

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 AL SEGUNDO EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, 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 **18759** notificado el 30 de noviembre de 2021.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad, apporto junto con este memorial un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **13** reivindicaciones, que tiene como base el anteriormente presentado, y en el cual se han incluido las siguientes modificaciones:

- Se agrega el término “*sólida*”, y las expresiones “*en donde la forma de dosificación se caracteriza por*”, “*promedio*” y “*2) que no contenga rizatriptano*” para caracterizar la forma de dosificación de la Reivindicación 1, lo cual encuentra soporte en le página 25 y las modalidades P-14 y 2-12 del Capítulo Descriptivo; y
- se elimina la expresión “*cuando se administra a un mamífero*” de las Reivindicaciones 10 a 13, por referirse a materia no patentable.

Me permito resaltar que estas modificaciones se ajustan completamente a lo establecido por el 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 LA FALTA DE CLARIDAD

II.1. En atención a la objeción de claridad elevada por la Examinadora frente a la Reivindicación 1 por hacer referencia a resultados a alcanzar, me permito resaltar que esta se encuentra dirigida a una forma de dosificación sólida definida en términos de los ingredientes que la conforman, a saber, meloxicam, rizatriptano, un sulfobutil-éter β -ciclodextrina (SBE β CD) y un bicarbonato, así como también las cantidades en las que se incorpora cada uno de dichos componentes.

Adicionalmente, la forma de dosificación sólida reclamada se caracteriza en términos de propiedades biofarmacéuticas y particularmente un parámetro farmacocinético, como el tiempo en el cual se logra la concentración plasmática máxima alcanzada (T_{max}), el cual es más corto en comparación con diferentes formas de dosificación de referencia.

En consecuencia, me permito llamar la atención sobre el hecho de que el T_{max} es una propiedad del producto reclamado y no un resultado a alcanzar como equivocadamente afirma la Examinadora. Por lo tanto, la expresión objetada no corresponde a un resultado a alcanzar, sino que forma parte de las características técnicas de la forma de dosificación reclamada.

De hecho, este parámetro es claramente conocido por cualquier persona normalmente versada en la materia, en tanto se utiliza ampliamente en el campo farmacéutico al que pertenece la invención y se mide de acuerdo con la relación que hay entre la Constante de Absorción (k_a) y la Constante de Eliminación (K) de un fármaco¹.

Por lo tanto, y a la luz de las disposiciones de la Guía Para Examen De Solicitudes De Patente De Invención y Modelo De Utilidad (Guía de la SIC)² que indica que *“los parámetros son valores característicos de propiedades mesurables (...) que tienen que poder ser determinados y medidos sin ambigüedad por métodos estándar conocidos en el campo en cuestión, o descritos claramente en la solicitud”*, la propiedad de T_{max} de la forma de dosificación sólida reclamada en la Reivindicación 1 es una característica técnica

¹ Ponce D León, et al., (1991) Parámetros biofarmacéuticos y farmacocinéticos de la gliclazida en voluntarios colombianos. Revista colombiana de ciencias químico-farmacéuticas, No. 19, pág. 35.

² Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.6.5.9

que define la invención de manera apropiada y de hecho limita de forma significativa el alcance de la solicitud ya que únicamente un producto que, adicional a las características estructurales descritas, cumpla con este parámetro, podrá ser considerado como cubierto por el alcance de la reivindicación.

Adicionalmente, en el hipotético caso de que este parámetro farmacocinético fuera considerado como un resultado a alcanzar, en el marco de las disposiciones de la Guía de la SIC, las reivindicaciones que contienen resultados a alcanzar son aceptadas siempre que el resultado a alcanzar aparezca acompañando las características técnicas que definen la invención³. Por lo tanto, y como la Reivindicación 1 incluye todas las características estructurales que definen y diferencian la forma farmacéutica reclamada, la inclusión de supuestos resultados a alcanzar en esta reivindicación sería permitida por cuanto se encuentran acompañando características técnicas de la invención. De esta manera, amablemente considero superada cualquier objeción al respecto.

