

|                                                   |                                            |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO          |                                            |
| RAD: 12-151316- -4                                | FECHA: 2014-01-24 11:09:50                 |
| DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES          | EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I |
| TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II | FOLIOS: 10                                 |
| ACT: 519 PRESENTACION                             |                                            |

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020  
Bogotá, D.C.,  
  
Abogado(a)/Señor(a)  
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

Asunto:      Radicación:      12-151316- -4  
                 Trámite:            11  
                 Evento:            378  
                 Actuación:           519  
                 Oficio:                    704  
                 Folios:                   10

|                                     |                   |            |   |                               |  |
|-------------------------------------|-------------------|------------|---|-------------------------------|--|
| Patente de Invención                | X                 |            |   | Patente de Modelo de Utilidad |  |
| Vía Nacional                        |                   |            |   |                               |  |
| Vía PCT (Fase Nacional)             | X                 | Capítulo I | X | Capítulo II                   |  |
| No. Solicitud Internacional         | PCT/EP2011/051644 |            |   |                               |  |
| Fecha de Presentación Internacional | 04/02/2011        |            |   |                               |  |

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

|                   |                               |                    |
|-------------------|-------------------------------|--------------------|
| Descripción:      | Radicado 12-151316-00000-0000 | 04/Septiembre/2012 |
| Reivindicaciones: | Radicado 12-151316-00000-0000 | 04/Septiembre/2012 |
| Dibujos:          | Radicado 12-151316-00000-0000 | 04/Septiembre/2012 |
| Prioridad:        | EP 10382023.9                 | 04/Febrero/2010    |

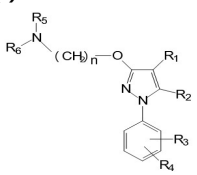
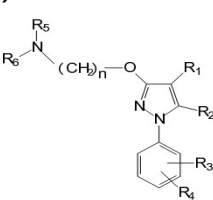
2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Fusión de solicitudes en trámite (Art 37 D 486)

Teniendo en cuenta que ante la Superintendencia se presentan las solicitudes 12-151307 y 12-151316 que comparten materia, debido a que, como se demuestra en la tabla, coinciden en los elementos característicos asociados al compuestos de fórmula (I), se sugiere al solicitante fusionar las solicitudes que se encuentran en trámite, debido a que las dos guardan el mismo concepto común inventivo.

Se recuerda además al señor solicitante que la solicitud fusionada se beneficiará de la fecha de presentación y de la fecha de prioridad que corresponda a la materia contenida en las solicitudes iniciales.

| 12-151307                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 12-151316                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rv.1 Ligando Sigma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Rv.1 Ligando Sigma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p>Rv.4 Ligando sigma de fórmula general (I)</p>  <p>Donde,<br/> R1=Hidrógeno, alquilo (...)<br/> R2=Hidrógeno, alquilo (...)<br/> R3=Hidrógeno, alquilo (...)<br/> R4=Hidrógeno, alquilo (...)<br/> R5=Hidrógeno, alquilo (...)<br/> R6=Hidrógeno, alquilo (...)</p> | <p>Rv. 1 Ligando Sigma de fórmula general (I)</p>  <p>Donde,<br/> R1=Hidrógeno, alquilo (...)<br/> R2=Hidrógeno, alquilo (...)<br/> R3=Hidrógeno, alquilo (...)<br/> R4=Hidrógeno, alquilo (...)<br/> R5=Hidrógeno, alquilo (...)<br/> R6=Hidrógeno, alquilo (...)</p> |
| Rv. 5 donde<br>R1= H, -COR8 y alquilo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Rv. 2 donde<br>R1= H, -COR8 y alquilo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Rv.6 donde R2 es hidrógeno o alquilo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Rv. 3 donde R2 es hidrógeno o alquilo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p>Rv.7 donde R3 y R4 forman un anillo naftilo condensados<br/> Rv. 8 donde R5 y R6 forman un grupo formolino<br/> Rv.9 Ligando sigma 4-(2-(5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolina</p>                                                                                                                                             | <p>Rv.6 donde R3 y R4 forman un anillo naftilo condensados<br/> Rv. 8 donde R5 y R6 forman un grupo formolino<br/> Rv 12. Ligando sigma 4-(2-(5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolina</p>                                                                                                                                             |

La fusión de materia aplica para la materia compartida entre las dos solicitudes y con el fin de realizar la fusión se sugiere restringir la materia.

#### 4. Reivindicaciones relativas a un segundo uso (Art. 21 D 486)

Las reivindicaciones 13 – 15, que se refieren a la combinación entre un ligando sigma y un opioide ya patentado no pueden ser objeto de nueva patente, por el simple hecho de atribuírsele un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial, de acuerdo con el Art 21. Debido a que este se había divulgado previamente en el documento D1 que enseña combinaciones que comprenden ligandos sigmas y morfina o sus derivados; dichas combinaciones son usadas en el tratamiento del dolor aumentando el efecto analgésico del opioide y reduciendo

la dependencia generada por éste (Resumen y Pág. 1, líneas 1 a 55).

