

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2021/0010380

Asunto: Solicitud de patente para: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE
COMPRENDEN MELOXICAM

Solicitante: AXSOME THERAPEUTICS, INC.

Fecha de solicitud: 6 de agosto de 2021

RESPUESTA A PRIMER 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 No. 21447, notificado el 2 de enero de 2024.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al oficio arriba mencionado, me permito presentar junto con este memorial un capítulo reivindicatorio modificado conformado por 13 reivindicaciones, el cual comprende las siguientes modificaciones con respecto al presentado el 2 de noviembre de 2021:

- se modificó la reivindicación 1 anteriormente presentada para eliminar la expresión *“para tratar la migraña”* y restringir su alcance a *“Una composición farmacéutica que comprende un medicamento oral monocapa sólido que tiene una combinación de: meloxicam en un rango de 5 mg a 50 mg complejoado con sulfobutil éter β-ciclodextrina (SBEβCD) en un rango de 50 mg a 200 mg; bicarbonato en un rango de 400 mg a 600 mg; y rizatriptan en un rango de 1 mg a 50 mg”*;
- se modificó la reivindicación 2 anteriormente presentada para restringir su alcance a *“20 mg del meloxicam”*;
- se eliminaron las reivindicaciones 3, 12 y 14 a 16 anteriormente presentadas, ajustando la numeración y dependencia de las reivindicaciones restantes en consecuencia tal y como se describe a continuación;

- la nueva reivindicación 3 corresponde a la reivindicación 4 anteriormente presentada, la cual se modificó para restringir su alcance a “10 mg del rizatriptan”;
- las nuevas reivindicaciones 4 a 12 corresponden a las reivindicaciones 5 a 11, 13 y 17 anteriormente presentadas, respectivamente; y
- se agregó una nueva reivindicación 13 dirigida a una realización particular de la nueva reivindicación 1.

Cabe destacar que las anteriores modificaciones encuentran soporte en, por ejemplo, el primer párrafo de la página 29 y el párrafo que conecta las páginas 47 y 48 de la descripción originalmente presentada. Véanse especialmente los Ejemplos 4, 5 y 11, y las Figuras 14, 15, 16A, 16B, 17A, 17B y 18. Por lo tanto, las modificaciones realizadas se ajustan completamente al Artículo 34 de la Decisión 486, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO AL OBJETO DE LA INVENCION

El Solicitante desea respetuosamente aclarar que el propósito de la invención considera el problema del tratamiento de las migrañas humanas en pacientes con antecedentes de respuestas inadecuadas a tratamientos previos para la migraña. El problema de muchos pacientes con migrañas es que las padecen repetidamente y con frecuencia experimentan una respuesta inadecuada a los tratamientos para la migraña. Este estado patológico es un fenotipo único de algunos pacientes de migraña. Por lo tanto, el problema identificado en la presente invención es la necesidad de tratar las migrañas humanas en pacientes con antecedentes de respuestas inadecuadas a tratamientos previos para la migraña.

Para resolver este problema, el Solicitante inventó las composiciones definidas en las reivindicaciones. El Solicitante presenta la nueva reivindicación 1 con un rango de los ingredientes de la combinación y la nueva reivindicación 13 con cantidades específicas, las cuales son las cantidades de los Ejemplos 4, 5 y 11.

El Solicitante dirige su atención al primer párrafo de la página 29 y al párrafo que conecta las páginas 47 y 48 de la descripción originalmente presentada, y al Ejemplo 11.

Ahora bien, el propósito de la invención debería interpretarse como el tratamiento de la afección médica de una migraña en un sujeto humano que tiene antecedentes de respuesta inadecuada al tratamiento previo de la migraña y una puntuación del Cuestionario de Optimización del Tratamiento de la Migraña (mTOQ-4) de 7 o menos. El Solicitante sostiene que este elemento define suficientemente la condición médica y hace que la condición médica sea reproducible. Por lo tanto, el propósito de la invención es tratar a un sujeto humano que sufre migraña cuando tiene una puntuación del mTOQ-4 de 7 o menos. El Cuestionario de Optimización del Tratamiento de la Migraña (mTOQ-4) es una base para corresponder a la mala respuesta a tratamientos previos de la migraña.