II.2 Por otro lado, la Examinadora sugiere que la expresión “*cuando se administra a un mamífero*” sea eliminada. Al respecto quisiera resaltar que, en atención a las amables sugerencias de la Examinadora, dicha expresión ha sido removida de las Reivindicaciones 10 a 13 por lo que doy por superada dicha objeción.

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

III. ARTE PREVIO

La Examinadora considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

³ Ibídem. Sección 2.6.5.8.

Tabla 1. Arte previo determinado por la Examinadora respecto de la patentabilidad de la presente invención, con base en la fecha de prioridad de la presente solicitud: 25 de julio de 2017.

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D3	US20040214861	<i>“Compositions of a cyclooxygenase-2 selective inhibitors and 5-HT1B1D antagonists for the treatment and prevention of migraine”</i>	28 de octubre de 2004
D2	US20160228576	<i>“Pharmaceutical compositions comprising meloxicam”</i>	11 de agosto de 2016

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

La Examinadora considera que la Reivindicación 1 carece de nivel inventivo a la luz de D3 y D2, dado que la forma de dosificación sólida reclamada podría supuestamente derivarse de manera obvia a partir de las enseñanzas de dicho arte previo citado. Adicionalmente, la Examinadora reconoce que la diferencia entre la Reivindicación 1 y la forma de dosificación del arte previo más cercano (D3) consiste en la SBEβCD y que el efecto técnico asociado a dicha diferencia es mejorar la biodisponibilidad del fármaco.

En este sentido, difiero respetuosamente de la opinión de la Examinadora y a continuación expongo como el arte previo citado no llevaría a la persona de oficio normalmente versada en la materia a la invención definida en la Reivindicación 1.

En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio modificado, donde la Reivindicación 1 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 de sulfobutil-éter β-ciclodextrina (SBE βCD); 400 mg a 1000 mg de un bicarbonato; y 5 mg a 50 mg de rizatriptano, en donde la forma de dosificación sólida es una forma de dosificación oral y se caracteriza por que tiene un T_{max} promedio 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 rizatriptano, 3) no contenga una SBEβCD, y 4) no contenga un bicarbonato.

Ahora bien, teniendo en cuenta el alcance reclamado, me refiero a D3 que divulga en la Reivindicación 9 una composición farmacéutica que comprende un agonista de 5-HT1B/1D y un inhibidor de la COX-2. Sin embargo, D3 no divulga alguna composición que

comprenda un complejo de meloxicam y SBE β CD, y mucho menos en las cantidades que la presente invención requiere. Así como también, ninguna de las composiciones que enseña D3 contiene meloxicam y rizatriptan en conjunto, ni un T_{max} medio del meloxicam menor a 3 horas.

Si bien, el principal efecto técnico logrado por la diferencia técnica mencionada anteriormente es mejorar la biodisponibilidad del fármaco, la adición de rizatriptano también aumentó sinérgicamente la disolución de meloxicam, efecto técnico que la Examinadora desconoce.

En este sentido, nada en el arte previo citado enseña o sugiere que la adición de rizatriptano a una forma de dosificación que contiene meloxicam aumentaría la disolución de meloxicam en esa forma de dosificación. De hecho, el estado de la técnica general que se cita a continuación muestra que mezclar un triptano y un medicamento antiinflamatorio esteroideo (AINE) hace que el AINE sea menos soluble. Así entonces, dado que los inhibidores de la COX-2 son un subconjunto de los AINEs, la persona medianamente versada en la materia habría esperado que el meloxicam (un AINE e inhibidor de la COX-2) fuera menos soluble en presencia de rizatriptano.

Por ejemplo, el documento US20070184109, el cual anexo para referencia, establece que: *“Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que cuando las preparaciones granulares de sumatriptano y naproxeno sódico se mezclaron y formularon en una tableta, por ejemplo, mediante compresión directa, la formulación resultante tuvo un tiempo de disolución inaceptable. Por ejemplo, la disolución de ambos componentes fue más lenta de lo esperado, lo que provocó una absorción más lenta. Esto posiblemente se deba a que el naproxeno sódico inhabilita la disolución de los gránulos que contienen sumatriptano”*. (Párr. [0015]. énfasis añadido).

