

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 QUE COMPRENDEN MELOXICAM
CON SULFOBUTIL ÉTER β -CICLODEXTRINA, BICARBONATO Y RIZATRIPTAN

Solicitante: AXSOME THERAPEUTICS, INC.

Fecha de solicitud: 6 de agosto de 2021

RESPUESTA A 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 No. 8981, notificado el 21 de mayo 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 anteriormente el 1 de abril de 2024:

- se modificó la reivindicación 1 anteriormente presentada para reclamar “[u]na combinación que es un medicamento que comprende un medicamento oral monocapa sólido que incluye una composición farmacéutica que comprende (...)” y reemplazar el término “bicarbonato” por “carbonato”;
- se reemplazó el término “contiene” por “comprende” a lo largo de las reivindicaciones;
- se modificaron las reivindicaciones 3, 6 y 13 anteriormente presentadas para especificar que los elementos allí mencionados los comprende es la composición farmacéutica;
- se modificó la reivindicación 7 anteriormente presentada para incluir la realización particular de la invención en donde la composición farmacéutica comprende 10 mg a 30 mg del meloxicam; y
- se modificaron las reivindicaciones 12 y 13 anteriormente presentada para reemplazar el término “bicarbonato” por “carbonato”.

El soporte para las modificaciones a la reivindicación 1 se encuentra al menos en el párrafo que conecta las páginas 20 y 21, el segundo párrafo de la página 21, el penúltimo párrafo de la página 22, el párrafo que conecta las páginas 22 y 23, y el Ejemplo 5 de la descripción originalmente presentada.

Cabe destacar que las anteriores modificaciones 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 A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

En el oficio que aquí se contesta, el Examinador afirma 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”*.

En respuesta a lo anterior, me permito indicar que tal y como se expuso arriba, la reivindicación 1 anteriormente presentada fue modificada para reclamar *“[u]na combinación que es un medicamento que comprende un medicamento oral monocapa sólido que incluye una composición farmacéutica (...)”*. De esta manera, el Solicitante considera que la invención reclamada se encuentra adecuadamente definida y, por lo tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

Por otro lado, el Examinador señala 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”*.

Con relación a lo anterior, me permito indicar que tal y como se expuso arriba, las reivindicaciones 1, 12 y 13 anteriormente presentadas fueron modificadas para reemplazar el

término “bicarbonato” por “carbonato”. Por lo tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

Por último, el Examinador indica 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””.

Frente a lo anterior, me permito indicar que tal y como se expuso arriba, la reivindicación 7 anteriormente presentada fue modificada para incluir la realización particular de la invención en donde la composición farmacéutica comprende 10 mg a 30 mg del meloxicam. De esta manera, el Solicitante considera que las reivindicaciones objetadas no son redundantes y, por lo tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

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.

III. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera el siguiente documento como relevante en la evaluación de patentabilidad de la presente solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D2 ¹	US2018/0280306	“Pharmaceutical compositions comprising meloxicam”	4 de octubre de 2018

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

En el oficio que aquí se contesta, el Examinador asegura las enseñanzas del documento D2 supuestamente afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 13 anteriormente presentadas. No obstante, respetuosamente me permito manifestar que el Solicitante no está de acuerdo con lo anterior, al menos por las siguientes razones:

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

Las reivindicaciones de la presente solicitud requieren que la combinación se realice en una monocapa de la forma de dosificación oral sólida. D2 nunca enseña que el rizatriptán y el meloxicam se puedan combinar en una monocapa de una forma de dosificación oral sólida en las cantidades mencionadas con una combinación aceptable de valores de T_{max} para meloxicam y rizatriptán que tampoco se enseña o sugiere en D2. Por ejemplo, D2 nunca enseña que el rizatriptán y el 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 se debe posiblemente a que el conocimiento de los expertos en la materia 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 D2 que supere dicho conocimiento de una persona versada en la materia que evitaría colocar tanto rizatriptán como meloxicam en una monocapa de una forma de dosificación oral sólida. Además, D2 no enseña ni sugiere nada sobre el T_{max} de rizatriptán que se obtiene con la combinación reivindicada en el medicamento. Los valores de T_{max} tanto de meloxicam como de rizatriptán se indican en las reivindicaciones para el medicamento. Por lo tanto, D2 no enseña ni sugiere al menos los valores de T_{max} tanto de meloxicam como de rizatriptán.

