

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **11368**

Ref. Expediente N° NC2017/0005203

Señor(a)
KEMPHARM INC.
notificaciones@clarkemodet.com.co

Asunto: **PATENTE DE INVENCION - PCT**

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2015/063351				
Fecha de Presentación Internacional	2 de diciembre de 2015				

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	NC2017/0005203	25 de mayo de 2017
-------------	----------------	--------------------

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11368

Ref. Expediente N° NC2017/0005203

Reivindicaciones:	NC2017/0005203	25 de mayo de 2017
	NC2017/0005203	2 de junio de 2017
	NC2017/0005203	8 de agosto de 2017
Dibujos:	NC2017/0005203	25 de mayo de 2017
Prioridad:	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/086,326 Fecha: 2 de diciembre de 2014	

2. Análisis de la Prioridad

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

3. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones presentadas comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486

4. 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 la 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

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11368

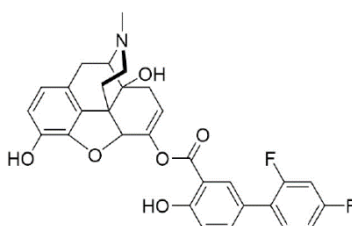
Ref. Expediente N° NC2017/0005203

las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 11 del capítulo reivindicatorio (Radicado N°. NC2017/0005203 del 8 de agosto de 2017).

Título de la solicitud: “ACIDO BENZOICO, DERIVADOS DE ACIDO BENZOICO Y CONJUGADOS DE ACIDO CARBOXILICO DE HETEROARILLO DE OXIMORFONA, PROFARMACOS, METODOS DE FABRICACION Y USO DE LOS MISMOS” (modificado Radicado N°. NC2017/0005203 del 25 de mayo de 2017).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de reducir el potencial de abuso de compuestos tipo morfina tales como oximorfona; es decir, existe la necesidad de manejar el dolor a través de un producto opiode resistente al abuso o disuasorio del abuso que continúe ofreciendo alivio al dolor para el dolor moderado a moderadamente severo (Radicado N°. NC2017/0005203 del 25 de mayo de 2017. Párrafos [0005 y 0006]).

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de oxiformona conjugado covalentemente con diflunisal y composiciones que lo contienen (Radicado N°. NC2017/0005203 del 25 de mayo de 2017. Párrafo [0007]).



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K47/48; C07D221/28.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11368

Ref. Expediente N° NC2017/0005203

5. De la solicitud de patente

Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque los términos: “ácido benzoico” y “profármacos” junto con las expresiones: “derivados de ácido benzoico” y “conjugados de ácido carboxílico de heteroarilo”, hacen alusión a una indeterminada cantidad de compuestos que cumplan con esa función pero que no se encuentran sustentados en la descripción; por otro lado, el título hace referencia al uso de los compuestos lo cual no está permitido; la presente solicitud se refiere al compuesto de oximorfona covalentemente unido a diflunisal, por lo cual se sugiere a la solicitante hacer la corrección necesaria.

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

Las reivindicaciones 2 y 7 carecen de claridad y concisión, ya que poseen las expresiones: “comprende al menos un conjugado”, “en donde al menos un conjugado” y “al menos un conjugado”, al incluir la expresión “al menos” la solicitante incluye también cualquier otro conjugado diferente al compuesto de la reivindicación 1, esto abarca una ilimitada cantidad de materia que involucra incluso conjugados que no han sido divulgados en la descripción. Adicionalmente, estas reivindicaciones se encuentran soportadas, pero no están sustentadas en la descripción porque los conjugados adicionales, para ser combinados con el conjugado oximorfona-diflunisal no se encuentran relacionados en ninguna composición en la descripción.

La expresión “forma de dosificación” de la reivindicación 3 genera confusión por lo cual se sugiere modificarla por “forma farmacéutica”.

Las expresiones: “una suspensión espesa”, “tira delgada” y “película oral fina” utilizadas en las reivindicaciones 3, 8 y 9 son ambiguas ya que no se puede establecer cuándo una composición es espesa o no, cuando una tira es delgada o no, o cuando

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11368

Ref. Expediente N° NC2017/0005203

una película oral fina es fina o no. De igual forma la expresión “gel blando” de las reivindicaciones 3, 8 y 9 es ambigua.

La expresión “dosis unitaria” de la reivindicación 7 genera confusión por lo cual se sugiere modificarla por “forma farmacéutica”.

