

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8981 de 20 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010380

Señores
AXSOME THERAPEUTICS, INC.

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

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2020/017046

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 6 de febrero de 2020.

PRIORIDADES: US, 62/802,198, 06 de febrero de 2019.
US, 62/803,756, 11 de febrero de 2019.
US, 62/835,613, 18 de abril de 2019.
US, 62/846,311, 10 de mayo de 2019.
US, 62/860,705, 12 de junio de 2019.
US, 62/895,933, 04 de septiembre de 2019.
US, 62/895,956, 04 de septiembre de 2019.
US, 62/955,905, 31 de diciembre de 2019.

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

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 01 de abril de 2024 bajo el número NC2024/0004049 y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad mejorar la solubilidad del meloxicam para evitar reducciones en la biodisponibilidad y que el inicio de la alivio de dolor que resulta de su uso sea lento.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una composición farmacéutica que comprende una combinación de: 1) un complejo de meloxicam con una sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE β CD por sus siglas en inglés), 2) un bicarbonato, y 3) rizatriptan.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 01 de abril de 2024 bajo el radicado N° NC2024/0004049.

Oficio N° 8981 de 20 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010380

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0013080 el 27 de marzo de 2024 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: "COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN MELOXICAM CON SULFOBUTIL ÉTER β -CICLODEXTRINA, BICARBONATO Y RIZATRIPTAN".

4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que, la reivindicación 1 no es clara porque menciona que "Una composición farmacéutica que comprende un medicamento (...)", de lo cual se aclara que una composición no puede comprender un medicamento, lo correcto sería de manera inversa. No obstante, se tiene que el término "medicamento" además de la composición farmacéutica (principios activos y auxiliares de formulación) comprende los envases, rótulos, etiquetas y empaques. Por lo tanto, se sugiere que la redacción de la reivindicación sea modificada para que sea coherente con la materia que se reclama.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1, 12 y 13 no son claras porque reclaman que la composición comprende "bicarbonato", pero a partir de la descripción se desprende que una característica esencial adicional para la invención es la inclusión de un carbonato, particularmente carbonato de potasio, puesto que forma parte de la solución al problema a resolver. Sin embargo, esta característica no se menciona en las reivindicaciones. Se sugiere incluir esta característica esencial en las reivindicaciones.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 2 y 7 no son concisas porque aunque en su redacción dependan de reivindicaciones diferentes, en el fondo ambas reivindicaciones reclaman lo mismo, para la misma composición de la reivindicación 1, cuando mencionan que, "(...) la composición farmacéutica contiene 20 mg del meloxicam". Se sugiere eliminar una de las reivindicaciones o redactarlas de forma que no sean redundantes.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 06 de febrero de 2019, 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:

Oficio N° 8981 de 20 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010380

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D2	US2018/0280306	"Pharmaceutical compositions comprising meloxicam"	04 de octubre de 2018

D2¹ divulga composiciones que comprenden un fármaco tal como un triptán (por ejemplo, rizatriptán) y/o un AINE (por ejemplo, meloxicam) en combinación con una ciclodextrina y/o un carbonato o un bicarbonato (Resumen).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2024/0004049 del 01 de abril de 2024) refiere a: *“Una composición farmacéutica que comprende un medicamento oral monocapa sólido que tiene una combinación de (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2
Una composición farmacéutica que comprende un medicamento oral monocapa sólido que tiene una combinación de	Una tableta monocapa que contiene (Descripción, pág. 19, párr. [0239])
meloxicam en un rango de 5 mg a 50 mg	20 mg de meloxicam (Descripción, pág. 19, párr. [0239])
complejado con sulfobutil éter β- ciclodextrina (SBEβCD) en un rango de 50 mg a 200 mg	complejo de inclusión de SBEβCD (Descripción, pág. 19, párr. [0239])
bicarbonato en un rango de 400 mg a 600 mg	500 mg de bicarbonato de sodio (Descripción, pág. 19, párr. [0239])
rizatriptan en un rango de 1 mg a 50 mg	10 mg de rizatriptán (Descripción, pág. 19, párr. [0239])

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una tableta monocapa que contiene 1) el complejo de inclusión de SBEβCD con meloxicam; 2) rizatriptán; y 3) se preparó bicarbonato de sodio (SBEβCD-Meloxicam/rizatriptán/Bicarbonato). Dicha tableta monocapa contiene 20 mg de meloxicam, 10 mg de rizatriptán y 500 mg de bicarbonato de sodio (Descripción, pág. 19, párr. [0239]) para tratar o aliviar cualquier tipo de dolor, incluidos, entre otros, migraña (Descripción, pág. 2, párr. [0030]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la composición en forma de tableta divulgada en D2, consiste en especificar un rango puntual para la cantidad de sulfobutil éter β-ciclodextrina (SBEβCD).

No hay evidencia de que el incluir específicamente una cantidad de SBEβCD proporcione una composición con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que este documento ya demuestra una mejora en la farmacocinética de dicha

¹ <https://patentimages.storage.googleapis.com/60/d9/64/d493f45acaf5c4/US20180280306A1.pdf>
Página 3 de 8



Oficio N° 8981 de 20 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010380

composición. Particularmente, enseña que la mediana de T_{max} para el meloxicam, fue 9 veces más rápida para las tabletas SBE β CD-Meloxicam/bicarbonato en comparación con Mobic® (0,5 horas frente a 4,5 horas respectivamente, $p<0,0001$) (Descripción, pág. 19, párr. [0237]), de manera similar a como lo muestra la solicitud (Descripción, pág. 44, lín. 4-7).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D2 con el fin de mantener una farmacocinética mejorada para proporcionar otra composición alternativa?

Sin embargo, el definir rangos para los componentes de la formulación, ya está divulgado por el mismo documento D2. De manera específica D2 enseña que, la forma de dosificación puede contener meloxicam en una cantidad de aproximadamente 1 a 50 mg (Descripción, pág. 4, párr. [0052]); la ciclodextrina (tal como SBE β CD) puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 50 a 150 mg (Descripción, pág. 6, párr. [0063]); algunas formas de dosificación contienen bicarbonato (por ejemplo, bicarbonato de sodio) en una cantidad de aproximadamente 400 a 600 mg (Descripción, pág. 6, párr. [0065]); la forma de dosificación puede contener rizatriptán en una cantidad de aproximadamente 1 a 50 mg (Descripción, pág. 5, párr. [0059]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a definir unos rangos específicos para los componentes como los que enseña D2 en dicha composición, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 menciona que el rizatriptán está presente como benzoato de rizatriptán (Reivindicación 4), de la misma manera que en la reivindicación 5; la SBE β CD puede tener aproximadamente 6-7 grupos sulfobutiléter por molécula de ciclodextrina (Descripción, pág. 3, párr. [0042]), igual que en la reivindicación 8.

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 2 a 13 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	US2018/0280306	1 a 13	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de claridad del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que, *“Por consiguiente, considero que el capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial cumple con todos los requisitos de claridad, concisión y soporte en la descripción, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486”*.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que se acepta el capítulo reivindicatorio presentado el 01 de abril de 2024 bajo el radicado N° NC2024/0004049. Sí bien se subsanaron las objeciones que se habían realizado en el primer requerimiento con Oficio N° 21447 del 29 de diciembre de 2023, las nuevas reivindicaciones aún contienen objeciones por claridad, relacionadas con su redacción o redundancia en las

Oficio N° 8981 de 20 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010380

reivindicaciones. Por lo tanto, aún continua siendo pertinente la objeción según el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de novedad y de nivel inventivo de la solicitud bajo estudio en donde manifestó en primer lugar que, “(...) *D1 no enseña las reivindicaciones modificadas adjuntas al presente memorial*”, y que “*El Ejemplo 3 de D1 es claramente un comprimido bicapa, con el meloxicam en su propia capa y el otro ingrediente activo en la otra capa. La tableta bicapa de D1 separa el meloxicam del otro activo debido a los conocidos problemas de disolución de los triptanos y los AINE*”. Agregó el solicitante que, “(...) *D1 no enseña ni sugiere nada sobre una puntuación del mTOQ-4 con respecto a las migrañas de sujetos que tienen una respuesta inadecuada a tratamientos previos para la migraña*”.

En segundo lugar el solicitante señaló que, “*Las nuevas reivindicaciones requieren que la combinación esté en una monocapa de la forma de dosificación oral sólida. El Solicitante señala que D1 y D2 nunca enseñan que rizatriptán y meloxicam se puedan combinar en una monocapa de una forma de dosificación oral sólida en las cantidades mencionadas con un T_{max} de meloxicam aceptable*”, y que “*No hay nada en D1 o D2 que supere este conocimiento de un experto en la técnica quien hubiera evitado colocar tanto rizatriptán como meloxicam en una monocapa de una forma de dosificación oral sólida*”.

En tercer lugar el solicitante mencionó que, “(...) *la cual enseña que el AINE y el triptán están en capas separadas en las tabletas. Ahora bien, el Solicitante muestra los resultados sorprendentes e inesperados del bajo T_{max} para meloxicam en presencia de rizatriptán en una monocapa de una forma de dosificación oral sólida, según los Ejemplos 4 y 5 de la presente solicitud*”, y que “(...) *ni D1 ni D2 enseñan los resultados sorprendentes e inesperados de que tener rizatriptán y meloxicam en la monocapa no aumenta el T_{max} de meloxicam*”.

