

+55
152

CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00034117 00000003 Folios: 34
Fecha (AMD): 2000-10-02 16:59:04
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TRAMITE:002 - EVENTO:001 - ACTUACION:444

Referencia : Expediente No. 00.034.117

Solicitante : **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**

Asunto : Solicitud de patente para: UN
PROFARMACO QUE COMPRENDE UN GRUPO
AMINOÁCIDO CICLICO Y UN GRUPO
CITOTÓXICO O CITOSTÁTICO QUE ES
ESCICIONABLE POR LA ACCION CATALITICA
DE LA PROTEINA DE ACTIVACION DE
FIBROBLASTO.

Fecha de la solicitud : 11 mayo de 2000

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al auto número 1508, notificado por estado del 06 de julio de 2000. Para atender a la providencia anterior solicité un plazo por medio de mi memorial número 00034117 00000002 radicado el 18 de agosto de 2000.

2. Mediante el auto número 1508 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por ese Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1. Titulo del invento. Para atender a la observación hecha por su Despacho en relación con el título, presento aquí nuevo título como sigue:

RESPUESTA AL AUTO 1508 DEL 06 de julio de 2000
NIT. 860.041.367-3

CAVELIER
ABOGADOS

UN PROFARMACO QUE COMPRENDE UN GRUPO AMINOÁCIDO CICLICO
Y UN GRUPO CITOTÓXICO O CITOSTÁTICO QUE ES ESCISIONABLE
POR LA ACCION CATALITICA DE LA PROTEINA DE ACTIVACION
DE FIBROBLASTO

Adicionalmente presento nuevo formato de solicitud en donde aparece el título que ahora presento.

2.2. En las reivindicaciones. Presento junto con este escrito nuevas reivindicaciones 1, 5, 6, 9, 11, 27 y 31 en las cuales se han realizado las modificaciones solicitadas por su Despacho.

En las reivindicaciones 1, 5 6 y 27 se han definido más precisamente los grupos R^1 y Cyt'. Estas definiciones se han realizado de acuerdo con lo estipulado en la descripción tal como se presentó originalmente. Además le ruego que observe que Cyt' no está definido negativamente, sino que se han excluido de la reivindicación dos compuestos que eran conocidos de la técnica mediante un condicionamiento.

En la reivindicación 9 H-Cha denota ciclohexilalanina, H-Nva denota L-norvalina, H-Hse denota homo-serina y Xxx como Xaa representan "cualquier" resto aminoácido. Lo anterior aparece claramente estipulado en la descripción.

El término "profármaco" utilizado en las reivindicaciones 13 a 17 es bien conocido por los expertos en la técnica. De acuerdo con la definición establecida en la página 5 de la descripción un "profármaco" "debe dar a entender un compuesto que, tras la administración, ha de sufrir una conversión química por procesos metabólicos antes de convertirse en un agente farmacológico activo. En particular un profármaco es un precursor de un fármaco". Y de acuerdo con lo establecido en la página 24, tercer párrafo, dicho profármaco se define al manifestar que "la presente invención se refiere a un profármaco que es capaz de ser convertido en un fármaco mediante la

acción catalítica de PAF α , teniendo dicho profármaco un sitio de escisión que es reconocido por PAF α , y siendo dicho fármaco citotóxico o citostático en condiciones fisiológicas." Sigue la descripción delimitando de manera precisa el "profármaco" de la invención. De igual manera las reivindicaciones 13 a 17 delimitan de manera clara e inequívoca el "profármaco". Anexo se presenta una referencia bibliográfica de un libro de texto:

H. AUTERHOFF, j. Knabe u. H.-D. Höltje, Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie, (libro de texto para química farmacéutica), Stuttgart Wissenschaftliche Verlagsges. 1999, capítulo A-5, pp. 51-58. Este libro de texto proporciona claramente la definición del término "profármaco" (prodroga, promedicamento). Adicionalmente, este libro de texto explica que el término "profármaco" se había definido ya en 1958. Sin embargo, los "profármacos" han sido utilizados desde, al menos, 1899. Por lo tanto, el término "profármaco" está clara e inequívocamente definido y es muy bien conocido por una persona experta en la técnica. De esta manera, no se justifica reemplazar este término por otra definición. A pesar de la anterior aclaración y como complemento de la misma el solicitante presenta una nueva reivindicación 31 que corresponde a la original 13, en la cual las drogas liberadas del "profármaco" de la invención se definen más precisamente. Por lo tanto le ruego aceptar éstas explicaciones y la nueva reivindicación como respuesta a su observación sobre los "profármacos".

Si por cualquier circunstancia la respuesta presentada crea alguna duda, plantea nuevos interrogantes o se establece algún desacuerdo con la opinión de ese Despacho, se solicita, muy comedidamente, que dichas dudas o eventuales discrepancias sean planteadas con posterioridad sin afectar, de ninguna manera, el trámite regular de la presente solicitud.

CAVELIER
ABOGADOS

155 158

2.3. Extracto. Adjunto a este memorial presento nuevo extracto, nueva tarjeta temática y nueva tarjeta de archivo de propietarios (Formas P-103, P-104 y P-105), los cuales están en conformidad con las modificaciones hechas al pliego reivindicatorio y al título de la invención.

2.4. Arte Final. Adjunto a este memorial presento los artes finales de acuerdo con lo requerido.

2.8. Copia Certificada. Presento junto con este escrito nuevo formato de solicitud de patente en el cual se ha corregido el origen del documento que originalmente figuraba como Alemán siendo, correctamente, Estadounidense. La copia certificada 60/134.136 del 14 de mayo de 1999 de la cual se reivindica prioridad en la presente solicitud de patente, se presento junto con el memorial 00034117 00000001 del 10 de agosto de 2000.

3. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por ese Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

Bogotá, -2 OCT. 2000
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929



COLO 10903-801-039-2
RCB-280

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

No. de identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Alemania

Departamento o Estado

Dirección

Ciudad

D-55216 Ingelheim am Rhein

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

EMILIO FERRERO

Dirección y Domicilio

Carrera 4 No. 72-35 Piso 4o.,

Ciudad

BOGOTA, COLOMBIA

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1- Dr. John-Edward PARK,
3- Dr. Martin LENTER
5- Dr. Pilar GARIN-CHESA
7- Dr. Dietmar LEIPERT

2- Dr. Wolfgang J. RETTIG
4- Dr. Stefan PETERS
6- Dr. Jürgen MACK
8- Dr. Raymond A. FIRESTONE

Identificación

Dirección

Ciudad

1- Widdersteinstr. 162, 88400 Biberach, Alemania.
2- Magnolienweg 7, 88400 Biberach, Alemania.
3- Promenade 23, 89073 Ulm, Alemania.
4- Ringgasse 25, 55218 Ingelheim, Alemania.
5- Magnolienweg 7, 88400 Biberach, Alemania.
6- Amriswilstr. 7, 88400 Biberach, Alemania.
7- Albrecht-Duerer-Str. 17, 55218 Ingelheim, Alemania.
8- 59 Barnes Road, Stamford, CT. 06902, Estados Unidos de América.

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

**UN PROFARMACO QUE COMPRENDE UN GRUPO AMINOÁCIDO CICLICO Y UN GRUPO
CITOTÓXICO O CITOSTÁTICO QUE ES ESCISIONABLE POR LA ACCIÓN CATALÍTICA DE LA
PROTEINA DE ACTIVACIÓN DE FIBROBLASTO**

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(133) País

Fecha

No. Solicitud

US.

14 de Mayo de 1999

60/134.136

Convención de París.