Además, nada en D2 enseña o sugiere algo acerca de la interacción de los AINE y los triptanos, o los problemas conocidos de que los triptanos retardan la disolución de los AINE. El Solicitante dirige su atención a los documentos WO 2009/152192 y US 20070184109, los cuales enseñan que los triptanos retardan la disolución de los AINE.

En consecuencia, no habría sido obvio para un experto en la materia llegar específicamente a las características que se indican en la nueva reivindicación 1, especialmente en vista de que D2 no revela ni sugiere todas las características que se indican en la misma, y también en vista de los dos resultados inesperados que se analizan a continuación. Por lo tanto, la nueva reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes 2 a 13 tiene nivel inventivo con respecto a D2.

Resultados sorprendentes e inesperados

Resultados inesperados en el tratamiento de la migraña en un paciente humano con antecedentes de respuesta inadecuada a tratamientos previos para la migraña:

El Solicitante respetuosamente sostiene que la invención reivindicada proporciona resultados sorprendentes e inesperados en el tratamiento de la migraña en un paciente humano con migraña con antecedentes de respuesta inadecuada a tratamientos previos para la migraña. 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 antecedentes de respuesta inadecuada a tratamientos previos para la migraña aguda (páginas 48 a 50 de la descripción originalmente presentada).

La Figura 14 muestra que, sorprendente e inesperadamente, estos pacientes fueron tratados con la combinación de meloxicam y rizatriptán para proporcionar un alivio rápido en comparación con el rizatriptán. Como se muestra en la Figura 15, la combinación de meloxicam y rizatriptán proporcionó un mayor porcentaje de pacientes que lograron la ausencia de dolor y la ausencia de la mayoría de los síntomas molestos, 2 horas después de la dosis. La Figura 16A muestra la superioridad de la combinación de meloxicam y rizatriptán desde las 2 horas hasta las 24 horas después de la dosis. Las Figuras 17A-B también respaldan los resultados sorprendentes e inesperados.

Los valores de p para la combinación de meloxicam y rizatriptán se muestran en la Tabla 10 de la presente solicitud en comparación con el rizatriptán, lo que demuestra la sorprendente e inesperada superioridad de la combinación de meloxicam y rizatriptán sobre el rizatriptán en pacientes con respuesta inadecuada a tratamientos previos para la migraña aguda. En particular, la Impresión Global de Cambio del Paciente (PGI-C, por sus siglas en inglés) indica claramente que la combinación de meloxicam y rizatriptán es sorprendente e inesperadamente superior para esta población de pacientes que habían recibido tratamientos previos inadecuados para la migraña aguda.

Estos resultados corresponden a pacientes humanos con migraña con antecedentes de respuestas inadecuadas a tratamientos previos para la migraña. Por lo tanto, la presente invención es sorprendente e inesperada porque proporciona un medicamento para tratar la

migraña en un paciente humano con migraña con antecedentes de respuestas inadecuadas a tratamientos previos para la migraña.

Resultados sorprendentes e inesperados

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

El Solicitante sostiene que los esfuerzos para superar el problema de que el triptán (por ejemplo, rizatriptán) ralentice la disolución 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 de EE. UU. No. 7.332.183², la cual enseña que el AINE y el triptán están en capas separadas en los comprimidos. Ahora, el Solicitante muestra los resultados sorprendentes e inesperados del T_{max} bajo para meloxicam en presencia de rizatriptán en una monocapa de una forma de dosificación oral sólida, como en los Ejemplos 4 y 5 de la presente solicitud.

El documento D2 no muestra los resultados sorprendentes e inesperados de que la presencia de rizatriptán y meloxicam en la monocapa no aumenta el T_{max} del meloxicam. El Solicitante sostiene que el conocimiento de una persona versada en la materia en el momento de la invención no la habría motivado a combinar rizatriptán y meloxicam en la misma monocapa de una forma de dosificación oral sólida debido a los datos de que los triptanos (por ejemplo, rizatriptán) aumentan el tiempo de disolución y el T_{max} de los AINE, como el meloxicam. El Solicitante sostiene que el estado de la técnica en el momento de la invención (US 2009/0311335, ¶0009, énfasis añadido; etiqueta de Treximet, pág. 2, líneas 65-66, y pág. 3, líneas 71-72, énfasis añadido) se aleja de una forma de dosificación oral monocapa sólida.