En cuarto lugar el solicitante manifestó que, “(...) *ni D1 ni D2 enseñan ni sugieren nada sobre la puntuación del mTOQ-4 de 7 o menos*”, y que “(...) *la combinación de meloxicam y rizatriptán proporcionó un mayor porcentaje de pacientes que lograron liberarse del dolor y de los síntomas más molestos de la afección médica aproximadamente 2 horas después de la dosificación*”. Concluye el solicitante mencionando que, “(...) *las reivindicaciones 1 a 13 del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial son inventivas a la luz de lo divulgado en los documentos D1 y D2, ya que la persona normalmente versada en la materia no habría estado motivada a usar las enseñanzas de dicho documento para llegar a la composición reivindicada, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486*”.

Ahora bien, una vez analizados los documentos y argumentos presentados por el solicitante en su respuesta, esta Dirección encuentra que la falta de novedad ha sido superada en la medida que las modificaciones al capítulo reivindicatorio no son divulgadas de la misma manera por el documento D1. No obstante, se resalta que ahora el estado de la técnica más cercado a la solicitud es el documento D2, y que con este documento la solicitud carece de nivel inventivo. De otro modo, la puntuación que menciona el solicitante respecto al cuestionario de optimización del tratamiento de migraña (mTOQ-4) es una medida subjetiva que no hace parte de las características esenciales de la composición, por lo que su mención no le confiere novedad o nivel inventivo a la composición.

Respecto al segundo argumento del solicitante se aclara que este no es correcto. Debido a que D2 sí enseña que rizatriptán y meloxicam se puedan combinar en una monocapa de una forma de dosificación oral sólida en cantidades similares a las que reclama la

Oficio N° 8981 de 20 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010380

solicitud, tal como se muestra en el ejemplo 4 (Descripción, pág. 19, párr. [0239]) y como se explicó en el presente examen de patentabilidad.

En cuanto al tercer argumento se aclara que, contrario a lo que menciona el solicitante, justamente el objeto de D2 es mejorar la biodisponibilidad, la solubilidad o la farmacocinética de la composición (Resumen). Sumado a que D2 demuestra que la mediana de T_{max} para meloxicam, el criterio de valoración principal del ensayo, fue 9 veces más rápida para las tabletas SBE β CD-Meloxicam/bicarbonato en comparación con Mobic® (0,5 horas frente a 4,5 horas respectivamente, $p < 0,0001$) (Descripción, pág. 19, párr. [0237]). Por lo tanto, los resultados que menciona el solicitante como sorprendentes, ya habían sido divulgados por D2. Además, si fuera el caso de que dichos resultados fueran sorprendentes, serían inherentes a la composición que divulga D2 en el ejemplo 4, por lo que el solicitante sólo estaría demostrando los resultados de una composición que ya existía.

Finalmente, respecto al último argumento del solicitante se aclara que, cómo se había mencionado anteriormente el mTOQ-4 es una medida subjetiva y no aporta nivel inventivo a la solicitud. Sumado a que, como se explicaba antes, sería de esperarse que la composición de D2 demuestre los mismos resultados por estar contemplada por la que reclama la solicitud. Por otro lado, D2 ilustra que en las formas de dosificación oral se pueden reducir los T_{max} para el meloxicam y el rizatriptán, cómo la media, mediana o promedio. Particularmente, la concentración plasmática máxima en seres humanos para el meloxicam se puede alcanzar en < 5 minutos y para el rizatriptán en 60 minutos. Por lo tanto, los efectos se observarían antes de las 2 horas. En conclusión, los argumentos del solicitante y las reivindicaciones no son suficientes para demostrar el nivel inventivo de la solicitud.

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 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° 8981 de 20 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010380

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0010380		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2020/017046		6 de febrero de 2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
06/02/2019				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 a 13					
Palabras clave utilizadas				Meloxicam, rizatriptan, tablets, pain migrain, carbonate					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	A61K 31/4196, A61K 31/5415, A61K 47/02, A61K 47/40, A61P 25/06				
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	US2018/0127490	10/05/2018	-	-			A		
	US20180280306	04/10/2018	1 a 13	Reivindicaciones 1 y 4 Descripción, pág. 19, párr. [0239]			X		
Orbit	US20180207274	27/07/2018	-	-			A		
	WO2016/131067	18/08/2016	-	-			A		
	US2016/0228576	11/08/2016	-	-			A		
Orbit JPO Patbase	WO2018129220	12/07/2018	-	-			A		
Patbase Espacenet	US2009068262	12/03/2009	-	-			A		
Espacenet	BioSpace	28/11/2017	-	-			A		
	US9821075	21/11/2017	-	-			A		
	US2004214861	28/10/2004	-	-			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.		BioSpace. (28/11/2017). Axsome Therapeutics Announces AXS-07 for the Treatment of Migraine. Recuperto de: https://www.biospace.com/article/releases/axsome-therapeutics-announces-axs-07-for-the-treatment-of-migraine/							
⁽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.					“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.				



Oficio N° 8981 de 20 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010380

“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.	“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: 06/05/2024	