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud
Colo: 10903-801-039-2
RCB/mrm-ld-207

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

: A 61K 037 000

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un profármaco que es capaz de ser convertido en un fármaco por la acción catalítica de proteína de activación de fibroblastos humana (PAF α), teniendo dicho profármaco un sitio de escisión que es reconocido por PAF α , y siendo dicho fármaco citotóxico o citostático en condiciones fisiológicas.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización antela SIC	☐
Recibo de la tasa respectiva	☐
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☐
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☐
Tarjeta archivo propietarios según formato	☐
Tarjeta archivo temático según formato	☐
Extracto para publicación según formato	☐
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE EMILIO FERRERO

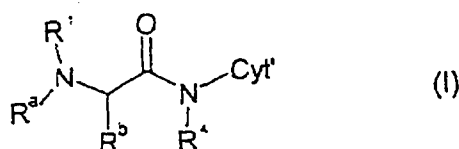
CC. 438.019 de Usaquén

T.P.No. 31.929

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I)

10



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 representa un
15 grupo aminoalcanoílo u oligopeptidoílo, cuya función amino N-terminal puede
estar fijada a un grupo de protección terminal; en donde los términos
aminoalcanoílo y oligopeptidoílo describen un radical al cual se fija, un aminoácido
o un oligómero que comprende hasta 12 porciones de aminoácido, C-
terminalmente al átomo de nitrógeno del anillo heterocíclico por vía de un enlace
20 amida; R^a y R^b , junto con el grupo N-C interyacente, forman un anillo
heterocíclico de 3 a 8 miembros, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido
y opcionalmente condensado con benzo o ciclohexano, en el que uno o dos
grupos CH_2 también pueden ser reemplazados por NH, O o S,
 R^4 representa H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo o heteroarilo; y
25 Cyt' representa el residuo de un compuesto citotóxico o citostático; seleccionados
del grupo que consiste de:

Derivados de antraciclina tal como doxorubicina, análogos de metotrexato tales
como metotrexato, pritrexima, trimetrexato o DDMP, melfalan, análogos de
cisplatina tales como cisplatina, JM216, JM335, bis(platino) o carboplatino,
30 análogos de purinas y pirimidinas tales como citarbina, gemcitabina, azacitidina.
6-tioguanina, fluridarabina o 2-deoxicoformicina, y análogos de otros agentes
quimioterapéuticos tales como 9-aminocamptotecina, D,L-aminoglutetimida,

trimetoprima, pirimetamina, mitomicina C, mitoxantrona, ciclofosfanamida, 5-fluorouracilo, extramustina, podofilotoxina, bleomicina y taxol;

con la condición de que estén excluidos

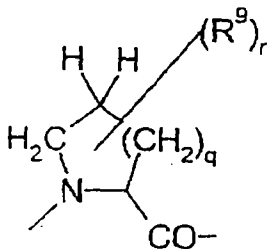
N2-acetil-L-homoarginil-L-tirosil-L-glutaminil-L-seril-N-[2,3,6-tridesoxi-1-O-[(1S,3S)-1,2,3,4,6,11-hexahidro-3,5,12-trihidroxi-3-(hidroxiacetil)-10-metoxi-6,11-dioxo-1-naftacenil]-.alfa.-L-lixo-hexopiranos-3-il]-L-prolina

mida; y
N2-acetil-L-homoarginil-L-tirosil-L-glutaminil-L-seril-L-seril-N-[2,3,6-tridesoxi-1-O-[(1S,3S)-1,2,3,4,6,11-hexahidro-3,5,12-trihidroxi-3-(hidroxiacetil)-10-metoxi-6,11-dioxo-1-naftacenil]-.alfa.-L-lixo-hexopiranos-3-il]-L-prolinamida;

2.- Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 representa un residuo de fórmula Cg-A, Cg-B-A o Cg-(D)_m-B-A, en que

Cg representa un átomo de hidrógeno o un grupo de protección terminal, seleccionado del grupo que consiste en R^5 -CO-, R^5 -O-CO-, R^5 -NH-CO-, R^5 -SO₂- O R^5 -, en donde R^5 es un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo, aralquilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; A, B y D, cada uno independientemente, representan restos derivados de ácidos aminocarboxílicos de la fórmula -[NR⁶-(X)_p-CO]-, en donde X representa CR⁷R⁸ y en donde R⁶, R⁷ y R⁸, cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, y p es 1, 2, 3, 4, 5; o

A, B y D, cada uno independientemente, representa restos derivados de ácidos aminocarboxílicos cíclicos de fórmula



5 en donde

R^9 representa alquilo C_1-C_6 , OH o NH_2 ,

m es número entero de 1 a 10;

q es 0, 1 ó 2; y

r es 0, 1 ó 2.

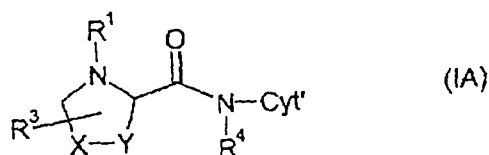
10

3.- Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el anillo heterocíclico formado por R^a , R^b y el N-C interyacente están sustituidos con R^2 y R^3 , en donde R^2 y R^3 , cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 -amino, dialquil C_1-C_6 -amino, alcoxi C_1-C_6 , tiol, alquil C_1-C_6 -tio, oxo, imino, fomilo, alcoxi C_1-C_5 -carbonilo, amino-carbonilo, cicloalquilo C_3-C_8 , arilo o heteroarilo.

15

4.- Un compuesto de fórmula IA

20

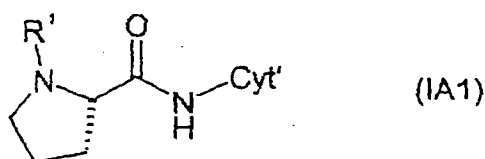


25 en donde R^2 , R^3 , R^4 , Cyt' son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones precedentes,

R^1 representa un grupo aminoalcanoílo u oligopeptidoílo, y X-Y representa CHR^2-CH_3 , $CR^2=CH$, $NH-CH_2$, CH_2-NH , $-CR^2-$, $CH_2-CHR^2-CH_2$; con la condición de que R^1 presente un grupo aminoalcanoílo, di- o tri-peptidoílo, o R^1 presente un oligopeptidoílo que tiene más de tres restos aminoácido que no contiene una secuencia de aminoácidos Gln-Ser, en el caso de que X-Y represente un grupo CH_2-CH_2 .

30

5 5.- Un compuesto seleccionado de fórmula IA1



10

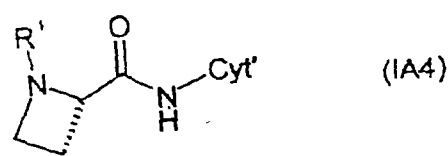
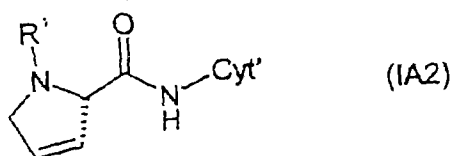
en donde R¹ representa un grupo aminoalcanoilo, di- o tri-peptidoilo, en donde los términos aminoalcanoilo y di- o tripeptidoilo describen un radical al cual se ha fijado un aminoácido o un oligómero que comprende 2 o 3 porciones aminoácido C-terminalmente al átomo de nitrógeno del anillo heterocíclico por vía de un enlace amida; y Cyt' representa el residuo de un compuesto citotóxico o citostático; seleccionados del grupo que consiste de:

15

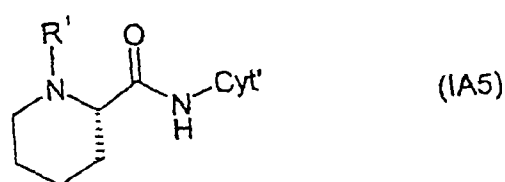
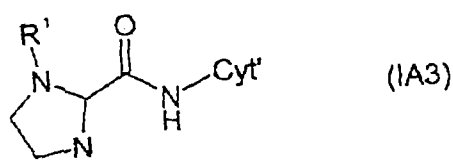
Derivados de antraciclina tal como doxorubicina, análogos de metotrexato tales como metotrexato, pritréxima, trimetrexato o DDMP, melfalan, análogos de cisplatina tales como cisplatina, JM216, JM335, bis(platino) o carboplatino, análogos de purinas y pirimidinas tales como citarbina, gemcitabina, azacitidina. 6-tioguanina, flurdarabina o 2-deoxicoformicina, y análogos de otros agentes quimioterapéuticos tales como 9-aminocamptotecina, D,L-aminoglutetimida, trimetoprima, pirimetamina, mitomicina C, mitoxantrona, ciclofosfanamida, 5-fluorouracilo, extramustina, podofilotoxina, bleomicina y taxol.