Se requiere a la solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

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: diciembre 2 de 2014, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2008318905	“PRODRUGS AND METHODS OF MAKING AND USING THE SAME”	25/Diciembre/2008
D2	WO2013/063204	“BENZOIC ACID, BENZOIC ACID DERIVATIVES AND HETEROARYL CARBOXYLIC ACID CONJUGATES OF HYDROMORPHONE, PRODRUGS, METHODS OF MAKING AND USE THEREOF”	02/Mayo/2013

El documento D¹ profármacos de opioides entre los que se encuentra la oximorfona con el objetivo de. disminuir el potencial de abuso, aumentar el tiempo de vida en

1

<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2008318905A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20081225&DB=&locale=#>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11368

Ref. Expediente N° NC2017/0005203

estantería, incrementar su vida media, mayor estabilidad y mejorar las formulaciones (Párr. [0019, 0054, 0055, 0211 - 0212]; Reiv. 1).

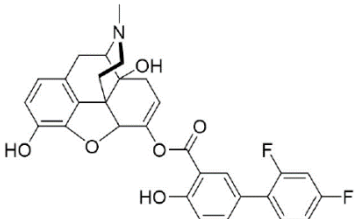
El documento D2² divulga profármacos de derivados de ácido benzoico conjugados con hidromorfona los cuales tienen la propiedad de disminuir el potencial de abuso o sobredosis (Párrafo [010]).

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un compuesto que tiene la siguiente estructura ...”* (Radicado N°. NC2017/0005203 del 8 de agosto de 2017).

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

Características esenciales	D1	D3
Un compuesto que tiene la siguiente estructura: 	Compuesto N-fosfonooximetil oximorfona	Compuesto conjugado de hidromorfona e hidroxibenzoatos (Párr. [010, 011])

2

https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2013063204A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20130502&DB=&locale=en_EP#

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11368

Ref. Expediente N° NC2017/0005203

o una sal de dicho compuesto, en donde el compuesto es un conjugado 5 oximorfona-diflunisal.	(Párr. [0211 - 0212]) O una sal de dicho compuesto (Reiv. 3)	Diflunisal como hidroxibenzoato (Párr. [0101, 0183]; Reiv. 7)
---	--	---

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga profármacos de opioides entre los que se encuentra la oximorfona con el objetivo de disminuir el potencial de abuso, aumentar el tiempo de vida en estantería, incrementar su vida media, mayor estabilidad y mejorar las formulaciones (Párr. [0019, 0054, 0055, 0211 - 0212]; Reiv. 1). Igualmente, describe que también se pueden realizar modificaciones en la estructura farmacofórica del opioide en las posiciones de los carbonos 3, 6 y 14 (Párr. [0062]), lo cual ya es conocido en el estado de la técnica³. Adicionalmente, el documento D1 divulga formas farmacéuticas tales como soluciones, emulsiones, lociones, suspensiones, cápsulas, tabletas, polvos, elixires, supositorios, geles (Párr. [0070, 0143, 0146, 0147, 0149]). Finalmente, esta anterioridad enseña excipientes para las formas farmacéuticas entre los que se encuentran diluyentes, lubricantes, edulcorantes, saborizantes (Párr. [0146, 0147]).

3 Szabolcs Béni, Gergo Tóth, Béla Noszál, Sándor Hosztafi. Preparation of benzoate esters of morphine and its derivatives. Monatsh Chem, 2012, 143, 1431-1440. Fig. 1 - 4.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11368

Ref. Expediente N° NC2017/0005203

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado de D1 consiste en que la presente solicitud establece que el conjugado se encuentra conformado específicamente por oximorfona y diflunisal.

El efecto que logra el seleccionar el diflunisal consiste en proveer compuestos que permiten disminuir el abuso de la oximorfona.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el los conjugados conocidos en D1 para conseguir profármacos que permiten disminuir el abuso de la oximorfona?

Sin embargo, la utilización de diflunisal en la elaboración de conjugados con agonistas opiáceos para disminuir el abuso de este tipo de sustancias, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a profármacos de derivados de ácido benzoico entre los que se encuentra el diflunisal conjugados con hidromorfona los cuales requieren ser metabolizados o disgregados enzimáticamente para liberar la hidromorfona activa y producir el efecto terapéutico (Párr. [010, 0101, 0183]; Reiv. 7; Fig. 1 y 8). Es de resaltar que la oximorfona comparte una amplia similitud estructural con la hidromorfona, ya que ambos son productos semisintéticos derivados de alcaloides de opio, siendo la única diferencia el alcohol terciario que se encuentra en el carbono 14 de la estructura de la oximorfona y el cual no está presente en la hidromorfona y es reemplazado por un hidrogeno. Igualmente, el documento D2 enseña el proceso de síntesis de este conjugado el cual comparte las mismas etapas y condiciones divulgadas en la presente solicitud para elaborar el compuesto reclamado (Párr. [0151]).

