

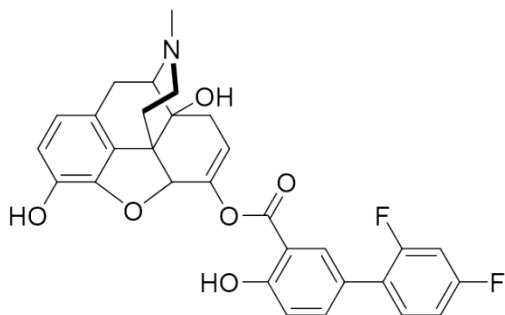
P-13482

Nuevo capítulo reivindicatorio

Diciembre 19, 2018

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente estructura:



, o una sal de dicho compuesto, en donde el compuesto es un conjugado oximorfona-diflunisal.

2. Una composición caracterizada porque comprende el compuesto de la reivindicación 1, una sal del mismo, o una combinación del mismo.

3. La composición de la reivindicación 2, en donde la sal del compuesto es una forma de sal aniónica farmacéuticamente aceptable, forma de sal catiónica del mismo, o una mezcla salina del mismo.

4. La composición de la reivindicación 3, en donde la forma de sal aniónica es seleccionada del grupo que consiste de un 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, hibenzoato, 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, 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 y undecilenato o una mezcla de los mismos.

5. La composición de la reivindicación 3, en donde la forma de sal catiónica es seleccionada del grupo que consiste de sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc, aluminio, litio, colinato, lisinio, amonio, trometamina, o derivados de los mismos.

6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde la composición se formula para administración oral, como supositorio, en polvo para inyección, intravenosa, intranasal o intratecal.

7. La composición de la reivindicación 6, en donde la composición formulada para administración oral está en una forma farmacéutica seleccionada del grupo que consiste en una forma sólida, una tableta, una cápsula, un comprimido, un gel blando, un supositorio, una píldora, una pastilla, un polvo oral, una solución, una película oral, una tira delgada, una suspensión espesa, una emulsión, un elixir, y una suspensión.

8. La composición de la reivindicación 7, en donde la composición comprende adicionalmente uno o más excipientes, en donde los excipientes se seleccionan del grupo que consiste de antiadherentes, aglutinantes, revestimientos, desintegrantes, rellenos, sabores, colorantes, colores, deslizantes, lubricantes, conservantes, sorbentes, edulcorantes, derivados de los mismos, y combinaciones de los mismos.

9. La composición de la reivindicación 8, en donde el aglutinante es seleccionado del grupo que consiste de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, povidona, copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, esmalte farmacéutico, gomas y derivados de leche.

10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 9, en donde el compuesto está presente en una cantidad por forma farmacéutica de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg por dosis unitaria, en donde la cantidad por forma farmacéutica se basa en el contenido de oximorfona.

P-13482

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2017/0005203**
Solicitud de patente a nombre de **KEMPHARM INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad **KEMPHARM INC.**, domiciliada en Coralville, Iowa, Estados Unidos de América, respectivamente, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **11368** notificado por comunicación electrónica el 24 de septiembre de 2018 y relacionado con concepto técnico de fondo, me permito manifestar:

1. Título

En primer lugar, tomando en consideración lo expuesto por el examinador en el oficio arriba mencionado con relación al título de la presente solicitud, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar el siguiente nuevo título:

«CONJUGADO OXIMORFONA-DIFLUNISAL, COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA FABRICARLO»

De esta manera, el nuevo título es lo suficientemente claro, breve y descriptivo para referirse a la solicitud en estudio.

2. Modificaciones al capítulo reivindicatorio

Por otro lado, con fundamento en la facultad que confiere el Artículo 34 de la Decisión 486/00 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, me permito presentar junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 10 reivindicaciones y reemplaza completamente al anteriormente presentado, el cual comprende las siguientes modificaciones:

-
- 2.1. La redacción de las reivindicaciones 2 a 7 anteriormente presentadas fue modificada para eliminar el término "al menos".
 - 2.2. Las expresiones "forma de dosificación" y "dosis unitaria" se han relacionado con "forma farmacéutica" en las reivindicaciones correspondientes para mayor claridad.
 - 2.3. La materia de las reivindicaciones 3 y 8 anteriormente presentadas se combinó formando la nueva reivindicación 7.
 - 2.4. La materia de la reivindicación 7 anteriormente presentada ahora hace parte de la nueva reivindicación 10.

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 planteadas por el examinador en su concepto técnico.

3. **Pago de tasas**

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito comentar que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con menos cláusulas que el anteriormente presentado.

Por otra parte, me permito adjuntar recibo por concepto de pago de tasa para un nuevo examen de patentabilidad sobre el nuevo pliego reivindicatorio, según lo estipulado en la Resolución No. 3719 de 2016.