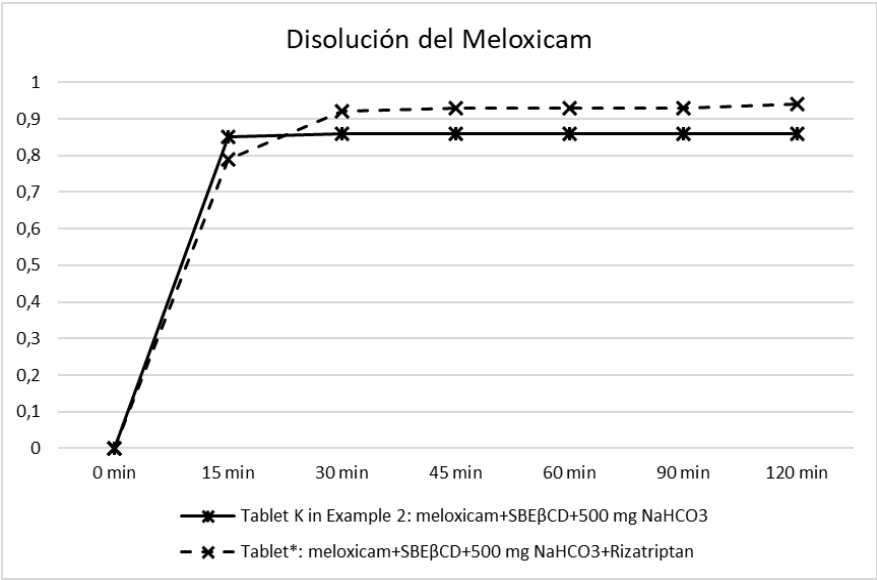
De otro modo, el documento US20090311335, el cual anexo para referencia, establece que: *“El uso de formulaciones convencionales que combinan un triptano y un AINE para el tratamiento de los dolores de cabeza por migraña tiene deficiencias, por ejemplo, el inicio tardío de la acción de la porción del AINE. Esto es particularmente problemático cuando el AINE se usa para tratar dolores de cabeza agudos por migraña, en donde es deseable un*

alivio rápido del dolor. Además, ninguna formulación convencional que combine un triptano y un AINE ha abordado la estasis gástrica”. (Párr. [0009]. Mi énfasis).

Adicionalmente, el prospecto de Treximet (sumatriptano y naproxeno sódico) establece que: “El naproxeno, cuando se administra como TREXIMET 85/500 mg, (tiene una C_{max} que es aproximadamente un 36 % más baja que las tabletas de naproxeno sódico de 550 mg y una mediana de T_{max} de 5 horas (rango: 0,3 a 12 horas), que es aproximadamente 4 horas más tarde que de tabletas de naproxeno sódico de 550 mg.” (Sección 12.3. Mi énfasis).

Las anteriores referencias dejan en evidencia que el sumatriptano disminuye significativamente la disolución del naproxeno, y que esta disolución más lenta genera una C_{max} más baja y una T_{max} más prolongada para el naproxeno en el producto combinado. A partir de estas divulgaciones, la persona medianamente versada en la materia esperaría que el rizatriptano retardara la disolución del meloxicam en pruebas *in vitro* similares y aumentara la T_{max} del meloxicam *in vivo*.

Por el contrario, tal y como se muestra en la siguiente figura es inesperado que la adición de rizatriptano aumente sinérgicamente la disolución de meloxicam (tableta de comparación en el Ejemplo 4 de la solicitud de patente US20200000819, presentada más adelante en la misma familia, con la tableta K en la Figura 2 de la presente solicitud). Dicha figura, se prepara con base a los datos de la Tabla 6 del Ejemplo 2 de la presente invención y los datos de la Tabla 7 del Ejemplo 4 en la solicitud US20200000819, previamente mencionada.