III. EN CUANTO AL TÍTULO DE LA SOLICITUD

Con respecto al título de la presente solicitud, me permito señalar que es deseo del Solicitante modificarlo de acuerdo con la sugerencia del Examinador en el oficio que aquí se contesta, es decir, de la siguiente manera:

*“COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN MELOXICAM CON SULFOBUTIL ÉTER β -CICLODEXTRINA,
BICARBONATO Y RIZATRIPTAN”*

Así pues, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada, toda vez que el nuevo título refleja de manera clara y concisa el objeto de la solicitud en estudio.

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

En el oficio que aquí se contesta, el Examinador ha señalado que la característica *"para tratar la migraña"* podría hacer que las reivindicaciones no sean patentables al ser un método de tratamiento. Al respecto, me permito resaltar que tal y como se expuso arriba, la reivindicación 1 fue modificada para mencionar únicamente la composición farmacéutica y los ingredientes. Ya no se hace referencia a *"tratar la migraña"*.

Adicionalmente, el Examinador ha objetado las reivindicaciones 3 y 14 a 16 anteriormente presentadas por mencionar la información sobre el $T_{\max}$ y la tasa de respuesta, supuestamente porque estas reivindicaciones incluyen resultados a alcanzar. No obstante, el Solicitante

sostiene respetuosamente que estos elementos se incluyeron porque muestran los beneficios sorprendentes e inesperados de la materia reclamada. Si bien dichas características han sido eliminadas de las reivindicaciones modificadas, el Solicitante desea hacer énfasis en que las mismas muestran resultados sorprendentes e inesperados logrados con la composición reivindicada.

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.

V. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente solicitud:

No.	Documento	Titulo	Fecha de publicación
D1 ¹	WO2018/129220	<i>“Pharmaceutical compositions comprising meloxicam”</i>	12 de julio de 2018
D2 ²	US2018/0280306	<i>“Pharmaceutical compositions comprising meloxicam”</i>	04 de octubre de 2018

VI. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NOVEDAD

En el oficio que aquí se contesta, el Examinador afirma que las reivindicaciones 1 a 5, 7 a 13 y 17 anteriormente presentadas carecen de novedad a la luz de las enseñanzas del documento D1. En particular, el Examinador ha indicado que D1 enseña el tratamiento de una migraña con una combinación que comprende meloxicam, sulfobutil éter beta-ciclodextrina, bicarbonato y rizatriptán. Sin embargo, D1 no enseña las reivindicaciones modificadas adjuntas al presente memorial. Ahora, el Solicitante ha modificado las reivindicaciones para aclarar los elementos de las mismas definiendo la combinación farmacéutica de la siguiente manera:

1. Una composición farmacéutica ~~para tratar la migraña~~ que comprende un medicamento oral monocapa sólido que tiene una combinación de:

¹ <https://patentimages.storage.googleapis.com/20/fa/9f/6a4a42ca3be2d4/WO2018129220A1.pdf>

² <https://patentimages.storage.googleapis.com/60/d9/64/d493f45acaf5c4/US20180280306A1.pdf>

meloxicam en un rango de 5 mg a 50 mg complejoado con sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE β CD) en un rango de 50 mg a 200 mg;

bicarbonato en un rango de 400 mg a 600 mg; y

rizatriptan en un rango de 1 mg a 50 mg.

En vista de los Ejemplos 4, 5 y 11, la nueva reivindicación 13 se proporciona de la siguiente manera:

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende:

meloxicam a 20 mg;

bicarbonato a 500 mg; y

rizatriptán a 10 mg.

El Solicitante dirige su atención a los Ejemplos 4 y 5 para la composición de estas reivindicaciones y al Ejemplo 11 de la presente solicitud para la información sobre la prueba mTOQ-4 y las puntuaciones para los resultados sorprendentes e inesperados.

El Solicitante señala que D1 incluye materia hasta el Ejemplo 3. Sin embargo, D1 está completamente desprovisto de la materia de los Ejemplos 4, 5 y 11 de la presente solicitud, así como de la materia del primer párrafo de la página 29 y el párrafo que conecta las páginas 47 y 48 de la descripción originalmente presentada. 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.

El Solicitante sostiene que D1 no enseña la combinación de ingredientes mencionada en una forma de dosificación oral monocapa sólida. Por lo tanto, D1 no anticipa las reivindicaciones modificadas.