25

6.- Un compuesto seleccionado de las fórmulas IA2, IA3, IA4 y IA5



30



5

en donde R^1 representa un grupo aminoalcanoilo u oligopeptidoilo, cuya función amino N-terminal puede estar fijada a un grupo de protección terminal; en donde los términos aminoalcanoilo y oligopeptidoilo describen un radical al cual se fija, un aminoácido o un oligómero que comprende hasta 12 porciones de aminoácido, C-terminalmente al átomo de nitrógeno del anillo heterocíclico por vía de un enlace amida; y

Cyt' representa el residuo de un compuesto citotóxico o citostático; seleccionados del grupo que consiste de:

Derivados de antraciclina tal como doxorubicina, análogos de metotrexato tales como metotrexato, pritrexima, trimetrexato o DDMP, melfalan, análogos de cisplatina tales como cisplatina, JM216, JM335, bis(platino) o carboplatino, análogos de purinas y pirimidinas tales como citarbina, gemcitabina, azacitidina, 6-tioguanina, fluridarabina o 2-deoxicoformicina, y análogos de otros agentes quimioterapéuticos tales como 9-aminocamptotecina, D,L-aminoglutetimida, trimetoprima, pirimetamina, mitomicina C, mitoxantrona, ciclofosfanamida, 5-fluorouracilo, extramustina, podofilotoxina, bleomicina y taxol.

7.- Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R^1 representa un grupo aminoalcanoilo o un grupo oligopeptidoilo que se derivan de glicina (Gly), o las D o L de alanina (Ala), valina (Val), leucina (Leu), isoleucina (Ile), fenilalanina (Phe), tirosina (Tyr), triptófano (Trp), cisteína (Cys), metionina (Met), serina (Ser), treonina (Thr), lisina (Lys), arginina (Arg), histidina (His), ácido aspártico (Asp), ácido glutámico (Glu), asparagina (Asn), glutamina (Gln), prolina (Pro), trans-4-hidroxi-prolina (Hyp), 5-hidroxi-lisina (Hyl), norleucina (Nle), 5-hidroxinorleucina (Hyn), 6-hidroxinorleucina, ornitina o ciclohexilglicina (Chg), con la condición de que están excluidos grupos oligopeptidoilo con más de tres unidades aminoácido, en donde un grupo Gln está directamente enlazados a un grupo Ser.

5

8.- Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la unidad A se deriva de L-prolina, glicina, L-norleucina, L-ciclohexilglicina, L-5-hidroxinorleucina, L-6-hidroxinorleucina, L-6-hidroxilisina, L-arginina o L-lisina.

10

9.- Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R¹ es un grupo seleccionado de las fórmulas (1) a (34):

H-Chg	(1)	H-Tle	(18)
H-Lys	(2)	H-Hyl	(19)
H-Nle	(3)	H-Hse	(20)
H-Ala	(4)	Cg-Gly	(21)
H-Hyn	(5)	Cg-Nle	(22)
H-Pro	(6)	Cg-Val	(23)
H-Phg	(7)	Cg-Met	(24)
H-Gln	(8)	H-Xxx-Lys	(25)
H-trans-Hyp	(9)	H-Xxx-Hyn	(26)
H-Val	(10)	H-Xxx-Pro	(27)
H-Cha	(11)	H-Xxx-His	(28)
H-Met	(12)	H-Xxx-Met	(29)
H-Nva	(13)	H-Xxx-Ala	(30)
H-Met(O)	(14)	Cg-Xxx-Hyn	(31)
H-β-Cpa	(15)	Cg-Xxx-Ala-Gly	(32)
H-Ile	(16)	Cg-(Xxx) _m -Xxx-Ala-Gly	(33)
H-Ser	(17)	Cg-(Xaa) _m -Xaa-Gly	(34)

en donde

15

Cg representa un átomo de hidrógeno o un grupo de protección terminal seleccionado de benzoiloxicarbonilo, fenilacetilo, fenilmetilsulfonilo y bencilaminocarbonilo;

Cha representa un resto derivado de ciclohexilalanina;

Nva representa un resto derivado de L-norvalina;

20

Hse representa un resto derivado de homo-serina

- 5 Xaa y Xxx representan cada uno un resto derivado de un ácido aminocarboxílico;
y m es un número entero de 1 a 6.

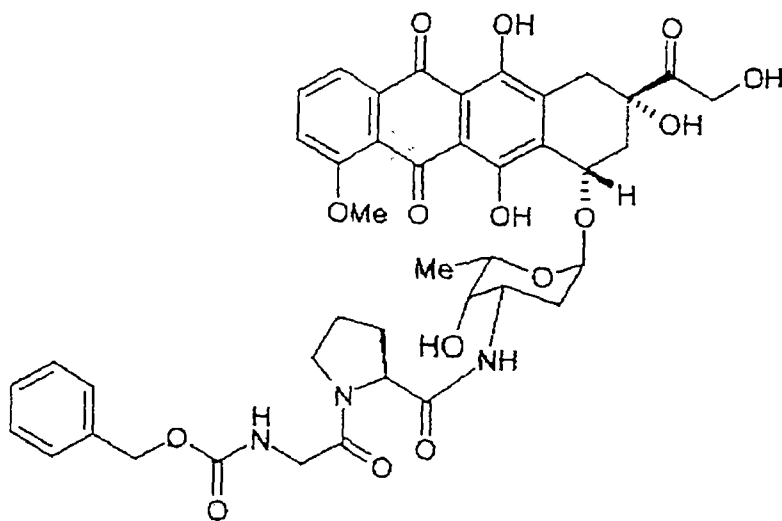
10.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde los restos
ácido aminoalcanoico existen en la configuración (L).

10

11.- Un compuesto de un cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde -
NR⁴-Cyt' es un derivado de antraciclina.

12.- Un compuesto de la reivindicación 11, seleccionado de las fórmulas (IIIA)

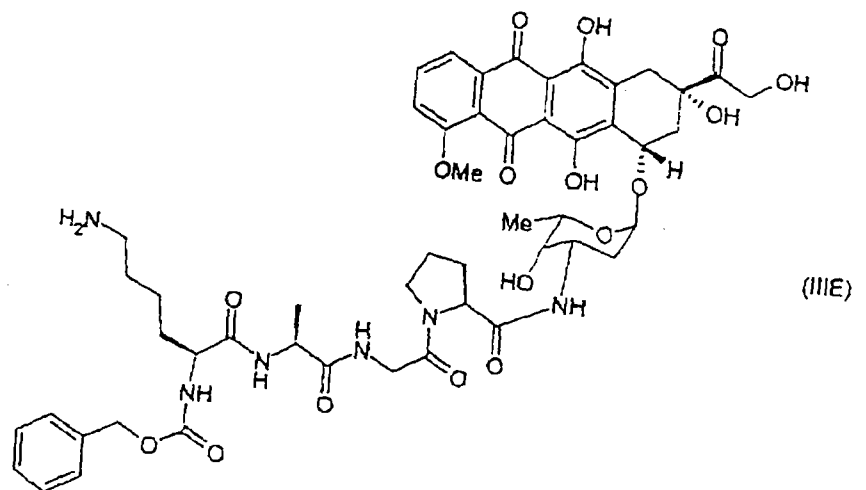
15 a (IIIF):