Se resalta que en la descripción se observa que el compuesto reclamado posee un perfil de pK favorable luego de la administración oral o nasal en comparación con la

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11368

Ref. Expediente N° NC2017/0005203

oximorfona no conjugada que poseen un AUC similar pero una Cmax significativamente menor para el conjugado, lo cual conlleva a una potencial disminución en el abuso de oximorfona.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia encontraría motivación suficiente para utilizar diflunisal como agente de conjugación con un agente opioide como lo enseña el documento D2 en reemplazo de los agentes divulgados en D1 para obtener conjugados alternativos y llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 2, 3, 8 y 9 son afectados por los documentos D1 y D2 los cuales enseñan composiciones que comprenden los conjugados encontrándose formas farmacéuticas tales como soluciones, emulsiones, lociones, suspensiones, cápsulas, tabletas, polvos, elixires, supositorios, geles y soluciones orales finas (D1: Párr. [0070, 0143, 0146, 0147, 0149]) (D2: Párr. [0123-0129]).

Las reivindicaciones 4, 5 y 6 son afectadas por los documentos D1 y D2 los cuales divulgan que el conjugado puede ser una sal farmacéuticamente aceptable aniónica o catiónica (D1: Reiv. 3) (D2: Párr. [038, 095, 0192]) entre los cuales se encuentran acetato, L-aspartato, besilato, bicarbonato, carbonato, D-camsilato, L-camsilato, citrato, edisilato, formiato, fumarato, gluconato, hidrobromuro/bromuro, hidrocloreuro/cloruro, D-lactato, L-lactato, D,L-Lactato, D,L-malato, L-malato, mesilato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, bisulfato, D-tartrato, L-tartrato, D,L-tartrato, meso-tartrato, benzoato, gluceptato, D-glucuronato, hibenzato, isetionato, malonato, metilsulfato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, estearato, tosilato, tiocianato, acefilinato, aceturato, aminosalicilato, ascorbato, borato, butirato, canforato, camforocarbonato, decanoato, hexanoato, colato, cipionato, dicloroacetato, edentato, etil sulfato, furato, fusidato, galactarato, galacturonato, galato, gentisato, glutamato, glutarato, glicerofosfato, heptanoato, hidroxibenzoato, hipurato, fenilpropionato,

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11368

Ref. Expediente N° NC2017/0005203

yoduro, xinafoato, lactobionato, laurato, maleato, mandelato, metanosulfonato, miristato, napadisilato, oleato, oxalato, palmitato, picrato, pivalato, propionato, pirofosfato, salicilato, salicilsulfato, sulfosalicilato, tannato, tereftalato, tiosalicilato, tribrofenato, valerato, valproato, adipato, 4-acetamidobenzoato, camsilato, octanoato, estolato, esilato, glicolato, tiocianato, undecilenato, sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc, aluminio, litio, colinato, lisinio, amonio, trometamina o mezclas de estos (D2: Párr. [096, 0192]).

La reivindicación 7 es afectada por el documento D2 el cual revela dosis de conjugado que se encuentran entre 1 mg a 200 mg basado en el contenido de opioide (Párr. [0201]).

La reivindicación 10 es afectada por los documentos D1 y D2 los cuales divulgan excipientes de las formas farmacéuticas tales como aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, colorantes y rellenos (D1: Párr. [0146, 0147]) (D2: Párr. [0130]).

La reivindicación 11 es afectada por el documento D2 el cual revela aglutinantes tales como hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, povidona, copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, esmalte farmacéutico, gomas o derivados de leche (Párr. [0131]).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 11 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Las reivindicaciones 1 – 11 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11368

Ref. Expediente N° NC2017/0005203

8. Conclusión

Las reivindicaciones 1 - 11 son afectadas por Nivel Inventivo de acuerdo a lo mostrado en el numeral 7 de este Oficio.

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2008318905	1 - 6, 8 - 10	Nivel Inventivo
D2	WO2013/063204	1 - 11	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 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.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, 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 deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

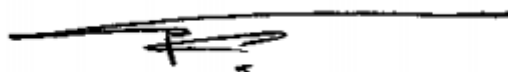
Oficio N° **11368**

Ref. Expediente N° NC2017/0005203

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



**JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES**

Elaborado: LEONARDO FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ
Revisado: LEONARDO FERNANDEZ RODRIGUEZ