Además, el Solicitante indica 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. Tal como se define en la presente solicitud, la puntuación del mTOQ-4 es relevante para aquellos pacientes con la patología de respuesta inadecuada a un tratamiento previo para la migraña. Ahora bien, la puntuación del mTOQ-4 se puede utilizar

para definir claramente la patología del paciente humano que sufre migraña. La puntuación del mTOQ-4 de 7 o menos en un paciente con migraña es, por lo tanto, una patología bien definida y su determinación puede reproducirse fácilmente utilizando la prueba mTOQ-4. Así pues, los resultados sorprendentes e inesperados de poder tratar a pacientes con respuesta inadecuada a tratamientos previos para la migraña (mTOQ-4) muestran la patentabilidad de la materia ahora reivindicada sobre D1.

Por consiguiente, es posible concluir que las reivindicaciones modificadas adjuntas al presente memorial comprenden características técnicas esenciales ausentes en el arte previo citado por el Examinador y, por lo tanto, la invención reclamada cumple con el requisito de novedad de acuerdo con el Artículo 16 de la Decisión 486.

VII. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

En el oficio que aquí se contesta, el Examinador afirma que las reivindicaciones 6 y 14 a 16 anteriormente presentadas carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D2. No obstante, amablemente me permito manifestar que el Solicitante no está de acuerdo con lo anterior, al menos por las siguientes razones:

El Solicitante ha modificado la reivindicación independiente 1 para aclarar los elementos de la reivindicación definiendo la combinación farmacéutica. 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. En parte, esto puede deberse a que el conocimiento de los expertos en la técnica en el momento de la invención era que un triptán (por ejemplo, rizatriptán) retarda la disolución y el T_{max} de un AINE (por ejemplo, meloxicam). 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.

Nada en D1 o D2 enseña o sugiere algo sobre la interacción de los AINE y los triptanos, o los problemas conocidos de que los triptanos ralentizan la disolución de los AINE. El Solicitante hace referencia a los documentos WO 2009/152192 y US 20070184109, los cuales enseñan que los triptanos ralentizan la disolución de los AINE.

Resultados sorprendentes e inesperados

La monocapa no aumentó el T_{max} de meloxicam con rizatriptán:

El Solicitante afirma que los esfuerzos para superar el problema de la ralentización de la disolución del triptán (por ejemplo, rizatriptán) y el T_{max} de un AINE (por ejemplo, meloxicam) han dado como resultado la formulación de estos dos ingredientes en dos capas separadas, donde el triptán está en una capa y el AINE está en la otra capa. La evidencia de este conocimiento se muestra en la patente estadounidense número 7,332,183³, 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.

El Solicitante respetuosamente manifiesta 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. El Solicitante sostiene que el experto en la técnica en el momento de la invención no habría combinado rizatriptán y meloxicam en la misma monocapa de una forma de dosificación oral sólida debido a los datos de los triptanos (por ejemplo, rizatriptán) que aumentan el tiempo de disolución y el T_{max} de los AINE, tal como meloxicam. El Solicitante indica que el estado de la técnica en el momento de la invención (US 2009/0311335, ¶0009, énfasis añadido; etiqueta del Treximet, página 2, líneas 65-66, y página 3, líneas 71-72, énfasis añadido) se aleja de una forma de dosificación oral monocapa sólida.

Un experto en la técnica habría sabido que el T_{max} del naproxeno sódico en la combinación de sumatriptán y naproxeno sódico "ocurre aproximadamente a las 5 horas" (US 2009/0311335), que es "aproximadamente 4 horas más tarde (...) que la de (...) las tabletas de naproxeno sódico" solo (Etiqueta del Treximet). Basándose en este conocimiento de la técnica, un experto en la técnica habría esperado que una forma de dosificación que contuviera tanto meloxicam como cualquier triptán tuviera un T_{max} de meloxicam posterior al que tendría el meloxicam administrado solo. Se sabría que se produce un mayor alargamiento del T_{max} con meloxicam en sujetos con migraña.

³ Patente de EE.UU. No. 7,332,183, columna 1 líneas 54-57; columna 3 líneas 33-35; Panel A de la Figura 1.

