altas (incluyendo una tasa de abandono de 56% en un estudio de 26 semanas de la enfermedad de Alzheimer) y eventualmente a la discontinuación del desarrollo de xanomelina. A pesar de la promesa temprana, el desarrollo de xanomelina se detuvo por más de 15 años. Muchas compañías intentaron y fallaron en el desarrollo de agonistas de receptor muscarínico para trastornos del SNC, los cuales evitaron dichos efectos secundarios inaceptables, pero ninguno de dichos agonistas ha llegado al mercado. Los esfuerzos de desarrollo anteriores se centraron en la química medicinal para desarrollar moléculas que serían más tolerables, por lo regular, al seleccionar para los subtipos M1 y M4 en lugar de los subtipos de receptor muscarínico M2 y M3. Sin embargo, la activación de M1 y/o M4 fuera del cerebro aún puede ocasionar intolerancia muscarínica. Se ha hecho muy poco progreso para mitigar los efectos adversos debido a la activación de los receptores muscarínicos periféricos.”
(párrafo 0005)

4.13. D2 muestra además que la xanomelina sufrió degradación tóxica:

“Uno de los problemas más serios de la xanomelina (Patente de Estados Unidos No. 5.043.345), y una de las razones por las que se abandonó la xanomelina incluso después de mostrar beneficios terapéuticos tanto en la enfermedad de Alzheimer como en la esquizofrenia, es que se metabolizó fuertemente en el anillo de N-metiltetrahidropiridina, el mismo resto contenido en el compuesto 36. Por el contrario, los compuestos de acuerdo con esta divulgación fueron mucho más estables al metabolismo en los ensayos anteriores.”

4.14. Por lo tanto, una persona experta en la materia tras la lectura detalla de D2, no habría encontrado ninguna sugerencia o motivación que le diera un mínimo indicio de seleccionar xanomelina para la terapia, sino por el contrario habría elegido otros agonistas muscarínicos de D2 que no presentarían efectos adversos.

4.15. En segundo lugar, D2 no sugiere que combinar xanomelina con un antagonista muscarínico, como el cloruro de trospio, resolvería el problema del metabolismo no deseado asociado a los efectos secundarios de la xanomelina, así como tampoco proporciona ningún criterio para seleccionar el trospio sobre cualquier otro antagonista que tampoco atravesase la barrera hematoencefálica. El cloruro de trospio está aprobado para tratar la vejiga hiperactiva. Xanomelina no causa vejiga hiperactiva. Por tanto, un experto en la técnica tampoco habría tenido motivación para seleccionar el cloruro de trospio del resto de agentes activos.

4.16. De acuerdo con lo expuesto anteriormente, no existe motivación para que la persona medianamente versada en la materia, a partir de las enseñanzas del arte citado por el Examinador, pueda derivar de manera obvia la composición farmacéutica oral tal y como se reclama en la nueva reivindicación 1, máxime cuando D1 no revela ni sugiere el efecto técnico sorprendente asociado a la administración conjunta de los activos relacionado con la disminución de los efectos adversos de la administración de una forma farmacéutica que comprende la combinación de Xanomelina y Cloruro de Trospio.

4.17. Así como tampoco el documento D2 revela o sugiere la composición farmacéutica que específicamente comprenda la combinación de Xanomelina y cloruro de trospio, cuando D2

simplemente menciona que los agonistas muscarínicos se pueden combinar con antagonistas muscarínicos y por tanto necesitaría seleccionar xanomelina de una amplia gama de agonistas muscarínicos y luego seleccionar cloruro de tropio de una amplia gama de antagonistas muscarínicos y hacer una combinación farmacéutica, desarrollar perfiles de disolución y realizar los ensayos clínicos para revelar los efectos técnicos sorprendentes encontrados con la composición de esta solicitud, nada de lo anterior es sugerido por el estado del arte citado.

4.18. En consecuencia, a partir del estado del arte citado solo ni en combinación la personada versada en la técnica tendría motivación o sugerencia para llegar de manera obvia a la composición farmacéutica oral tal y como se reclama actualmente en la nueva reivindicación 1.

4.19. Es evidente que no se logra establecer una falta de altura inventiva con respecto a las nuevas reivindicaciones 1 y 2, así como tampoco es correcto afirmar que las reivindicaciones dependientes modificadas carecen del requisito de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

4.20. En conclusión, amablemente se solicita a su Despacho reconocer que las nuevas reivindicaciones 1 a 25 cumplen con los requisitos de patentabilidad de acuerdo con los argumentos anteriormente expuestos.

5. PETICIÓN

5.1. Teniendo en cuenta que se ha dado respuesta a todas las observaciones realizadas por su Despacho, demostrando que el nuevo pliego reivindicatorio es claro y cumple con los requisitos de patentabilidad, amablemente se solicita proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

6. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 25 reivindicaciones.
- Pago de tasa oficial por modificación sobre el capítulo reivindicatorio.

7. 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.

PDB