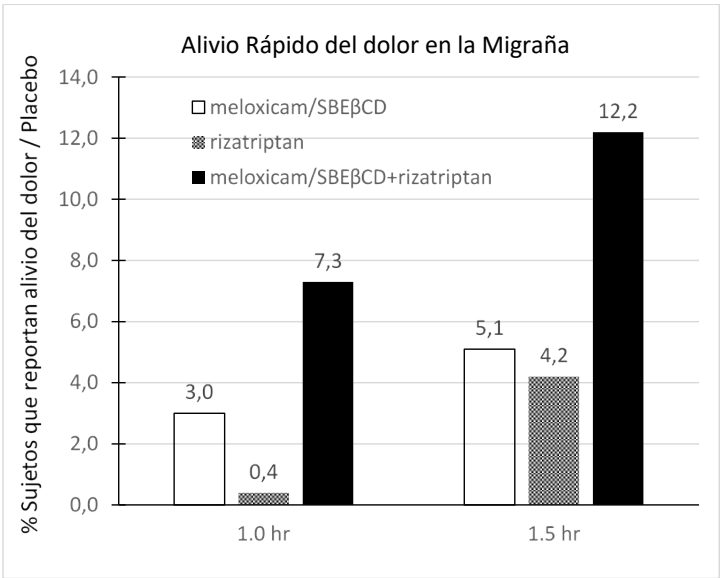
*Tableta en el Ejemplo 4 de US20200000819

El efecto sinérgico de rizatriptano observado anteriormente sobre la disolución de meloxicam en la forma de dosificación, puede ser la razón de un efecto de tratamiento sinérgico de estos dos ingredientes en la forma de dosificación sólida que aquí se reclama. 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.

Al respecto, me permito reiterar 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.

Ahora bien, en relación con los efectos terapéuticos inesperados que exhibe la estructura particular de la forma de dosificación sólida reclamada, me permito resaltar a continuación datos de eficacia adicionales, frente al tratamiento de la migraña.

Como se muestra en las siguientes figuras, una forma de dosificación sólida que contiene la combinación de un complejo de inclusión de meloxicam/SBE β CD y rizatriptano fue inesperadamente más eficaz en un ensayo clínico de fase III en pacientes humanos con migraña, frente al total de la sumatoria de efectos de las administraciones independientes de i) un complejo de inclusión de meloxicam/SBE β CD y ii) rizatriptano.



Sea esta la oportunidad para resaltar que el complejo de inclusión meloxicam/SBE β CD utilizado en el ensayo clínico presentado en este memorial es el mismo que el complejo utilizado en la presente solicitud. Este complejo es también el mismo complejo meloxicam/SBE β CD utilizado en D2, por lo que el ensayo clínico mostrado en el presente memorial enseña una mejora sinérgica de la forma de dosificación reivindicada sobre la forma de dosificación de D2.

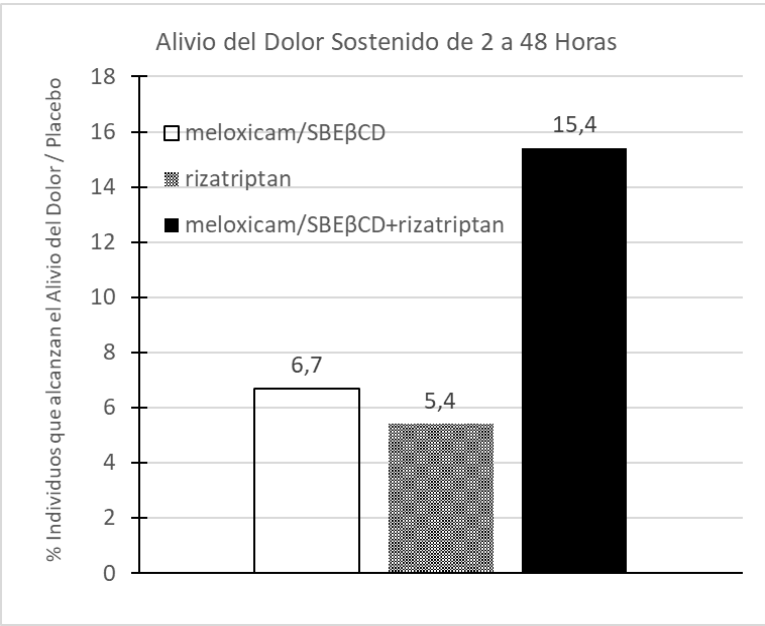
Particularmente, la figura anterior muestra el efecto en el alivio del dolor de la migraña medido como: el porcentaje de individuos que informaron alivio del dolor a razón del placebo. Según esta figura, en el punto de tiempo de 1 hora, la forma de dosificación reivindicada (meloxicam/SBE β CD + rizatriptano) 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/SBE β CD y del rizatriptano. Así pues, la forma de dosificación reclamada (meloxicam/SBE β CD + 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/SBE β CD (0,4%) y rizatriptano (3,0%) fue solo del 3,4% ($0,4 + 3,0 = 3,4$).