En consecuencia, la objeción basada en la combinación de D1 y D2 se supera con los resultados sorprendentes e inesperados de que el rizatriptán no alargó el T_{max} del meloxicam cuando estaba en la formulación ahora reivindicada. Por lo tanto, el Solicitante muestra que el T_{max} más bajo mantenido de meloxicam en el complejo de inclusión con SBE β CD en la monocapa de la forma de dosificación oral sólida con rizatriptán es sorprendente e inesperado y, por lo tanto, las reivindicaciones modificadas adjuntas al presente memorial son patentables.

De esta manera, el Solicitante subraya que ni D1 ni D2 enseñan la combinación específica de las cantidades de rizatriptán, meloxicam, bicarbonato y SBE β CD en una monocapa de una forma de dosificación oral sólida. No hay indicación a partir de D1 y D2 sobre cuáles serían las cantidades de la combinación en dicha monocapa de una forma de dosificación oral sólida.

Resultados sorprendentes e inesperados

Tratamiento de personas que padecen migraña con una puntuación del mTOQ-4 de 7 o menos:

El Solicitante indica que ni D1 ni D2 enseñan ni sugieren nada sobre la puntuación del mTOQ-4 de 7 o menos. El Solicitante sostiene que la combinación farmacéutica reivindicada se utiliza para preparar un medicamento para tratar una afección médica en un ser humano que tiene migraña y antecedentes de respuesta inadecuada a tratamientos previos para la migraña según lo definido por la puntuación del mTOQ-4 de 7 o menos. Nada en D1 o D2 enseña o sugiere algo sobre un paciente humano con migraña que tiene antecedentes de respuesta inadecuada a tratamientos previos para la migraña con una puntuación del mTOQ-4 de 7 o menos.

En este sentido, el Solicitante respetuosamente manifiesta que la invención ahora reivindicada proporciona resultados sorprendentes e inesperados en el tratamiento de la afección médica de una migraña en un ser humano con antecedentes de respuestas inadecuadas a tratamientos previos para la migraña según lo definido por la puntuación del mTOQ-4 de 7 o menos.

El Solicitante dirige su atención al Ejemplo 11 de la presente solicitud para proporcionar los resultados sorprendentes e inesperados. Como se describe, en el estudio se utilizaron pacientes con la afección médica de un ser humano que sufre migraña con antecedentes de respuesta inadecuada a tratamientos previos para la migraña y una puntuación del mTOQ-4 de 7 o menos (páginas 47 a 50). La Figura 14 muestra que la afección médica de los pacientes fue tratada sorprendente e inesperadamente con el medicamento que tenía la combinación farmacéutica para proporcionar un alivio rápido con respecto al rizatriptán. Como se muestra en la Figura 15,

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. La Figura 16A muestra la superioridad de la combinación de meloxicam y rizatriptán desde 2 horas hasta 24 horas después de la dosificación. Las Figuras 17A-17B también respaldan los resultados sorprendentes e inesperados.

Los valores de p para el medicamento que tiene la combinación farmacéutica se muestran en la Tabla 10 de la presente solicitud en comparación con rizatriptán, lo que demuestra la sorprendente e inesperada superioridad de la combinación farmacéutica sobre rizatriptán para tratar pacientes con la afección médica de una migraña con antecedentes de respuesta inadecuada a tratamientos previos para la migraña y tener una puntuación del mTOQ-4 de 7 o menos. En particular, la Impresión Global del Paciente de Cambio (PGI-C) indica claramente que el medicamento reclamado es sorprendente e inesperadamente superior para tratar esta afección médica en pacientes que padecen una migraña con antecedentes de respuesta inadecuada a tratamientos previos para la migraña y una puntuación del mTOQ-4 de 7 o menos.

Estos resultados son para humanos con la condición médica de tener una migraña con antecedentes de respuesta inadecuada a tratamientos previos para la migraña y que tienen una puntuación del mTOQ-4 de 7 o menos. Por tanto, la presente invención es sorprendente e inesperada porque proporciona una combinación farmacéutica como se reivindica ahora, que puede usarse como medicamento para tratar la afección médica de un ser humano que padece una migraña con antecedentes de respuesta inadecuada a tratamientos previos para la migraña y una puntuación del mTOQ-4 de 7 o menos.

En consecuencia, considero 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.

VIII. PETICIÓN

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

IX. ANEXOS

- 9.1. Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 13 reivindicaciones.
- 9.2. Pago por concepto de tasa por modificaciones voluntarias.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908