Un experto en la materia sabría que el T_{max} del naproxeno sódico en la combinación de sumatriptán y naproxeno sódico “se produce aproximadamente a las 5 horas” (US 2009/0311335), lo cual es “aproximadamente 4 horas más tarde... que el de... los comprimidos de naproxeno sódico” solos (etiqueta de Treximet). Con base en este conocimiento de la técnica, un experto en la materia habría esperado que una forma de dosificación que contuviera tanto meloxicam como cualquier triptán tuviera un T_{max} de meloxicam más largo que el que

² Patente de EE. UU. No. 7.332.183, col. 1 Ins. 54057; col. 3 Ins. 33-35; Panel A de la Figura 1.

tendría el meloxicam administrado solo. Se sabe que se produce una prolongación adicional del $T_{\max}$ del meloxicam en sujetos con migraña.

Por lo tanto, la objeción en virtud de D2 se ve superada por los resultados sorprendentes e inesperados de que el rizatriptán no alargó el $T_{\max}$ del meloxicam cuando se encontraba en la formulación reivindicada. Por lo tanto, el Solicitante demuestra que el $T_{\max}$ más bajo mantenido del 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 de la presente solicitud son patentables.

Por consiguiente, el documento D2 no enseña la combinación específica de las cantidades de rizatriptán, meloxicam, bicarbonato y SBE β CD en una monocapa de una forma de dosificación oral sólida. D2 no indica cuáles serían las cantidades de la combinación en dicha monocapa de una forma de dosificación oral sólida.

Resultados sorprendentes e inesperados

Tratamiento de personas con migraña con una puntuación de 7 o menos en el mTOQ-4:

D2 no enseña ni sugiere nada sobre la puntuación mTOQ-4 de 7 o menos. El Solicitante sostiene que la combinación farmacéutica reclamada 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 se define por la puntuación mTOQ-4 de 7 o menos. Nada en D2 enseña o sugiere algo acerca de un paciente humano con migraña que tenga antecedentes de respuesta inadecuada a tratamientos previos para la migraña con una puntuación mTOQ-4 de 7 o menos.

El Solicitante sostiene respetuosamente que la invención reivindicada proporciona resultados sorprendentes e inesperados en el tratamiento de la condición médica de una migraña en un ser humano con antecedentes de respuestas inadecuadas a tratamientos previos para la migraña, según lo define una puntuación 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 condición médica de un ser humano que padece migraña con antecedentes de respuesta

inadecuada a tratamientos previos para la migraña y una puntuación mTOQ-4 de 7 o menos (páginas 48 a 50 de la descripción originalmente presentada). La Figura 14 muestra que la afección médica de los pacientes se trató de manera sorprendente e inesperada con el medicamento que tiene la combinación farmacéutica para proporcionar un alivio rápido en comparación con el rizatriptán. Como se muestra en la Figura 15, la combinación de meloxicam y rizatriptán proporcionó un mayor porcentaje de pacientes que lograron la ausencia de dolor y la ausencia de los síntomas más molestos de la afección médica aproximadamente 2 horas después de la dosis. La Figura 16A muestra la superioridad de la combinación de meloxicam y rizatriptán entre 2 y 24 horas después de la administración. Las Figuras 17A y 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 superioridad sorprendente e inesperada de la combinación farmacéutica sobre rizatriptán para tratar pacientes con la condición médica de migraña con antecedentes de respuesta inadecuada a tratamientos previos para la migraña y que tienen una puntuación mTOQ-4 de 7 o menos. En particular, la PGI-C indica claramente que el medicamento reclamado es sorprendente e inesperadamente superior para tratar esta condición médica en pacientes que tienen migraña con antecedentes de respuesta inadecuada a tratamientos previos para la migraña y una puntuación mTOQ-4 de 7 o menos.

Estos resultados corresponden a seres humanos con la afección médica de padecer migraña con antecedentes de respuesta inadecuada a tratamientos previos para la migraña y que tienen una puntuación mTOQ-4 de 7 o menos. Por lo tanto, la presente invención es sorprendente e inesperada porque proporciona una combinación farmacéutica como la que se reivindica que se puede utilizar como medicamento para tratar la afección médica de un ser humano que padece migraña con antecedentes de respuesta inadecuada a tratamientos previos para la migraña y una puntuación 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 el documento 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 invención reivindicada, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

V. PETICIÓN

5.1. 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.

5.2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que se amerite una revisión adicional, solicito se requiera un examen de fondo adicional de conformidad con lo dispuesto en el numeral 1.2.2.5.1. del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

VI. ANEXOS

6.1. Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 13 reivindicaciones.

6.2. Pago por concepto de tasa por modificaciones voluntarias.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908