

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 13-282303- -6	FECHA: 2014-12-03 09:13:40
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 7
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ

Asunto: Radicación: 13-282303- -6
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 14965
 Folios: 7

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/US2012/048641				
Fecha de Presentación Internacional	27/07/2012				

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 No. 13-282303-00000-0000	2/diciembre/2013
Reivindicaciones:	Radicado No. 13-282303-00000-0000	2/diciembre/2013
	Radicado No. 13-282303-00004-0000	16/mayo/2014
Prioridad:	US 61/512.658	28/julio/2011

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. Modificaciones aceptadas

Se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio (Radicado No. 13-282303-00004-0000) porque no se amplía el objeto de la solicitud.

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 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. En el presente caso, se tiene en cuenta la totalidad del nuevo capítulo reivindicatorio (Radicado No. 13-282303-00004-0000) para el examen de patentabilidad.

Título de la solicitud: “PROFÁRMACOS DE METILFENIDATO, PROCESOS DE ELABORACIÓN Y UTILIZACIÓN DE LOS MISMOS”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de formas solubles en agua y biodisponibles de metilfenidato que mantengan el beneficio farmacológico cuando se administra, en particular a través de la ruta oral.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una conjugación covalente de metilfenidato para proveer derivados que poseen biodisponibilidad mejorada y mayor solubilidad en agua.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K47/48.

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

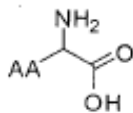
La reivindicación 1 carece de concisión debido a que abarca un ilimitado número de agentes en la composición reclamada, de igual forma, la solicitud carece de información que sustente que todas las modificaciones propuestas son igualmente una solución al problema técnico planteado, toda vez que los ejemplos y los resultados de ensayos de perfil farmacocinético oral, y solubilidad en agua (Tablas 1 a 5) presentados no pueden ser extrapolados a la totalidad de la materia reclamada debido a la marcada variabilidad estructural contenida en la misma. En consecuencia los datos de ensayo no sustentan el ilimitado alcance reivindicado.

La expresión “que comprende por lo menos un conjugado de metilfenidato” carece de claridad y concisión ya que abarca un número indefinido de conjugaciones y contempla cualquier agente con el cual sea posible la conjugación del derivado de metilfenidato, de igual manera el alcance de la reivindicación carece de sustento suficiente.

La reivindicación 1 utiliza términos que definen funciones químicas pero que no limitan el alcance de la solicitud tales como: arilo, arilo sustituido, arileno, carbociclo, cicloalquenilo, cicloalquilo, cicloalquinilo, heterociclo, heteroarilo, alquenilo, alquenilaminocarbonilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilamonio, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi, alquilsulfinito, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, alquinilaminocarbonilo, amina, amino, aminocarbonilo, amonio, arilo, arilo sustituido, arilalquenilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilalquinilo, arilamino, arilaminocarbonilo, arilamonio, arilazo, arilcarbonilo, arilcarbonilamino, arilcarboniloxi, arilcicloalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilsulfinito, arilsulfinitalquilo, arilsulfonilo, arilsulfonilamino, ariltio, ariltioalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, carboxilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilamino, cicloalquiloxi, cicloalquinilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquilo, heteroarilamino, heteroarilcarbonilo, heteroarilcarbonilamino, heteroariloxo, heteroariloxi, heteroarilsulfinito, heteroarilsulfonilo, heteroariltio, policicloalquenilo, policicloalquenilalquilo, policicloalquilo, policicloalquilalquilo, polietilenglicol. La solicitante no realiza ninguna restricción en relación con el tamaño de estos sustituyentes, por lo cual se

sugiere a la solicitante realizar una generalización racional con fundamento en la materia ejemplificada y ensayada.

La reivindicación 1 establece que G² es un derivado de aminoácido que tiene la estructura:



Si bien este radical se deriva de la generalidad establecida en la descripción para el sustituyente G, esta estructura no se encuentra definida de manera explícita en la descripción, de igual forma la solicitante establece un listado de radicales para el sustituyente AA, los cuales carecen de soporte descriptivo ya que la solicitud establece que AA=aminoácido o un dipéptido (Párr. [00228]).

La reivindicación 5 utiliza las expresiones: aminoácidos estándar, aminoácidos no estándar y aminoácidos sintéticos. Estas definiciones carecen de claridad y concisión ya que no limitan el alcance de la solicitud.

La reivindicación 9 carece de concisión y sustento descriptivo debido a que abarca cualquier sal aniónica, anfotérica, zwitteriónica o catiónica del derivado de metilfenidato, ya que no existe evidencia en la solicitud que demuestre la obtención de todos estos compuestos y la posesión de los mismos por parte de la solicitante, por lo cual la reivindicación se fundamenta en la probabilidad de obtenerlos y no se basa en un estudio experimental que demuestre la síntesis del ilimitado número de sólidos reclamados. De igual forma, la persona versada en la materia requeriría de un elevado número de estudios y ensayos para poder lograr los compuestos reclamados ya que la solicitud no divulga la mejor manera de obtenerlos ni tampoco demuestra la utilidad de estos para solucionar el problema técnico, toda vez que es conocido por la persona versada en la materia que no todas las sales proveen una mejor solubilidad o un mejor perfil farmacocinético a un producto farmacéutico, de hecho en muchos casos la formación de sales puede dar lugar a un perfil farmacocinético desfavorable o incluso a toxicidad.