20

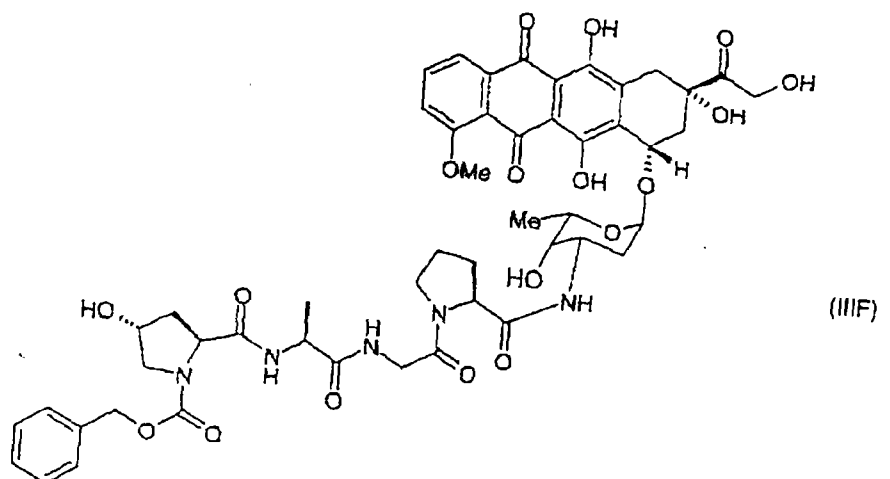
(IIIA)

25



(IIIE)

30



(IIIF)

5

13.- El profármaco que es capaz de ser convertido en un fármaco mediante la acción catalítica de $\text{PAF}\alpha$, teniendo dicho profármaco un sitio de escisión que es reconocido por $\text{PAF}\alpha$, y siendo dicho fármaco citotóxico o citostático en condiciones fisiológicos.

10

14.- El profármaco de la reivindicación 13, que comprende una parte oligómera que comprende hasta 13 residuos aminocarboxílicos y una parte citotóxica o citostática, en donde el residuo aminocarboxílico C-terminal de la parte oligómera es un aminoácido cíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido y opcionalmente condensado con benzo o ciclohexano, y la función carboxi C-terminal está enlazada a la parte citotóxica o citostática mediante un enlace amida.

15

15.- El profármaco de la reivindicación 14, en donde el residuo aminocarboxílico C-terminal se selecciona de D-prolina, L-prolina, D-hidroxiprolina y L-hidroxiprolina.

20

16.- El profármaco de la reivindicación 15, en donde la parte oligómera comprende dos, tres o cuatro residuos ácido aminocarboxílico.

25

17.- El profármaco de la reivindicación 14, 15 ó 16, en donde la función amino N-terminal está protegida por un grupo de protección terminal.

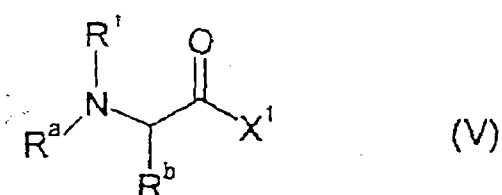
18.- Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso médico.

30

5 19.- Composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20.- Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las
10 reivindicaciones 1 a 18 en la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer.

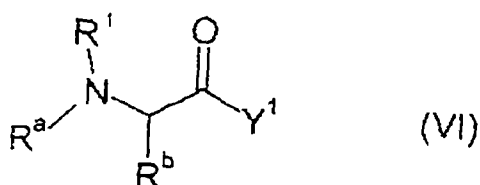
21.- Un procedimiento para la producción de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque un compuesto de la fórmula
15 general (V)



20

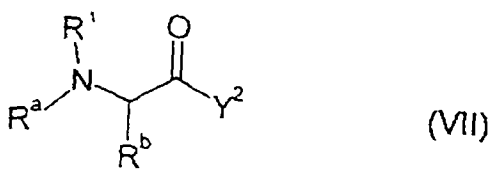
en donde R^1 , R^a y R^b son como se definen en la reivindicación 1, X^1 representa OH o un grupo lábil que es adecuado para ser sustituido con un grupo amino, se hace reaccionar con un compuesto $HN(R^4)\text{-Cyt}'$, en donde Cyt' es el residuo de
25 un compuesto citotóxico o citostático y R^4 es como se define en la reivindicación 1.

22.- Un procedimiento para la producción de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque un compuesto de la fórmula
30 general (VI)



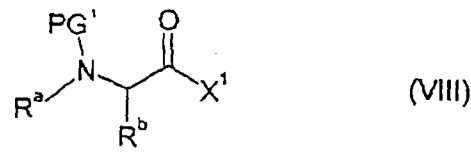
5 en donde R^1 , R^a y R^b son como se definen en la reivindicación 1, Y^1 representa $L-COX^2$, en donde L es un residuo de enlazador, y X^2 representa OH o un grupo lábil que es adecuado para ser sustituido con un grupo amino o un grupo hidroxilo, se hace reaccionar con un compuesto H_2N-Cyt' o con un compuesto $HO-Cyt'$, en donde Cyt' es el residuo de un compuesto citotóxico o citostático.

10 23.- Procedimiento para la producción de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (VII)



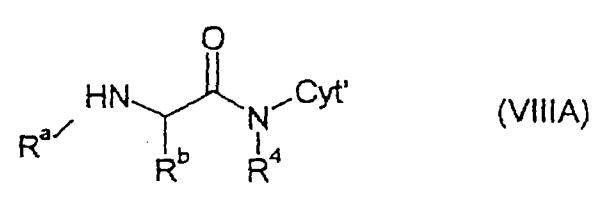
15 en donde R^1 , R^a y R^b son como se definen en la reivindicación 1, Y^2 representa $L-OH$ o $L-NH_2$, donde L es un residuo de enlazador, se hace reaccionar con un compuesto $X^3OC-Cyt'$ o con un compuesto X^3 puede ser OH o un grupo lábil que es adecuado para ser sustituido con un grupo amino o un grupo hidroxilo, y en donde Cyt' es el residuo de un compuesto citotóxico o citostático.

20 24.- Procedimiento para la producción de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (VIII)



5 en donde PG¹ es un grupo protector y los otros sustituyentes tienen el significado según se describe anteriormente,
se hace reaccionar con un compuesto HN(R⁴)-Cyt', en donde Cyt' es el residuo de un compuesto citotóxico o citostático; a continuación, el grupo protector PG¹ se separa y el compuesto resultante de fórmula (VIII A)

10

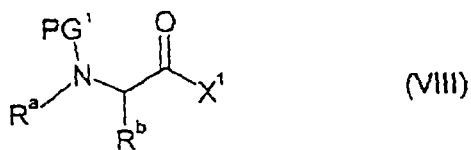


15

se hace reaccionar subsiguientemente con un compuesto PG²-A-X⁴, en donde PG² es un grupo protector y X⁴ representa OH o un grupo lábil adecuado para ser sustituido con un grupo amino;
20 y se llevan a cabo etapas de acoplamiento adicionales, si son necesarias, hasta que se obtenga el compuesto completo.

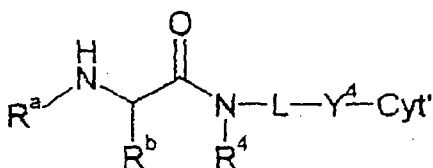
25.- Procedimiento para la producción de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque un compuesto de fórmula PG³-
25 N(R⁴)-L-COX³, en donde PG³ es un grupo protector y los otros sustituyentes tienen el significado según se describe anteriormente,
se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula Y⁴-Cyt', en donde Cyt' es el residuo de un compuesto citotóxico o citostático; e Y⁴ representa H₂N o HO;
30 a continuación se separa el grupo protector PG³; y el compuesto HN(R⁴)-L-Y⁴-Cyt' resultante se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (VIII)

5



10

a continuación se separa el grupo protector PG^1 y el compuesto resultante de fórmula



15

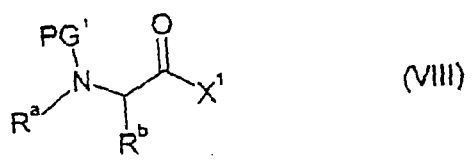
se hace reaccionar a continuación con un compuesto $\text{PG}^4\text{-A-X}^4$, en donde PG^4 es un grupo de protección, y X^4 puede ser OH, o un grupo lábil adecuado para ser sustituido con un grupo amino; y se llevan a cabo etapas de acoplamiento adicionales, si son necesarias, hasta que se obtenga la molécula completa.

20

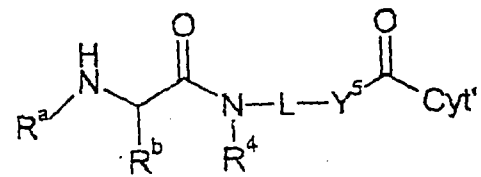
26.- Procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (I), caracterizado porque un compuesto de fórmula $\text{PG}^5\text{-N(R}^4\text{)-L-Y}^5$, en donde PG^5 representa un grupo protector, Y^5 representa OH o NH_2 y los sustituyentes tienen el significado según se describe anteriormente, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $\text{X}^5\text{OC-Cyt}'$, en donde Cyt' es el residuo de un compuesto citotóxico o citostático, y X^5 es OH o un grupo lábil adecuado; a continuación se separa el grupo protector PG^5 ; y el compuesto $\text{HN(R}^4\text{)-L-Y}^5\text{-CO-Cyt}'$ resultante se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (VIII)

30

5



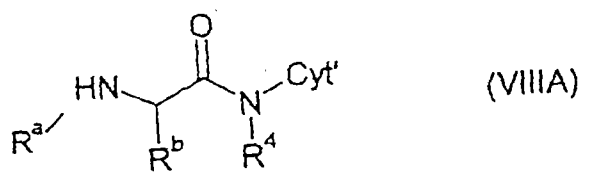
10 a continuación se separa el grupo protector y el compuesto resultante



15

se hace reaccionar a continuación con un compuesto PG²-A-X⁴, en donde
PG² es un grupo protector, y X⁴ representa OH, o un grupo lábil adecuado para
ser sustituido con un grupo amino;
y se llevan a cabo etapas de acoplamiento adicionales, si son necesarias, hasta
20 que se obtenga la molécula completa.

27.- Un compuesto de fórmula VIIIA



25

en donde R^a y R^b junto con el grupo interyacente N-C forman un anillo
heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente benzo- o
30 ciclohexano-condensado, en el cual uno o dos grupos CH₂ pueden, también, ser
reemplazados mediante NH, O o S,
R⁴ representa H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo o heteroarilo; y

173
170

5 Cyt' representa el residuo de un compuesto citotóxico o citostático; seleccionados del grupo que consiste de:

Derivados de antraciclina tal como doxorubicina, análogos de metotrexato tales como metotrexato, pritrexima, trimetrexato o DDMP, melfalan, análogos de cisplatina tales como cisplatina, JM216, JM335, bis(platino) o carboplatino,
10 análogos de purinas y pirimidinas tales como citarbina, gemcitabina, azacitidina. 6-tioguanina, fluridarabina o 2-deoxicoformicina, y análogos de otros agentes quimioterapéuticos tales como 9-aminocamptotecina, D,L-aminoglutetimida, trimetoprima, pirimetamina, mitomicina C, mitoxantrona, ciclofosfanamida, 5-fluorouracilo, extramustina, podofilotoxina, bleomicina y taxol.

15

28.- Método para el tratamiento del cáncer, que comprende administrar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19 a un paciente.

29.- Método para el tratamiento del cáncer, en donde un profármaco se
20 administra a un paciente, en donde dicho profármaco es capaz de ser convertido en un fármaco citotóxico o citostático por una actividad enzimática, siendo dicha actividad enzimática la actividad de PAF α .

30.- Uso de un profármaco capaz de ser convertido en un fármaco citotóxico o
25 citostático por una actividad enzimática, siendo dicha actividad enzimática, siendo dicha actividad enzimática la actividad de PAF α , para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

31.- El profármaco que es capaz de ser convertido en un fármaco mediante la
30 acción catalítica de PAF α , teniendo dicho profármaco un sitio de escisión que es reconocido por PAF α , y siendo dicho fármaco citotóxico o citostático en condiciones fisiológicas, y que es seleccionado del grupo que consiste de

174
171

s derivados de antraciclina tal como doxorubicina, análogos de metotrexato tales como metotrexato, prirrexima, trimetrexato o DDMP, melfalan, análogos de cisplatina tales como cisplatina, JM216, JM335, bis(platino) o carboplatino, análogos de purinas y pirimidinas tales como citarbina, gemcitabina, azacitidina. 6-tioguanina, flurdarabina o 2-deoxicoformicina, y análogos de otros agentes
10 quimioterapéuticos tales como 9-aminocamptotecina, D,L-aminoglutetimida, trimetoprima, pirimetamina, mitomicina C, mitoxantrona, ciclofosfanamida, 5-fluorouracilo, extramustina, podofilotoxina, bleomicina y taxol.

15

COLO 10903 801 039-2
RCB/jag.
20 277.

172 175

Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie

Begründet von Harry Auterhoff

14., neu bearbeitete Auflage von

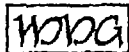
Professor Dr. Joachim Knabe

Professor em. für Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Saarbrücken

Professor Dr. Hans-Dieter Höltje

Professor für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf

Mit 467 Abbildungen und 147 Tabellen



Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1999

Elgentum
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
Zentralbibliothek

A 5 Pro-Pharmaka (Prodrugs)

Pro-Pharmaka sind wie folgt definiert:

Ein Pro-Pharmakon ist:
• selbst biologisch inaktiv
• unterscheidet sich in seiner chemischen Struktur von der Wirkform
• wird im Organismus enzymatisch oder nichtenzymatisch in die Wirkform umgewandelt

Der Begriff des Pro-Pharmakons wurde im Jahr 1958 von Albert geprägt. Allerdings stammt der erste Arzneistoff, der, ohne je so bezeichnet worden zu sein, ein echtes Pro-Pharmakon ist, aus dem letzten Jahrhundert. Es handelt sich um das 1899 als Urotropin® in den Handel gebrachte Hexamethylentetramin. Hexamethylentetramin spaltet in saurer Lösung das Harndesinfizienz Formaldehyd ab (Abb. A5/1).

Da Formaldehyd selbst aufgrund seiner hohen systemischen Toxizität nicht appliziert werden kann, wurde er auf dem Umweg des Urotropins® am Wirkort aus der Transportform gebildet. Urotropin® erfüllt also exakt alle Punkte der Definition eines Pro-Pharmakons.

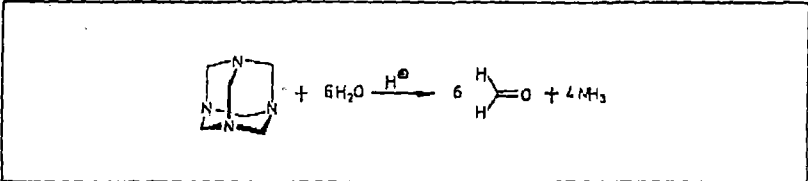


Abb. A5/1: Hydrolytische Spaltung von Hexamethylentetramin

Daß das Konzept der Pro-Pharmaka erst in letzter Zeit so große Bedeutung erlangt hat, ist in erster Linie auf die stürmische Entwicklung der Pharmakokinetik in den vergangenen Jahren zurückzuführen. Diese wiederum ist nur durch die Entwicklung von schnellen und sicheren mikroanalytischen Verfahren möglich gewesen. Andererseits läßt es sich aber auch nicht von der Hand weisen, daß die wachsenden Schwierigkeiten der Pharmazeutischen Industrie, neue Wirksubstanzen zu entwickeln und in die Therapie einzuführen, den Anstoß gegeben haben, die Forschung auf dem Gebiet der Pro-Pharmaka zu forcieren.

Pro-Pharmaka können zur Lösung folgender Probleme Verwendung finden:

- Technologische Probleme, wozu neben schlechter Wasserlöslichkeit oder physikalischer Instabilität auch schlechter Geruch oder Geschmack zählen.
- Zu hohe systemische Toxizität.
- Fehlende Organ-, Gewebe- oder auch Species-Spezifität.
- Ungünstige Pharmakokinetik, z.B. zu kurze Wirkdauer, mangelnde Resorption oder Passage der Blut-Hirn-Schranke.