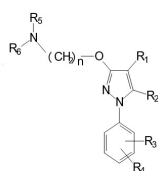
## 5. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Con relación a la presente solicitud se realizó el pago de las reivindicaciones adicionales y se estudiarán las reivindicaciones 1 a 15 de acuerdo al radicado 12-151316-00000-0000.

Título de la solicitud: “Ligandos sigmas para la potenciación del efecto analgésico de opioides y opiáceos en el dolor posoperatorio y la atenuación de la dependencia a los mismos”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de mejorar el manejo del dolor post quirúrgico.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una combinación entre un opioide y un ligando inhibidor sigma de fórmula (I):



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/4155, 45/06, 31/00; A61P 25/04.

## 6. De la solicitud de patente

### Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara porque la expresión “al menos” precediendo una característica no es limitativo, porque hace opcional a la característica y no precisa el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.

La reivindicación 1 no es clara porque si lo pretendido es un kit de partes, este se debe caracterizar haciendo referencia a la preparación farmacéutica indicando compuestos específicos en proporciones definidas.

Las reivindicaciones 1 y 13- 15 no son claras porque los usos no son patentables de acuerdo a la Decisión 486 del 2000, por lo anterior, se debe eliminar la expresión “para su uso” de la cláusula.

Las reivindicaciones 1 y 13-15 no son claras por que la inclusión de las expresiones “Combinación para su administración simultánea, separada, o secuencial” y “(...) en la prevención y tratamiento (...)” respectivamente, sugieren

un método de tratamiento, el cual no es objeto de patentabilidad. Por lo anterior, se deben eliminar dichas expresiones de las cláusulas.

Las reivindicaciones 1 y 13 -15 no son claras porque no es posible determinar el objeto a proteger, como quiera que se mencionan usos y los métodos de tratamiento, los cuales no son patentables.

Las reivindicaciones se encuentran encabezadas como combinación, la cual no corresponde a ninguna de las categorías de invenciones susceptibles de patentabilidad. Se aclara a la solicitante que únicamente son susceptibles de protección por patente los productos y procedimientos, y en la presente solicitud no se encuentra soporte descriptivo de la obtención de un producto tal como una composición o kit de partes.

Las reivindicaciones 1 y 13 a 15 no son claras porque definen al compuesto de fórmula (I) su función como antagonista, se sugiere que la definición del compuesto reivindicado se haga desde sus características técnicas esenciales.

Las reivindicaciones 1 y 13 a 15 no son claras porque definen a la combinación desde su uso en la prevención y/o tratamiento del dolor, el cual no es una característica técnica que defina a la invención. Se sugiere hacer la aclaración respectiva.

La reivindicación 1 no es concisa porque definen a R1, R2, R3, R4, R5 y R6 de forma general, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización de los sustituyentes que han sido probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados, de acuerdo a lo presentado en la tabla No 1.

Tabla No 1. Ejemplos sustituyentes probados.

| Sustituyentes     | Ejemplos probados                                                                                                                                                                    |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| R1                | Hidrógeno, metilo                                                                                                                                                                    |
| R2                | Hidrógeno, metilo                                                                                                                                                                    |
| R3                | Cloro, hidrógeno, metoxi,                                                                                                                                                            |
| R4                | Cloro, hidrógeno, metoxi,                                                                                                                                                            |
| R3/R4 fusionados  | Naftaleno                                                                                                                                                                            |
| R5 o R6           | Dietilamina, dietilbutan amina, metilbutan amina, etanamina, diisopropil etanamida, diisopropil propanamina,                                                                         |
| R5/ R6 fusionados | Morfolino, pirrolidino, piperidina, imidazol, imidazo[4,5-b]piridina, metilpiperazina, piperazina etilcarboxilato, piperazinetanona, isoquinolina, fenilpiperidina, pirrolidin amina |
| n                 | 2,3                                                                                                                                                                                  |

**Descripción (Art 28 D 486)**

La Descripción no es clara porque relaciona 12 figuras de las cuales sólo 4 fueron incluidas en la traducción al castellano durante la presentación en fase nacional, se solicita incluir las restantes.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

## 7. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 8 grupos inventivos.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

1° Clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina más morfina.

2° Clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina más tramadol.

3° Clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina más sufentanilo.

4° Clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina más remifentanilo.

5° Clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina más fentanilo.

6° Clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina más tapentadol.

7° Clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina más oxicodona.

8° Clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina más bupremorfina.

Se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

## 8. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, febrero 04 de 2010. Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Ítem | Documento | Título                                                                                                                          | Fecha de Publicación |
|------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1   | EP2116539 | "1-aryl-3-aminoalkoxy-pyrazoles as sigma ligands enhancing analgesic effects of opioids and attenuating the dependency thereof" | 11/Noviembre/2009    |

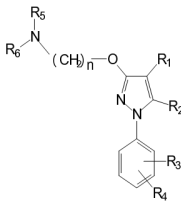
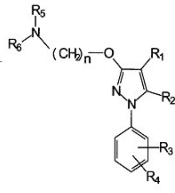
El documento D1<sup>(1)</sup> divulga la potenciación del efecto analgésico de los opioides y la reducción de su efecto adictivo, al combinarlos con ligandos sigmas (Resumen).

9. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

-La reivindicación 1 consiste en “la combinación para su administración simultánea, separada o secuencial que comprende al menos un ligando sigma de fórmula (I) (...)”.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| Características esenciales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | D1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Combinación de un ligando sigma de fórmula (I) y un opioide u opiáceo</p>  <p>Donde<br/>           R1= Hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido.<br/>           R2= Hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido<br/>           R3= Hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido<br/>           R4= Hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido<br/>           R5= Hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido<br/>           R6= Hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido</p> | <p>Combinación de un ligando sigma de fórmula (I) con un opioide.</p>  <p>(I)</p> <p>Donde<br/>           R1= Hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido.<br/>           R2= Hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido<br/>           R3= Hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido<br/>           R4= Hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido<br/>           R5= Hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido<br/>           R6= Hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido<br/>           (Pág. 9, reivindicación 1).</p> |

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 2 – 8 y 10 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

-La reivindicación 9 consiste en “Una combinación según la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula I se selecciona de 4-{2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-

1. <https://www.google.com/patents/EP2116539A1?cl=en&dq=EP2116539&hl=es-419&sa=X&ei=ijPhUtXFBPOqsQSI24HIDQ&ved=0CDYQ6AEwAA>

1*H*-pirazol-3-iloxi)-etil}morfolina (...)"

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| Características esenciales                                                                                                                                                     | D1                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Una combinación según la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula I se selecciona de 4-{2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloxi)-etil}morfolina | Combinación que comprende el Compuesto seleccionado de 4-{2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloxi)-etil}morfolina (Pág. 10, reivindicación 9) |

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la composición de la reivindicación 9 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

En consecuencia, la reivindicación 9 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

- La reivindicación 11 consiste en “una combinación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores comprendiendo la combinación clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1*H*-pirazol-3-iloxi] etil} morfolina”

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| Características esenciales                                                                                            | D1                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Combinación que comprende clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloxi] etil} morfolina | Combinación que comprende 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloxi] etil} morfolina (Pág. 11, reivindicación 11). |

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la composición de la reivindicación 11 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

En consecuencia, la reivindicación 11 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

- La reivindicación 12 consiste en “una combinación según la reivindicación 1, comprendiendo la combinación clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1*H*-pirazol-3-iloxi] etil} morfolina y (...)"

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| Características esenciales                                                                                                                                   | D1                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Combinación que comprende clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloxi] etil} morfolina y un opioide u opiáceo como la morfina | Combinación que comprende 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloxi] etil} morfolina y morfina (Pág. 11, reivindicación 11). |

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la composición de la reivindicación 12 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

En consecuencia, la reivindicación 12 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

-Las reivindicaciones 13-15 consisten en “un ligando sigma de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal, isómero, profármaco o sovalto farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la potenciación del efecto analgésico de un opioide u opiáceo y/o para la disminución de la dependencia inducida por el mismo, cuando se usa dicho opioide u opiáceo en la prevención y/o tratamiento del dolor desarrollado como consecuencia de la cirugía.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| Características esenciales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | D1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ligando sigma de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal, isómero, profármaco o sovalto farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la potenciación del efecto analgésico de un opioide u opiáceo y/o para la disminución de la dependencia inducida por el mismo, cuando se usa dicho opioide u opiáceo en la prevención y/o tratamiento del dolor desarrollado como consecuencia de la cirugía | Combinación de un ligando sigma o una sal, solvato, isómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo con un opioide; usada para potenciar el efecto analgésico del opioide y reducir la dependencia inducida por éste.<br>(Resumen, Pág. 1 líneas 1 a 55, Pág. 9, reivindicación 1 y Pág. 11, reivindicación 12) |

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la composición de las reivindicaciones 13-15 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

En consecuencia, las reivindicaciones 13-15 carecen de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

### 10. Conclusión

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

| Item | Documento | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|-----------|----------------------------|----------------------|
| D1   | EP2116539 | 1-15                       | Novedad              |

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



**JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ**  
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-01-28

Elaboró: German Antonio Clavijo Cohen  
Revisó: Jeny Paola Villate Becerra