De manera similar, la figura anterior muestra que, en el punto de tiempo de 1,5 horas, la forma de dosificación reclamada (meloxicam/SBE β CD+rizatriptano) tuvo un efecto mejorado en el alivio del dolor de la migraña, medido como el porcentaje de sujetos que reportaron alivio del dolor sobre el placebo, respecto a la suma de la administración independiente de meloxicam/SBE β CD y rizatriptano. La forma de dosificación aquí reclamada mostró una mejora del 12,2 % en el alivio del dolor frente al placebo, mientras que la suma del alivio del dolor de meloxicam/SBE β CD administrado solo (5,1 %) frente al placebo más rizatriptano (4,2 %) administrado solo frente a el placebo fue solo del 8,9% ($5,1 + 4,2 = 9,3$).

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

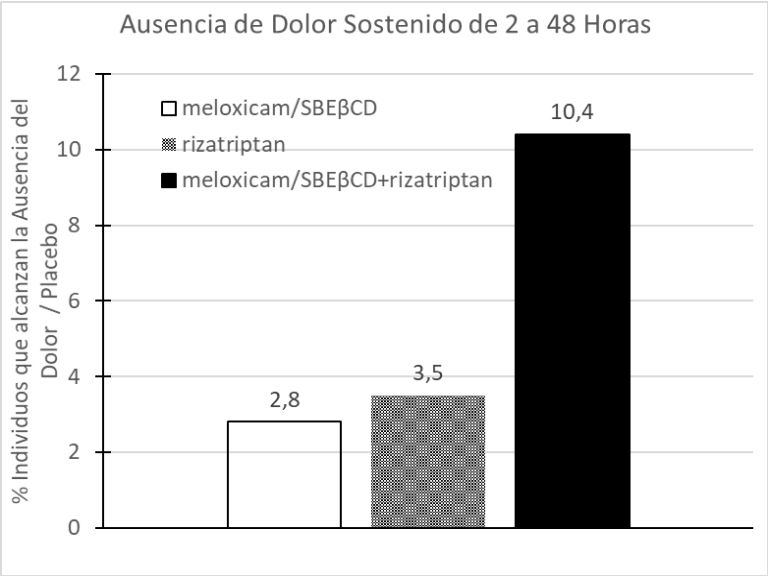
Adicionalmente, la forma de dosificación reclamada también es más eficaz que si se suman los efectos de las administraciones independientes de meloxicam/SBE β CD más

rizatriptano para proporcionar un alivio prolongado del dolor de 2 a 48 horas, como se muestra a continuación.



En esta figura se observa que la forma de dosificación sólida reclamada 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% ($6,7 + 5,4 = 12,1$).

Adicionalmente, como se observa en la siguiente figura, la forma de dosificación reivindicada tuvo un aumento del 10,4% en el efecto de ausencia de dolor sostenido sobre el placebo, 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% ($2,8 + 3,5 = 6,3$).