174 177

Der allgemeine Bauplan von Pro-Pharmaka gleicht dem Schema in Abb. A 5/2. Bei dem verknüpfenden Molekülteil handelt es sich vor allem um Carboxyl-, Hydroxy- oder Amin-Funktionen der Arzneimittel. Am häufigsten erfolgt die Derivatisierung an der Carboxyl-Gruppe und an der alkoholischen oder phenolischen Hydroxyfunktion durch Veresterung, während Amine in ein Amid oder eine Schiffsche Base umgewandelt werden (siehe Tab. A 5/1).

Unter den Problemen, die bei der Entwicklung funktionierender Pro-Pharmaka zu klären sind (u.a. muß die toxikologische Prüfung völlig neu durchgeführt werden), sind die kinetischen Aspekte für den Erfolg der Entwicklung besonders wichtig. Es muß sichergestellt sein, daß die Geschwindigkeitskonstante der Eliminierung des Pro-Pharmakons (k_2) bedeutend geringer ist als die Geschwindigkeitskonstante der metabolischen Umwandlung zur Wirkform (k_1), damit die Konzentration der Wirkform in der Biophase (am Rezeptor) zur Auslösung des Effektes ausreicht. Diese Zusammenhänge sind in Abb. A 5/3 dargestellt. Im folgenden sollen die verschiedenen Einsatzgebiete von Pro-Pharmaka an ausgewählten Beispielen dargestellt werden.

Tab. A 5/1: Chemische Charakteristika von Pro-Pharmaka

Pro-Pharmakon	Eingeführte chem. Gruppe	Pro-Pharmakon
Säure	Alkohol, N-Dimethyl-ethanolamin, ...	Amid, Ester, ...
Alkohol	Carbonsäure, ...	Ester, Carbonsäure-ester
Amin	Carbonsäure, Aldehyd, Keton, ...	Amid, Schiffsche Base

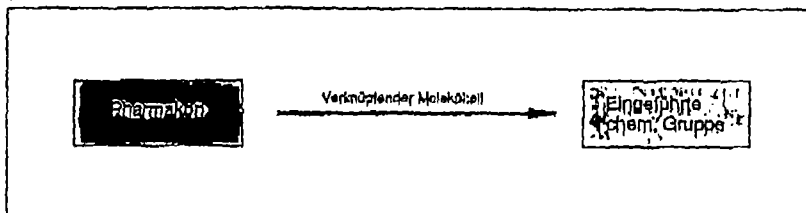


Abb. A 5/2: Schematischer Aufbau von Pro-Pharmaka

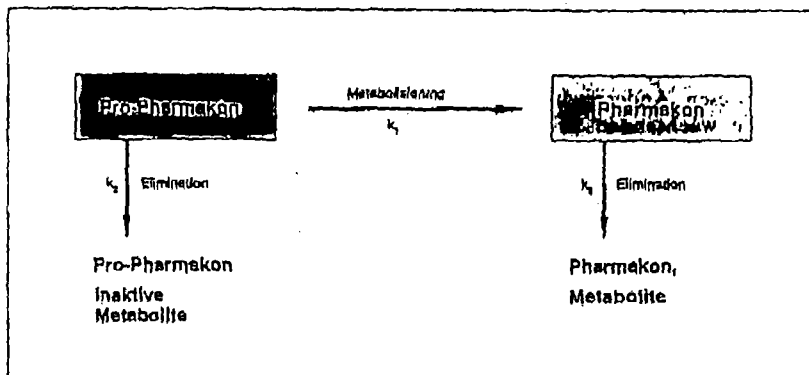


Abb. A 5/3: Pharmakokinetische Parameter von Pro-Pharmaka

A 5.1 Technologische Probleme

A 5.1.1 Löslichkeit

Schlechte Wasserlöslichkeit von Arzneistoffen verhindert die Herstellung parenteraler Arzneiformen. Die rein technologischen Lösungen dieses Problems, z.B. durch die Verwendung von Lösungsvermittlern oder Lösungsmittelgemischen, die neben Wasser auch organische Lösungsmittel enthalten, besitzen den Nachteil, daß das Pharmakon an der Injektionsstelle ausfallen kann. Wasserlösliche Pro-Pharmaka zeigen diesen Nachteil nicht. In der Regel handelt es sich dabei um Na-Salze von Hemisuccinat- bzw. Phosphat-estern der Arzneistoffe, die im Organismus durch Esterasen oder Phosphatasen in die Wirkform überführt werden. Die größte Bedeutung in der Therapie haben wasserlösliche Glucocorticoid-Derivate erlangt, die an der C-21-Hydroxygruppe mit mehrwertigen Säuren verestert worden sind. Dinatriumsalze von 21-Phosphaten des Betamethasons bzw. Dexamethasons liegen im Betnesol® und Celestan® bzw. Decadron® und Dexamed® vor (Abb. A 5/4).

Methylprednisolon findet sich als Natriumsalz des 21-Hemisuccinates in Urbason soluble®, Decortin soluble® und Hostacortin H soluble®.

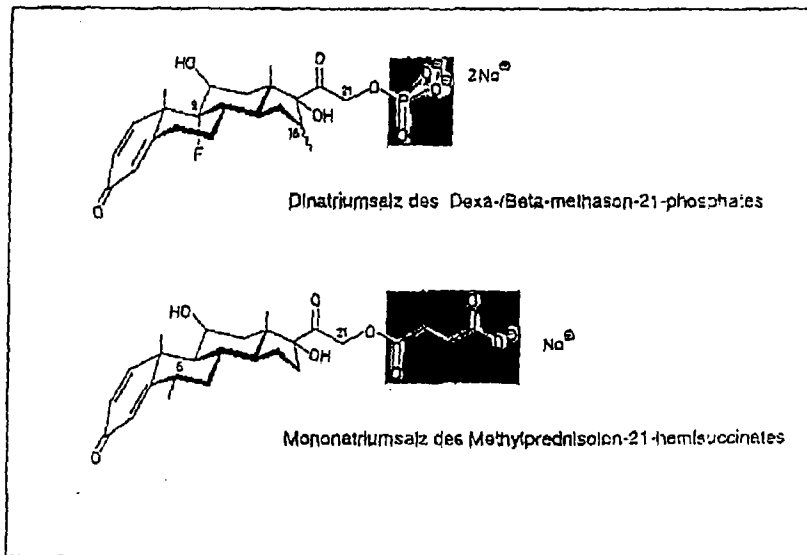


Abb. A 5/4: Wasserlösliche Pro-Pharmaka

A 5.1.2 Schlechter Geschmack

Paradebeispiele für diese Gruppe sind die vor allem in der Pädiatrie verwendeten Pro-Pharmaka einiger Antibiotika. So ist z.B. Chloramphenicol außerordentlich bitter. Es kann durch Veresterung der endständigen Hydroxygruppe entbittert

werden. Verwendung finden Palmitinsäure- und der Stearylglykolsäure-Ester (Abb. A 5/5).

Auch bei den beiden Makrolid-Antibiotika Erythromycin und Oleandomycin werden Geschmacksprobleme durch Veresterung beseitigt. Pridiathrocin® stellt ein Ethylsuccinat dar, Oleandomycin wird als Triacetat verwendet.

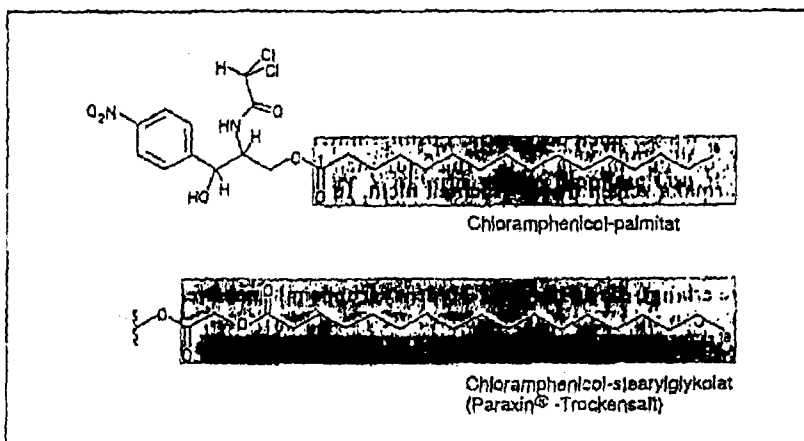
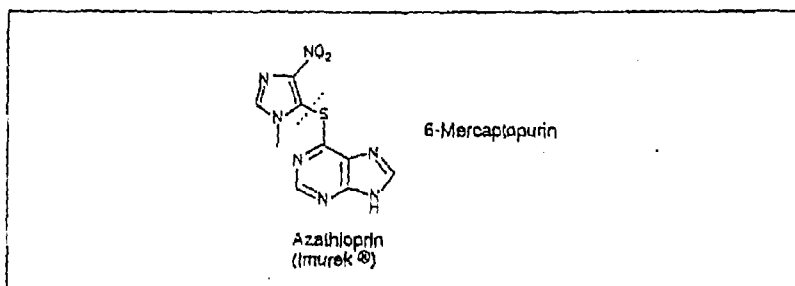


Abb. A 5/5: Geschmacksneutrale Pro-Pharmaka

A 5.2 Toxikologische Probleme

Als Beispiel für die Ausschaltung toxikologischer Probleme durch Anwendung eines Pro-Pharmakons soll das Immunsuppressivum Azathioprin (Imurek®), das im Organismus fast vollständig in 6-Mercaptopurin umgewandelt wird, erwähnt werden.

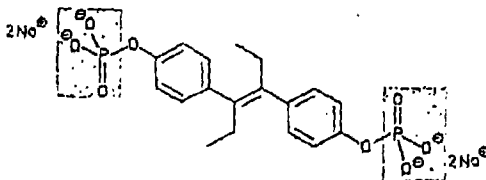


6-Mercaptopurin, als Zytostatikum (Puri-Nethol®) ebenfalls therapeutisch verwendet, besitzt eine hohe systemische Toxizität. Da die Biotransformation von Imurek® zu Mercaptopurin nur sehr langsam verläuft, wird das Therapierisiko aufgrund der zytostatischen Nebenwirkung merklich verringert. Allerdings sprechen einige Befunde auch für eigene pharmakodynamische Wirksamkeiten des intakten Imurek®-Moleküls, so daß ein wichtiger Punkt der Definition von Pro-Pharmaka nicht erfüllt wäre.

177 180

A 5.3 Steigerung der Wirkungsselektivität durch Pro-Pharmaka

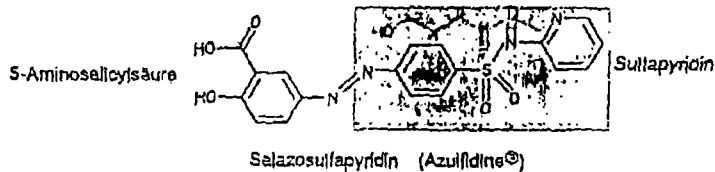
Ideale Selektivität (ganz exakt: Organselektivität) hätte ein Pro-Pharmakon, das aufgrund der spezifischen Enzymausstattung eines bestimmten Organs nur in diesem einen Organ in die Wirkform zurückverwandelt würde. Ein entsprechendes Beispiel gibt es nicht, jedoch wird das Prinzip z.B. bei Diethylstilbestrol-Diphosphat (Fosfestrol, Honvan®) ausgenutzt.



Fosfestrol Tetranatrium (Honvan®)

Die Idee, die diesem Pro-Pharmakon zugrunde liegt, beruht darauf, daß Prostatakarzinome eine höhere Konzentration an sauren Phosphatasen besitzen als andere Gewebe. Die Umwandlung des Pro-Pharmakons in das wirksame Diethylstilbestrol sollte daher bevorzugt im Prostatakarzinom stattfinden, so daß Fosfestrol nur relativ geringe Feminisierungseffekte aufweisen sollte. In letzter Zeit wurde aber festgestellt, daß leider auch in anderen Geweben saure Phosphatasen vorkommen, so daß die Bioaktivierung des Fosfestrols nicht auf die Prostata beschränkt ist.

Eine andere Möglichkeit, erhöhte Wirkungsselektivität zu erreichen, liegt in der Beeinflussung der Verteilung des Pharmakons im Organismus. Dieses Prinzip wird z.B. bei dem schwer resorbierbaren Sulfonamid Salazosulfapyridin (Azulfidine®) ausgenutzt.



Salazosulfapyridin (Azulfidine®)

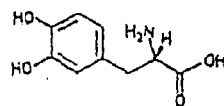
Wegen der hohen Polarität des in das Sulfonamid eingeführten 5-Aminosalicylsäure-Restes kann Salazosulfapyridin im Gastrointestinal-Trakt nicht resorbiert werden. Erst in tieferen Abschnitten des Darms kommt es zu einer reduktiven Spaltung der Azo-Bindung durch Coli-Bakterien, wodurch Sulfapyridin und der Wirkstoff 5-Aminosalicylsäure frei werden. Salazosulfapyridin kann daher selektiv zur Therapie von Dickdarmentzündungen eingesetzt werden.

178 181

A 5.4 Beeinflussung der Pharmakokinetik

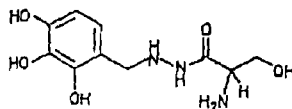
Beim Salazosulfapyridin war eine hohe Polarität des Pro-Pharmakons erwünscht, um eine Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt zu verhindern. Das Gegenteil ist erforderlich bei Substanzen, die die Blut-Hirn-Schranke passieren müssen, um ihre therapeutische Funktion im ZNS ausüben zu können. Nur Substanzen mit hoher Lipidlöslichkeit können durch die Gliazellen penetrieren und in das Zentralnervensystem übergehen. Ausgenommen von dieser Regel sind polare Substanzen wie Aminosäuren und Zucker, für die aktive Transportmechanismen existieren.

In diesem Zusammenhang ist die Therapie des Morbus Parkinson mit Hilfe eines Dopamin-Pro-Pharmakons erwähnenswert. Der Parkinsonschen Krankheit liegt eine Verarmung bestimmter Hirnareale an Dopamin zugrunde. Dadurch wird das physiologische Gleichgewicht zwischen den beiden Neurotransmittern Dopamin und Acetylcholin gestört. Theoretisch wäre eine Substitutions-Therapie mit dem Neurotransmitter Dopamin die sinnvollste Therapiemaßnahme. Dopamin kann die Blut-Hirn-Schranke aber aufgrund seiner Polarität nicht überwinden. Das pharmakokinetische Problem konnte durch Verwendung des Pro-Pharmakons Levodopa (L-Dihydroxyphenylalanin) gelöst werden. Die Aminosäure L-DOPA kann über ein aktives Transportsystem die Lipidbarriere überwinden und wird in den Ganglienzellen des Gehirns zu Dopamin decarboxyliert. Durch gleichzeitige Gabe eines DOPA-Decarboxylase-Hemmers, der die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann, wird erreicht, daß L-DOPA außerhalb des ZNS nur geringfügig zu Dopamin biotransformiert wird und damit in ausreichend hoher Konzentration in das ZNS gelangt (Madopar® = Levodopa + Benserazid).



Levodopa

(Madopar®)



Benserazid

Dasselbe Prinzip, nämlich Verbesserung der ZNS-Passage eines polaren Moleküls, liegt Pro-Pharmaka des Vitamin B₁ (Thiamin) zugrunde. Die Verhältnisse liegen hier insoweit etwas anders, als für das Thiaminmolekül ein aktiver Transportmechanismus existiert. Die aktive Aufnahme von Vitamin B₁ wird bei verschiedenen Krankheitszuständen empfindlich gestört, so daß eine zusätzliche Resorption von lipophilen Vitamin B₁-Pro-Pharmaka durch passive Transportmechanismen in das ZNS therapeutisch notwendig ist. In Abhängigkeit vom pH-Wert liegt das Thiaminmolekül in der ringgeschlossenen Thiazol- oder der

ringoffenen Thiol-Form vor (vgl. E 8.2.1). Alle in Abb. A 5/6 dargestellten Pro-Pharmaka sind Derivate der ringoffenen Thiol-Form. Im Organismus werden diese Pro-Pharmaka in Thiamin überführt, nachdem sie wegen ihrer hohen Lipidlöslichkeit ins ZNS aufgenommen worden sind.