Las reivindicaciones 12 a 18 caracterizan una composición mediante la definición de resultados a alcanzar como lo son el índice de liberación del metilfenidato, el perfil de pK, el potencial de abuso, el T_{max}, el incremento de solubilidad en agua y el perfil de concentración en plasma según la vía de administración. Una composición debe caracterizarse por sus elementos técnicos esenciales los cuales son el activo, los excipientes y la proporción de los mismos en la composición.

Descripción (Art 28 D 486)

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que el la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutarla debido a que los ejemplos de síntesis y ensayo están relacionados con un limitado grupo de agentes mientras que la solicitud abarca una ilimitada cantidad de materia para la cual la solicitante presume que de igual forma es una solución al problema planteado. De igual forma, los ejemplos presentados no permiten establecer que la solicitante haya obtenido la materia reclamada y que toda esta sea una solución al problema planteado.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 28 de julio de 2011, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US20070123468	“Produgs of active agents”	31/mayo/2007
D2	US20110021564	“Method of treating binge eating disorder and obesity resulting from binge eating behavior”	27/enero/2011

D1¹ enseña profármacos de agentes activos que contienen por lo menos una amina, donde dicho agente puede ser metilfenidato (resumen).

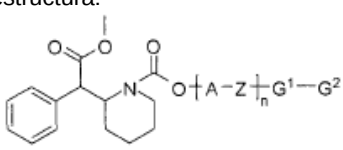
D2² divulga composiciones para tratar desórdenes alimenticios que incluye la administración de una composición que comprende un profármaco de metilfenidato (Resumen).

7 . Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

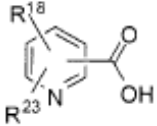
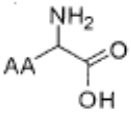
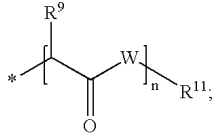
La reivindicación 1 consiste en una composición de profármaco que comprende por lo menos un conjugado de metilfenidato.

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

Características esenciales	D1	D2
Una composición de profármaco que comprende por lo menos un conjugado de metilfenidato donde el conjugado tiene la siguiente estructura: 	Profármacos de metilfenidato de fórmula: $\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \\ \text{X}-\text{C}-\text{O}-\text{Y}-\text{Z}-\text{R}^1 \\ \\ \text{R}^2 \end{array} \quad \text{(II)}$ En donde X es metilfenidato (Párrs. [0103] y [0106])	Enseña las ventajas del grupo amino del metilfenidato para la formación de profármacos mediante la formación de enlaces covalentes con aminoácidos, di o tripéptidos, o profármacos tipo carboxamida y carbamato por reacción con un ácido orgánico alifático o un aldehído alifático.
en donde A se selecciona independientemente para cada subunidad de repetición del grupo que consiste de CR⁵R⁶, arilo, arilo sustituido, arileno, carbociclo, cicloalquenoilo, cicloalquilo, cicloalquinilo, heterociclo y heteroarilo	CR² R³ (estructura)	(Párrs. [0054] y [0055]) La anterioridad enseña composiciones y métodos de tratamiento que incluyen profármacos de metilfenidato.
en donde R5 y R6 se seleccionan independientemente entre sí e independientemente para cada subunidad de repetición del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquenilaminocarbonilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilamonio, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, alquinilaminocarbonilo, amina, amino, aminocarbonilo, amonio, arilo, arilo sustituido, arilalquenilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilalquinilo, arilamino, arilaminocarbonilo, arilamonio, arilazo, arilcarbonilo, arilcarbonilamino, arilcarboniloxi, arilcicloalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilo, arilsulfonilamino, ariltio, ariltioalquilo, ciano, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, carboxilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilamino, cicloalquiloxi, cicloalquinilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heteroarilo, het-roarilalquenilo,	R² y R³ son independientemente hidrógeno, alquil, alcoxi, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil. (Párr. [0084])	

1http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20070531&CC=US&NR=2007123468A1&KC=A1