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

En conclusión, el efecto terapéutico sinérgico observado anteriormente de rizatriptano y meloxicam en la forma de dosificación reivindicada en esta solicitud estaría directamente relacionado con un efecto de sinergia que aporta el rizatriptano a la disolución de meloxicam en la forma de dosificación en sí.

Por todo lo anterior, el análisis de la Examinadora en cuanto a modificar la estructura de la composición de D3, de acuerdo con las enseñanzas de D2 resulta incorrecto, ya que la motivación que argumenta la Examinadora para combinar D3 y D2 debido a que D2 divulga que la ciclodextrina, como SBE β CD, puede mejorar la solubilidad del meloxicam, se desvirtúa al considerar que como se demostró arriba, el estado de la técnica general muestra que mezclar un triptano y un AINE hace que el AINE sea menos soluble, con una C_{max} significativamente menor y una T_{max} mucho más prolongada. Dado que los inhibidores de la COX-2 son un subconjunto de los AINE, un experto en la materia habría esperado que el meloxicam (un AINE e inhibidor de la COX-2) fuera menos soluble, y en consecuencia presentara una C_{max} significativamente menor y una T_{max} mucho más prolongada en presencia de fármacos basados en rizatriptano. Por lo tanto, no hay motivación para que una persona medianamente versada en la materia combine las enseñanzas de D2 y D3 como lo afirma la Examinadora.

Es más, una persona normalmente versada en la materia no tomaría como punto de partida un documento que revela composiciones que no incorporan los elementos aquí reclamados y mucho menos las cantidades necesarias para proveer los efectos técnicos demostrados por la presente invención.

Así las cosas, y a la luz de las diferencias estructurales señaladas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo citado, vale la pena señalar que de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (MAP), las invenciones en el campo de la farmacia tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características estructurales inesperadas (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo⁴.

⁴ Comunidad Andina de Naciones, sección 10.2.1

Por lo tanto, nada en el arte previo habría motivado a la persona normalmente versada en la materia a llegar inmediata e inequívocamente a la materia reclamada, pues la estructura que caracteriza la forma de dosificación sólida y las ventajas asociadas a sus características estructurales esenciales no pudieron haber sido predichas con éxito a partir del arte previo que menciona la SIC, por lo que las ambas consideraciones para el reconocimiento del nivel inventivo se cumplen por la presente solicitud. Por el contrario, la persona normalmente versada en la materia se habría visto forzada a realizar experimentación adicional, explotando sus conocimientos y creatividad para hallar dichos productos.

Adicionalmente, sea esta la oportunidad para resaltar que, de acuerdo con el MAP, para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos a combinar las enseñanzas de los documentos. Lo anterior no sucede en el presente caso, pues como se señaló anteriormente, las enseñanzas del estado de la técnica general incluso sugieren ir en contravía de lo que aquí se reclama, en tanto enseñan que mezclar un triptano y un AINE hace que el AINE sea menos soluble, lo que impediría arribar de manera obvia y evidente los efectos técnicos que se describen.

En conclusión, la presente invención reviste de nivel inventivo a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D3 y D2, la persona normalmente versada en la materia no obtendría la forma de dosificación sólida aquí reclamada de manera obvia y evidente, pues D3 falla en sugerir todas las características técnicas esenciales que permiten exhibir los efectos técnicos descritos y D2 no supera las deficiencias de D3, de tal manera que ninguno de ellos solos o en combinación motivaría a la persona medianamente versada en la materia para hacer los cambios necesarios y arribar a la presente invención, esperando que la adición de rizatriptano a una forma de dosificación que contiene meloxicam aumentara la disolución de meloxicam en esa forma de dosificación.

V. 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. En caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita una nueva revisión, solicito se requiera el pago de un examen de patentabilidad adicional de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 10 de la Resolución 59669 de 25 de septiembre de 2020.

VI. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **13** reivindicaciones;
2. Comprobante de pago por Modificación Voluntaria del Capítulo Reivindicatorio;
3. Anexo 1 – Solicitud US20070184109;
4. Anexo 2 – Solicitud US20090311335;
5. Anexo 3 – Prospecto Treximet.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908