4. **Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio**

Ahora bien, con relación a la claridad y concisión de las reivindicaciones, me permito manifestar que mediante el nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones a este respecto, ya que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención reclamada, cuentan con pleno soporte en la descripción de la solicitud en estudio, y siguen las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico. En particular, frente a cada objeción, me permito señalar lo siguiente:

4.1. *"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.”

En respuesta a lo anterior, me permito indicar que, tal y como se expuso en el numeral 2.1 del presente memorial, la redacción de las reivindicaciones 2 a 7 anteriormente presentadas fue modificada para eliminar el término “al menos”. De esta manera, la objeción a este respecto se ve superada.

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

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

En cuanto a los anteriores señalamientos, me permito indicar que, tal y como se expuso en el numeral 2.2 del presente memorial, las expresiones “forma de dosificación” y “dosis unitaria” se han relacionado con “forma farmacéutica” en las reivindicaciones correspondientes para mayor claridad. Por tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

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

En relación con lo anterior, amablemente me permito destacar que los términos “una suspensión espesa”, “tira delgada”, “película oral fina” y “gel blando” no son ambiguos ni confusos dado que una persona normalmente versada en la materia reconocería fácilmente su alcance y significado a la luz de sus conocimientos generales. Por tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

En consecuencia, me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial, que incluye 10 reivindicaciones, cumple a cabalidad con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486/00.

5. Nivel inventivo

Por otro lado, el examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 6 y 8 a 10 anteriormente presentadas en vista de las enseñanzas descritas en el documento US2008318905 (D1); y de las reivindicaciones

1 a 11 anteriormente presentadas a la luz de la divulgación del documento WO2013/063204 (D2).

A este respecto, me permito indicar que el Artículo 18 de la Decisión 486/00 establece que: *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo no es una comparación del estado del arte y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo debe demostrar la obviedad de la invención analizada, estableciendo que para una persona normalmente versada en la materia dicha invención habría sido evidente a la luz de lo divulgado por el arte previo en el momento de su desarrollo.

Considerando esta definición, me permito exponer los siguientes argumentos técnicos que demuestran el nivel inventivo de la invención definida en las nuevas reivindicaciones 1 a 10.

Los documentos D1 y D2 no ofrecen ninguna enseñanza u orientación que proporcione a una persona normalmente versada en la materia alguna expectativa razonable de éxito en derivar y llegar a la invención reivindicada. Las químicas del compuesto de la presente solicitud y la de D1 y D2 son claramente diferentes y únicas y dan como resultado diferentes entidades químicas que tienen diferentes estructuras, propiedades y resultados que no son predictivos entre sí y no se pueden comparar de manera significativa.

El examinador afirma que D1 es el estado de la técnica más cercano. La principal diferencia entre el compuesto de la presente invención y el de D1 radica en que comprende una estructura química diferente y específica. Específicamente, la presente solicitud está dirigida a un nuevo compuesto de 6-diflunisal oximorfona. D1, por otro lado, es una amplia divulgación que parece estar dirigida a profármacos que comprenden una porción de fármaco primaria que contiene amina y una porción de profármaco de ácido fosfónico (como ácido metoxifosfónico o ácido etoxifosfónico), no el compuesto inventivo de 6-diflunisal oximorfona reclamado.

D2 parece estar dirigido a hidromorfona conjugada con ácido benzoico o aspirina en la posición C-3 o C-6, no el compuesto inventivo de oximorfona reclamado. Los conjugados de oximorfona son químicamente, estructuralmente y farmacológicamente distintos y diferentes de la hidromorfona que D2 describe. Además, no es obvio para un experto en la materia que se base en la técnica citada por el examinador sola o en

combinación qué propiedades estarán presentes o resultarán cuando se alteren los tipos de enlaces covalentes para la oximorfona conjugada o la hidromorfona conjugada.

A partir de D1, el problema técnico objetivo a resolver puede considerarse como proporcionar compuestos profármacos de ácido fosfónico. A partir de D2, el problema técnico objetivo a resolver puede considerarse como proporcionar hidromorfona sustituida con ácido arilcarboxílico. El compuesto de la presente tecnología como se reivindica actualmente, por ejemplo, no muestra actividad analgésica, sino que está diseñado para liberar la oximorfona activa, que luego es responsable de la eficacia al unirse a los mismos receptores opioides en el cerebro como lo haría cuando se administra en su forma no conjugada (véase, por ejemplo, el párrafo [0097] de la descripción de la presente solicitud).

Los beneficios y las nuevas propiedades impartidas por la formación de compuestos de la presente tecnología frente al profármaco de ácido fosfónico de D1 y/o la hidromorfona sustituida con ácido arilcarboxílico de D2 no se pueden comparar de manera significativa. Como resultado, no resulta obvio para un experto en la técnica reemplazar el difunisal con un ácido fosfónico, ya que D1 simplemente revela que se puede realizar una modificación en la estructura del farmacóforo del opioide en las posiciones de los carbonos 3, 6 y 14 con un resto de ácido fosfónico y no proporciona ningún incentivo para que un experto en la materia pueda conjugar posteriormente el difunisal con la oximorfona.