2http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20110127&CC=US&NR=2011021564A1&KC=A1

heteroarilalquilo, heteroarilamino, heteroarilcarbonilo, heteroarilcarbonilamino, heteroariloxo, heteroariloxi, heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, heteroariltio, hidroxi, nitro, oxo, policicloalquenilo, policicloalquenilalquilo, policicloalquilo, policicloalquilalquilo, polietilenglicol y tiol;		
en donde Z está ya sea <u>ausente</u> o se selecciona independientemente para cada subunidad de repetición del grupo que consiste de O, S, Se y NH; en donde n es 0-10;		
en donde G1 es un derivado de ácido carboxílico de piridina que tiene la siguiente estructura: 	Y es heteroaril sustituido con $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, F, Cl, Br, I, $-\text{R}^4$, $-\text{O}-$, $-\text{OR}^4$, $-\text{SR}^4$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$, $-\text{OS}(\text{O}_2)\text{O}-$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^4$, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}-)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{O}-)$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{NR}^6)\text{NR}^5\text{R}^4$ or $-\text{C}(\text{NR}^6)\text{NR}^5\text{R}^4$; (Párr. [0112])	
en donde G2 es un derivado de aminoácido que tiene la siguiente estructura:  En donde R^{18}, R^{23} y AA son seleccionados independientemente entre sí de hidrógeno, alquenilo, alquenilaminocarbonilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilamino, alquilcarbonilo, alquilsulfinilo, alquilaminocarbonilo, alquilamonio, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, alquinilaminocarbonilo, amina, amino, aminocarbonilo, amonio, arilo, arilo sustituido, arilalquenilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilalquinilo, arilamino, arilaminocarbonilo, arilamonio, arilazo, arilcarbonilo, arilcarbonilamino, arilcarboniloxi, arilcicloalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilsulfinilo, arilsulfonilalquilo, arilsulfonilo, arilsulfonilamino, ariltio, ariltioalquilo, ciano, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, carboxilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilamino, cicloalquiloxi, cicloalquinilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquilo, heteroarilamino, heteroarilcarbonilo, heteroarilcarbonilamino, heteroariloxo, heteroariloxi, heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, heteroariltio, hidroxi, nitro, oxo, policicloalquenilo, policicloalquenilalquilo, policicloalquilo, policicloalquilalquilo, polietilenglicol o tiol;	Z es $-\text{N}(\text{R}^8)-$ Donde R^8 es  (Párr. [0113])	

El documento D1 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque D1 enseña profármacos de metilfenidato, métodos para producirlos y composiciones que los contienen.

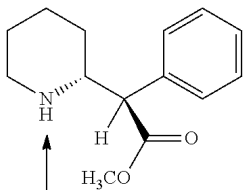
La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los profarmacos de D1 consiste en que la solicitante selecciona como sustituyente G1 un derivado de ácido carboxílico de piridina.

Estas diferencias no parecen conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja los compuestos reivindicados debido a que el arte previo enseña que los agentes activos que

poseen por lo menos un grupo amino, fenol, ácido carboxílico o tior, pueden ser funcionalizados para formar un profármaco, el cual incluye un grupo espaciador y un resto escindible. Los resultados de ensayo presentados por la solicitante no evidencian alguna ventaja ya que el documento D1 enseña que la formación de profármacos de los agentes activos potencialmente incrementa la biodisponibilidad y provee propiedades fisicoquímicas superiores, al igual que resistencia al abuso por parte de los pacientes (Párrs. [0005] y [0006]).

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de profármacos de metilfenidato alternativos a los divulgados en D1.

Por su parte, el documento D2 ya divulgaba el sitio químicamente accesible al cual los grupos lábiles pueden ser adicionados para crear los profármacos de metilfenidato :



El documento D2 igualmente enseña que los profármacos de metilfenidato tipo aminoácido pueden ser preparados mediante los mismos métodos generales como descritos en US 7.105.486 para la preparación de profármacos de amina de la anfetamina. Los profármacos de aminoácidos de metilfenidato pueden comprender enlaces covalentes a un único aminoácido con el nitrógeno de la piperidina o la unión de un di o tri péptido a esta posición. También es una síntesis orgánica rutinaria el preparar profármacos de metilfenidato tipo carboxamida y carbamato mediante la reacción del metilfenidato con aldehídos alifáticos o un ácido orgánico alifático.

La anterioridad D2 también indica que el metilfenidato contiene una amina secundaria la cual puede reaccionar para formar profármacos mediante la formación de un enlace covalente. Los profármacos de compuestos que contienen un grupo amino se discuten en US 2007/0123468.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, motivada por las enseñanzas del documento D2 establecería profármacos alternativos a los discutidos D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 1 y en las reivindicaciones dependientes 2 – 19 es obvia y no tiene nivel inventivo.

8. Conclusión

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

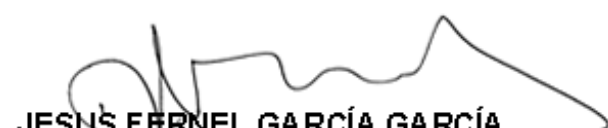
Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20070123468	1 – 19	Nivel inventivo
D2	US20110021564	1 – 19	Nivel inventivo

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.



JESÚS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-12-09

Elaboró: Emilse Cano Urrego

Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza