



No. 12-000250- -00006-0000

Fecha: 2013-08-26 14:34:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 7**Clarke, Modet & C^o**

COLOMBIA

1

P-3184

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.Re: Expediente No. 12-000250
Solicitud de patente a nombre de **KEMPHARM, INC.**

Yo, SILVANA MARIA LOPEZ DIAZ, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de **KEMPHARM, INC.**, domiciliada en Iowa, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 10505 notificado por fijación en lista el 18 de junio de 2013, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio el cual comprende 1 a 6 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo anterior.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones a la patentabilidad, la claridad y la altura inventiva, planteadas por el examinador en su concepto técnico.

No se incluye un recibo de tasas porque el nuevo capítulo tiene menos reivindicaciones que el presentado originalmente.

2. Excepciones a la patentabilidad

Con el fin de subsanar las objeciones presentadas a la patentabilidad planteadas por el examinador, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual han sido eliminadas las reivindicaciones relacionadas con métodos de tratamiento.

3. Falta de Claridad

El examinador objeta la claridad del título, argumentando que es general, amplio y no corresponde con el objeto particular de la solicitud en estudio. Con el fin de subsanar esta objeción, el solicitante sugiere el siguiente título: "CONJUGADOS DE ACIDO BENZOICO E HIDROCODONA, PRODORGAS, METODOS PARA SU FABRICACION"

P-3184

El solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio, con el cual quedan subsanadas las objeciones presentadas por el examinador. Respecto a las reivindicaciones 8 y 10 – 12, nuevas reivindicaciones 2 y 4 – 6, el solicitante quisiera anotar lo siguiente:

En primer lugar, el solicitante no está de acuerdo con el examinador, en que la materia reclamada en las reivindicaciones 8 y 10 – 12 incluiría todas las soluciones alternativas presentes o futuras que lleguen a los mismos resultados. Las reivindicaciones en cuestión dependen de la nueva reivindicación 1 por lo que los resultados allí mencionados están ligados a un objeto muy específico: el conjugado de benzoato-hidrocodona de la reivindicación 1. Por lo tanto, cualquier alternativa presente o futura que llegue al mismo resultado lo hará con compuestos diferentes no cubiertos por la presente solicitud.

Así mismo, el solicitante quisiera anotar que, como se verá a continuación, las diferencias comparativas en valores de AUC y C_{max} son características esenciales de la presente invención que le dan la ventaja sorprendente e inesperada por sobre lo divulgado en el estado del arte. Por lo tanto, el solicitante respetuosamente le pide al examinador que acepte estas reivindicaciones ya que no existe una forma diferente de caracterizar el objeto de la invención que también permita resaltar su aporte al estado del arte.

4. Falta de Nivel Inventivo

El examinador objeta la altura inventiva de la presente solicitud a la luz de las anterioridades D1 y D2, argumentando que la diferencia en el ácido benzoico que se liga en la posición 6 a hidrocodona no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a las composiciones reclamadas en esta solicitud, ya que no parecen presentar propiedades superiores en comparación con las composiciones del estado de la técnica cercano.

Así mismo, el examinador afirma que *“En este punto vale la pena anotar, que en la descripción (ejemplo 5, pág. 51 y fig. 9 y 10) se realiza una comparación entre benzoato de hidrocodona y nicotinato de hidrocodona vs. hidrocodona BT, al observar las figuras 9 y 10, se observa, que no existe un criterio que ratifique que cuando la hidrocodona se encuentra conjugada con un derivado de ácido benzoico o con este mismo su perfil PK para administración oral mejora pues sólo se puede ver una pequeña mejoría cuando se compara con el benzoato de hidrocodona, lo que no sucede con la nicotinato de hidrocodona que produce resultados inclusive inferiores a la hidrocodona BT, es decir que no hay evidencia de que el conjugado sea determinante en dicho perfil PK ya que de ser así cualquier derivado de ácido benzoico proporcionaría esta mejora comparable y no solamente el benzoato HC. Adicionalmente, no se puede identificar si las condiciones de liberación del fármaco vía oral fueron estándar, ya que de presentar diferencia en la composición farmacéutica en la que se realizó la prueba esta siempre*

va a resultar determinante a la hora de evaluar los parámetros de biodisponibilidad que sustentan algún nivel inventivo.”

Ante lo cual, el examinador concluye que “... *la persona del oficio normalmente versada en la materia, al observar las composiciones de hidrocodona ligadas a una fracción química de D1 con actividad analgésica, habría podido adicionar los sustituyentes en la posición 6 del anillo farmacofórico opioide como el ácido benzoico, tal como se sugiere en D2, como una alternativa para llegar así al objeto de las reivindicaciones 1 y 16 de la solicitud. Por lo cual se consideran obvias.”*

Al respecto, el solicitante quisiera hacer las siguientes observaciones:

En primer lugar, la anterioridad D1 parece divulgar sustituyentes de aminoácidos y péptidos de la hidrocodona y **no** conjugados de ácido benzoico-hidrocodona como los que se reclaman. Es importante anotar que los derivados de ácido benzoico, en general, son química, estructural y farmacológicamente diferentes de aminoácidos y péptidos. Puesto que los derivados de péptidos y de ácidos benzoicos son clases de moléculas completamente diferentes, no es obvio qué propiedades pueden esperarse al cambiar un tipo de ligando por otro. Consecuentemente, la persona con habilidad en la materia no podría predecir las propiedades de los conjugados resultantes cuando se intercambian los derivados de ácido benzoico con cadenas de péptidos.

De hecho, los datos presentados en la presente descripción demuestran que el conjugado de péptidos YYFFI-HC (Tyr-Tyr-Phe-Phe-Ile-hidrocodona) y Bz-HC (Benzoato-hidrocodona) exhiben cambios no-obvios en las propiedades fisicoquímicas y farmacológicas, como se puede apreciar en la tabla 3 y la figura 6 de la presente solicitud. Por ejemplo:

a) “Resistencia a la manipulación”. Cuando se calienta a 100 °C en solución de bicarbonato de sodio al 5%, ciertos conjugados de ácido benzoico con hidrocodona liberan solo aproximadamente entre un tercio y un cuarto del contenido de hidrocodona, en tanto que el conjugado YYFFI-HC libera cerca de tres cuartos de la hidrocodona contenida. Esto es significativo para alguien que tarta de extraer y utilizar la hidrocodona de la prodroga.

b) Biodisponibilidad oral. La hidromorfona es un metabolito activo de la hidrocodona y se cree que contribuye al efecto analgésico de los productos de hidrocodona. El Bz-HC produce concentraciones significativamente más altas en plasma de hidromorfona que el YYFFI-HC. Como resultado, es razonable para el experto con habilidad en el arte concluir que la conversión reducida de hidromorfona observada con al menos un conjugado de péptido con hidrocodona resultaría en un efecto analgésico reducido cuando se compara con una dosis equimolar de Bz-HC e hidrocodona sin conjugar. Esto nuevamente

demuestra una diferencia no obvia significativa entre los sustituyentes de aminoácidos o péptidos de hidrocodona presentados en D1 y el conjugado de Bz-HC reclamado en la presente solicitud.

c) Resistencia al abuso. La anterioridad D1 divulga que los conjugados de péptidos de hidrocodona “pueden prevenir el abuso al exhibir una biodisponibilidad reducida cuando se administran por rutas parenterales, particularmente la ruta intravenosa (inyección), intranasales, y/o inhalación (fumar) que son empujadas usualmente en el uso ilícito”. El conjugado de Bz-HC reclamado en la presente solicitud, por otro lado, tiene muy baja solubilidad en agua por lo que no puede administrarse de manera intravenosa a dosis equivalentes a la oral o superiores. Esto ilustra otra diferencia significativa entre los sustituyentes de aminoácidos o péptidos de hidrocodona presentados en D1 y el conjugado de Bz.HC reclamado en la presente solicitud.

En segundo lugar, la anterioridad D2 se dirige a la sustitución con ácido benzoico de la codeína y no a conjugados de ácido benzoico e hidrocodona como la presente solicitud. Las prodrogas de hidrocodona son enol ésteres que son química, estructural y farmacológicamente diferentes de ésteres “estándar” tales como las codeínas divulgadas en D2. Adicionalmente, no es obvio para un experto con habilidad ordinaria en la materia, basado en los argumentos del examinador, qué propiedades estarían presentes o resultarían cuando los tipos de enlaces covalentes de la hidrocodona conjugada o la codeína conjugada son alterados.

Más aún, la anterioridad D2 describe nuevas entidades moleculares que imitan los derivados de 6-glucuronida de morfina y codeína y, como tal, tienen sus propias actividades inherentes y diferentes. La intención de D2 es la modular los perfiles de actividad y efectos secundarios de la codeína y la morfina creando nuevas moléculas que tienen afinidades modificadas a los diferentes receptores de opioides cuando se comparan con los opioides sin conjugar. Los conjugados de codeína y a morfina divulgados en D2 deben unirse a un receptor de opioide μ para mostrar eficacia y cruzar la barrera sangre-cerebro intacto para evitar los efectos mediados por κ de los opioides sin conjugar. Sin embargo, los conjugados de la presente invención como se reclama en el capítulo reivindicatorio adjunto, por ejemplo, son prodrogas que no exhiben actividad analgésica sino que están diseñadas para liberar hidrocodona activa que es responsable de la eficacia para unirse a los mismos receptores opioides en el cerebro a los que se uniría si se administrara de manera no conjugada.

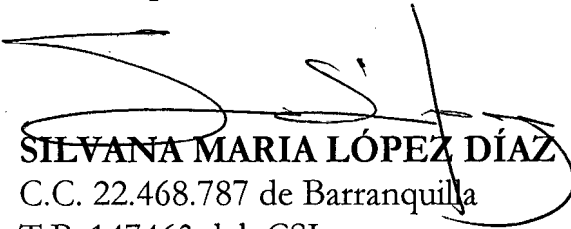
Es importante resaltar que los beneficios y nuevas propiedades impartidas al formar las prodrogas del conjugado de la presente invención contra los nuevos ingredientes activos de D2 no pueden compararse de manera significativa. Como

resultado, no es obvio para el experto con habilidad en la materia reemplazar la morfina y la codeína (o en general derivados morfínicos con u grupo 6-hidroxilo, como se presentan en D2) con hidrocodona (un derivado morfínico con un grupo 6-cetona) ya que la persona con habilidad en el arte no esperaría o podría predecir razonablemente si los enol ésteres de hidrocodona sobrevivirían el primer paso por el sistema metabólico, cruzar la barrera sangre-cerebro y exhibir potencia modulada y un perfil de efectos secundarios modificado al unirse de manera diferentes a los diferentes receptores opioides del cerebro.

De hecho, puesto que los conjugados descritos en D2, contrario a la prodroga conjugada de la presente invención, se diseñan para tener una actividad inherente con el receptor opioide μ , estos no pueden reducir o prevenir el estreñimiento inducido por los opioides. Los conjugados de ácido benzoico del capítulo reivindicatorio adjunto, sin embargo, no interactúan con los receptores de opioide μ en el intestino a las dosis terapéuticas por lo que pueden prevenir el estreñimiento, uno de los efectos secundarios más significativos de la terapia con opioides.

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional. De igual forma, si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (el subrayado es nuestro).

Señor Superintendente,



SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

C.C. 22.468.787 de Barranquilla

T.P. 147463 del CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

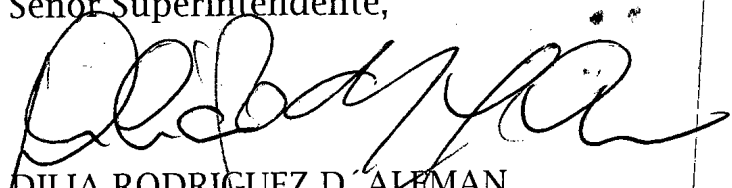
P-3184

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 12-000.250
Solicitud de patente a nombre de **KEMPHARM, INC.**

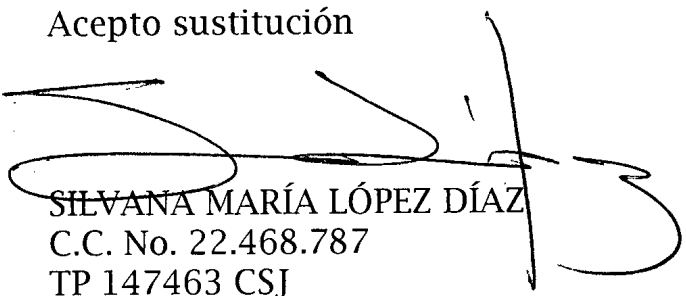
Yo, **DILIA RODRÍGUEZ D' ALEMAN**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, Colombia, atentamente informo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ**, domiciliada en Bogotá, identificada con la Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 y portadora de la tarjeta profesional No. 147.463 del CSJ, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D' ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
TP 20824 CSJ

Acepto sustitución



SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ
C.C. No. 22.468.787
TP 147463 CSJ

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante el
NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.
personalmente por **Dña. Rodriquez**

Dña. Alarcon
quien exhibió la c.c. **41254882** en **Bogota**
y Tarjeta Profesional No. **20174** C.S.J.

Fecha

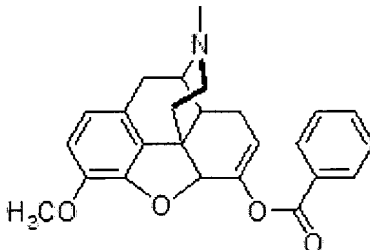
06 AGO 2013

Guillermo Chávez Crisóstomo
NOTARIO

[Large handwritten signature]

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un conjugado y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el conjugado es benzoato-hidrocodona (Bz-HC) que tiene la siguiente estructura:



2. La composición de la reivindicación 1, en donde el conjugado exhibe un AUC y una velocidad de liberación mejorados en el tiempo cuando se compara con hidrocodona no conjugada durante el mismo periodo; exhibe menos variabilidad en el perfil PK oral cuando se compara con hidrocodona no conjugada; o tiene efectos secundarios reducidos cuando se compara con hidrocodona no conjugada.

3. La composición de la reivindicación 1, en donde el conjugado se proporciona en una forma de dosificación seleccionada del grupo que consiste de: un comprimido, una cápsula, un comprimido ovalado, un supositorio, una pastilla, una grajea, un polvo oral, una solución, una película oral, una tira delgada, una lechada, y una suspensión.

4. La composición de la reivindicación 1, en donde el conjugado se proporciona en una cantidad suficiente para proporcionar un AUC terapéuticamente bioequivalente cuando se compara con hidrocodona no conjugada.

5. La composición de la reivindicación 1, en donde el conjugado se proporciona en una cantidad suficiente para proporcionar un AUC y un C_{max} terapéuticamente bioequivalentes cuando se compara con una cantidad molar de hidrocodona no conjugada equivalente.

6. La composición de la reivindicación 1, en donde el conjugado se proporciona en una cantidad suficiente para proporcionar un AUC terapéuticamente bioequivalente y un C_{max} inferior cuando se compara con una cantidad molar de hidrocodona no conjugada equivalente.