Tampoco sería obvio para una persona normalmente versada en la materia reemplazar la hidromorfona (o generalmente derivados de dihidromorfinona, véase D2 Figura 22) con oximorfona (un derivado de dihidromorfinona con un grupo 14-hidroxi) ya que alguien experto en la técnica no esperaría o predeciría razonablemente que los ésteres de enol de la oximorfona sobrevivieran al metabolismo de primer paso, cruzaran la barrera hematoencefálica y mostraran una potencia modulada y un perfil de efectos secundarios modificado al unirse de manera diferente a los diversos receptores opioides en el cerebro.

En consecuencia, me permito señalar que los documentos D1 y D2 no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud y la objeción a este respecto se ve superada, toda vez que no existe motivación alguna para que una persona del oficio normalmente versada en la materia derive de manera obvia la presente invención a partir de dichas anterioridades, demostrándose así que las reivindicaciones 1 a 10 del nuevo capítulo reivindicatorio cumplen con el requisito de nivel inventivo según los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486/00.

6. **Conclusiones**

Finalmente, a la luz de las modificaciones al capítulo reivindicatorio y los argumentos presentados, es posible concluir lo siguiente:

6.1. La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada por la descripción, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486/00.

6.2. La presente solicitud es patentable sobre los documentos D1 y D2, de acuerdo con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486/00.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

7. **Anexos**

7.1. Nuevo capítulo reivindicatorio que comprende 10 reivindicaciones.

7.2. Comprobante de pago de tasa para nuevo examen de patentabilidad.

Señor Director,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

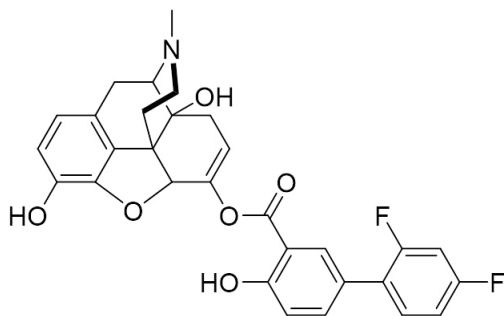
P-13482

Nuevo capítulo reivindicatorio

Diciembre 19, 2018

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente estructura:



, o una sal de dicho compuesto, en donde el compuesto es un conjugado oximorfona-diflunisal.

2. Una composición caracterizada porque comprende el compuesto de la reivindicación 1, una sal del mismo, o una combinación del mismo.

3. La composición de la reivindicación 2, en donde la sal del compuesto es una forma de sal aniónica farmacéuticamente aceptable, forma de sal catiónica del mismo, o una mezcla salina del mismo.

4. La composición de la reivindicación 3, en donde la forma de sal aniónica es seleccionada del grupo que consiste de un 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, hibenazato, 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, 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 y undecilenato o una mezcla de los mismos.

-
5. La composición de la reivindicación 3, en donde la forma de sal catiónica es seleccionada del grupo que consiste de sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc, aluminio, litio, colinato, lisinio, amonio, trometamina, o derivados de los mismos.
6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde la composición se formula para administración oral, como supositorio, en polvo para inyección, intravenosa, intranasal o intratecal.
7. La composición de la reivindicación 6, en donde la composición formulada para administración oral está en una forma farmacéutica seleccionada del grupo que consiste en una forma sólida, una tableta, una cápsula, un comprimido, un gel blando, un supositorio, una píldora, una pastilla, un polvo oral, una solución, una película oral, una tira delgada, una suspensión espesa, una emulsión, un elixir, y una suspensión.
8. La composición de la reivindicación 7, en donde la composición comprende adicionalmente uno o más excipientes, en donde los excipientes se seleccionan del grupo que consiste de antiadherentes, aglutinantes, revestimientos, desintegrantes, rellenos, sabores, colorantes, colores, deslizantes, lubricantes, conservantes, sorbentes, edulcorantes, derivados de los mismos, y combinaciones de los mismos.
9. La composición de la reivindicación 8, en donde el aglutinante es seleccionado del grupo que consiste de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, povidona, copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, esmalte farmacéutico, gomas y derivados de leche.
10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 9, en donde el compuesto está presente en una cantidad por forma farmacéutica de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg por dosis unitaria, en donde la cantidad por forma farmacéutica se basa en el contenido de oximorfona.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2017/0005203

Recibo: 18-97007

Fecha: 20/12/2018

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 244678

CUS: 397317660

Patente PCT

ACIDO BENZOICO, DERIVADOS DE ACIDO BENZOICO Y CONJUGADOS DE ACIDO CARBOXILICO DE HETEROARILLO DE OXIMORFONA, PROFARMACOS, METODOS DE FABRICACION Y USO DE LOS MISMOS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,053,500	\$ 1,053,500
TOTAL					\$ 1,053,500