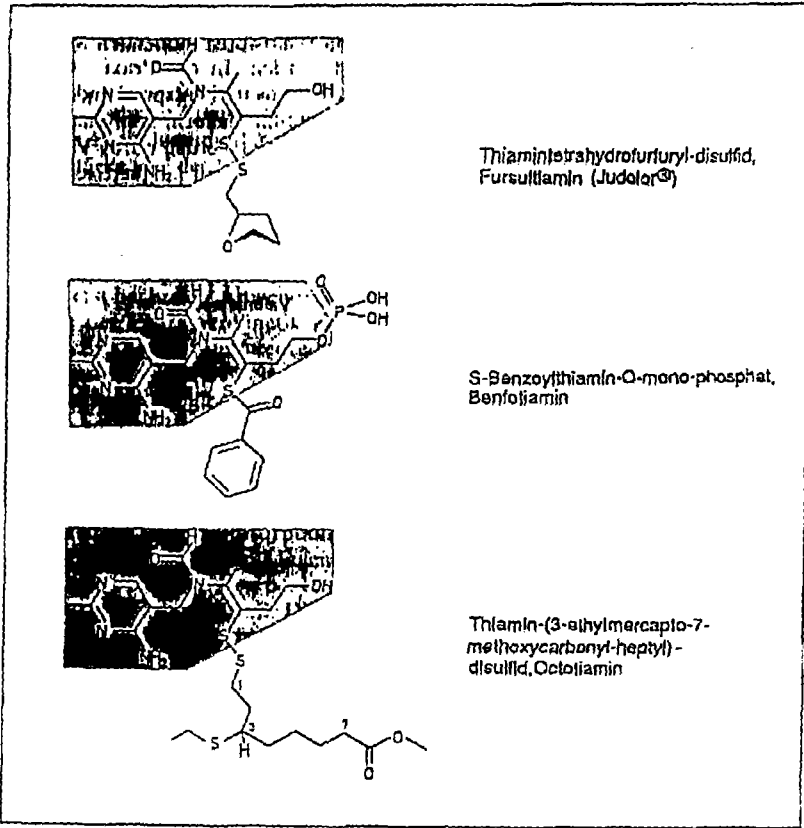


Abb. A 5/6: Lipidlös-
liche Pro-Pharmaka
des Thiamins

Pro-Pharmaka

A

A 5.5 Pro-Pharmaka mit Depotwirkung

Von praktischer Bedeutung sind vor allem Pro-Pharmaka mit Depotwirkung bei intramuskulärer Applikation. Depoteffekte sind auch mit rein technologischen Methoden erzielbar, z.B. durch Verwendung von Kristallsuspensionen oder durch Diffusionsverzögerung mit Hilfe von viskositäts erhöhenden Makromolekülen, die der Injektionslösung zugesetzt werden. In der Praxis werden oft beide Möglichkeiten, Einsatz eines Pro-Pharmakons und entsprechende galenische Formulierung, bei der Herstellung einer Depotarzneiform kombiniert.

Entsprechende Pro-Pharmaka von Steroid-Hormonen werden durch Veresterung der essentiellen Hydroxygruppe am C-17 oder C-21 mit langkettigen Carbonsäuren erhalten (Abb. A 5/7).

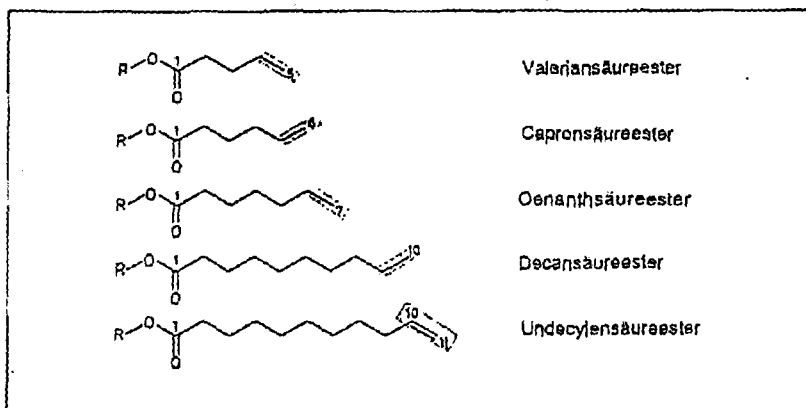
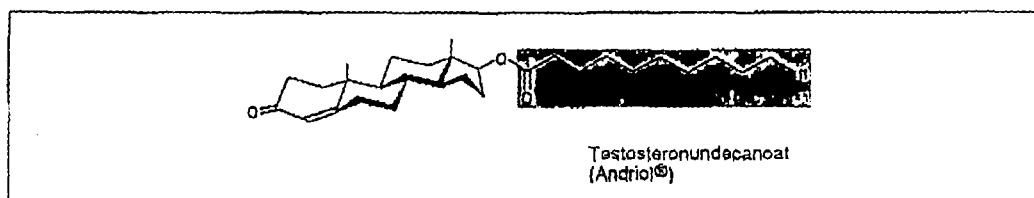


Abb. A 5/7: Ester langkettiger Carbonsäuren mit Depotwirkung

Die Ester-Pro-Pharmaka besitzen keine eigenen pharmakodynamischen Eigenschaften. Die Freisetzung der Wirkform erfolgt durch Esterasen.

Ein besonderer Mechanismus wird für das Testosteronundecanoat (Andriol®) beschrieben, das vor kurzem als orales Androgen in die Therapie eingeführt worden ist.



Bei oraler Applikation wird Testosteron durch einen „First pass“-Effekt (vgl. A 4.4) in der Leber deaktiviert. Das Testosteronundecanoat wird dagegen bei der Resorption in der Dünndarmwand in Chylomikronen inkorporiert und gelangt dadurch, ohne in der Leber metabolisiert zu werden, über das Lymphsystem in die periphere Zirkulation. Die Bioaktivierung erfolgt am Zielorgan durch Esterasen.

NOTA: Se retiraron los folios 184 = extracto,
para publicación

Folio = 185 = Tarjeta de propietario

Folio 186 = Tarjeta de archivo temático.

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

181

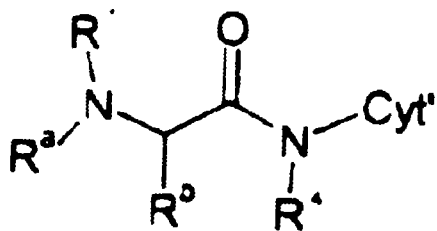
Item	Expediente No	2000 34117	No de Folio
		No de unidades	181
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	X	1
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: *Figura:*

181 / 180

~~187~~

NOTE FINAL
BOEHRINGER INGELHEIM PLANDA KS



(I)

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 188

Radicación no 00-34117

Concepto Técnico no 522

Clasificación Internacional de Patentes A61K 38/04

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)* Nuevo título de la invención. Folio. 156* Presento nuevo capítulo reivindicatorio folios 160 a 174.
* Nuevo extracto para publicación Folio. 184* Tarjeta de archivo temático Folio 186* Tarjeta de propietario Folio 185.
Arte final 2(12x12cm), 1(6x6cm).

EXAMINADOR TÉCNICO

202039

Bogotá D. C., 21 Marzo /2002



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 189

2020
Bogotá, D.C.

416
2002-06-27

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)

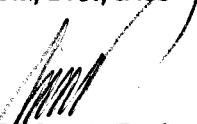
REFERENCIA:	Radicación No.	00-34117
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	693
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la comunidad andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase

Dado en Bogotá, D.C., a los

16 de junio de 2002


ALIX CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, D.C. 28-03-05 El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 517 de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha 27-06-2002. El término hábil señalado por la ley expiró el 24-09-02 y SI ☐ NO ☒ se presentaron oposiciones por parte de terceros.

202039

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia