

P-2017/13475

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2017/0005201**

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 Florida, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **10046** notificado por fijación en lista el 17 de agosto de 2018, relacionado con concepto técnico de fondo, me permito manifestar:

1. Título

Respecto al requerimiento del señor examinador solicitando una modificación al título de la presente solicitud, se solicita amablemente que dicho título sea reemplazado por: “CONJUGADO OXICODONA-IBUPROFENO”.

2. Modificaciones a las reivindicaciones

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 nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 9 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. Específicamente se realizaron las siguientes modificaciones:

2.1 Se modificó la reivindicación 2 para aclarar que la composición comprende el compuesto referido.

2.2 Se modificó la antigua reivindicación 4 (nueva reivindicación 6) a “*forma farmacéutica*” y se ha eliminado el término “*blando*”.

2.3 Se reemplazó la expresión “*suspensión espesa*” por “*lechada*” teniendo en cuenta un error de traducción para dicha expresión.

2.4 Se adicionó la nueva reivindicación 9 definiendo la sal farmacéuticamente aceptable.

2.5 Se eliminó la antigua reivindicación 7.

3. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el señor examinador en su concepto técnico.

3.1 Respecto a la afirmación del señor examinador que *“La reivindicación 2 carece de claridad y concisión, ya que incluye la expresión ‘en donde el conjugado comprende el compuesto de la reivindicación 1’”*, como se indicó previamente, dicha reivindicación ha sido modificada con el fin de aclarar que la reivindicación comprende el compuesto referido.

3.2 En cuanto a lo indicado por el señor examinador respecto a que *“La expresión ‘forma de dosificación’ de la reivindicación 4 genera confusión”*, como se ha indicado previamente, la reivindicación 4 se ha modificado a *“forma farmacéutica”* y se ha eliminado el término *“blando”*.

3.3 Respecto a la objeción *“La expresión ‘una suspensión espesa’ utilizada en las reivindicaciones 4 y 6 es ambigua ya que no se puede establecer cuándo una composición es espesa o no”*, el solicitante se permite informar que se ha revisado la memoria descriptiva y se ha encontrado un error en la traducción del término *“slurry”*, por lo cual, ha sido reemplazado por *“lechada”* con el fin de dar claridad a la presente invención.

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 de claridad y nivel inventivo realizado por el señor examinador en su concepto técnico.

En consecuencia, nos permitimos informar que las nuevas reivindicaciones 1 a 9 se ajustan a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486.

4. Pago de tasas

En cuanto al número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número de cláusulas que el originalmente presentado y en esencia es el mismo objeto, pero más limitado.

Por otra parte, me permito adjuntar recibo por concepto de pago de tasa de examen de patentabilidad, según lo establecido en la Resolución No. 3719 del 2016.

5. Unidad de Invención

Con respecto a lo indicado por el señor examinador, que la solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 2 grupos inventivos, la solicitante desea manifestar respetuosamente que la reivindicación 2 ha sido modificada para describir que

la composición comprende el conjugado de la reivindicación 1. Por lo tanto, las reivindicaciones pendientes se dirigen al Grupo inventivo 1. Por tanto, se solicita amablemente sea retirada dicha objeción.

En relación con la materia excluida del nuevo capítulo reivindicatorio, nos permitimos manifestar que la solicitante se reserva el derecho de presentar una o más divisionales durante el trámite.

6. Nivel Inventivo

El señor examinador establece que las antiguas reivindicaciones 1 a 9 carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas descritas en los documentos EP1782834 (D1) y US8871780 (D2).

En este sentido, me permito decir que el artículo 18 de la Decisión 486 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 de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Teniendo en cuenta lo anterior, la solicitante desea manifestar respetuosamente que de acuerdo a las modificaciones presentadas en el nuevo capítulo reivindicatorio se superan las objeciones realizadas ya que **dichas características no se encuentran divulgadas en los documentos citados por el señor examinador.**

Los solicitantes respetuosamente sostienen que D1 y D2 no brindan ninguna enseñanza u orientación que proporcione a un experto con una expectativa razonable de éxito en derivar y llegar a la invención reclamada. 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 pueden compararse de manera significativa.

El examinador afirma que el compuesto 10 de D1 es similar al compuesto de la invención reclamada. El solicitante afirma que no solo el compuesto 10 de D1 carece del ibuprofeno (es decir, ácido isobutilfenilpropiónico) parte del compuesto reclamado contiene 2-carboxibenzaldehído que consiste en un aldehído aromático. Como tal, este conjugado aldehído-oxicodona de D1 no puede caer dentro de la estructura descrita en la invención reclamada.

Bajo el enfoque del método problema-solución de un análisis de nivel inventivo, al menos uno de los problemas a ser resueltos por la invención reclamada es el problema del abuso de opioides usando oxicodona unida covalentemente a al menos un medicamento antiinflamatorio no esteroide. La solución de este problema se logra mediante un compuesto único y ventajoso que permite que el opioide se administre en una forma disuasiva del abuso que, luego de la administración, permite que el opioide se libere de una manera en la que aún puede exhibir eficacia terapéutica. Además, el nuevo compuesto y las composiciones relacionadas proporcionan parámetros de dosificación mejorados con efectos secundarios/perjudiciales reducidos para los pacientes y profesionales de la salud que prescriben tales medicamentos. Por otra parte, el documento D1 en sí no enseña esta solución porque revela que el bajo potencial de abuso (por ejemplo, baja biodisponibilidad) se debe al carácter zwitteriónico y/o al peso molecular de los compuestos de D1 ([0024]) que queda fuera del alcance de la presente reivindicación 1. (Original) Como tal, una persona experta en la técnica estaría fuera de la invención reclamada.

Por lo tanto, el compuesto de la reivindicación 1 y las reivindicaciones dependientes relacionadas, son inventivos sobre D1.

No es obvio para un experto en la técnica reemplazar la hidrocodona (un derivado de dihidrocodeinona) descrita en D2 con oxicodona (o generalmente derivados de dihidrohidroxicodeinona con un grupo 14-hidroxi) ya que un experto en la técnica no esperaría o sería razonablemente predeciría los ésteres enol de oxicodona que sobreviven al metabolismo de primer paso, atraviesan la barrera hematoencefálica y exhiben una potencia modulada y un perfil de efectos secundarios modificado al unirse de manera diferente a los diversos receptores opioides en el cerebro. El intercambio de cualquiera de los restos dentro de un conjugado resulta en cambios no obvios, significativos e inventivos.

La Figura 38 de la presente solicitud muestra dos conjugados de ácido benzoico de oxicodona con un conjugado similar de hidrocodona. Mientras que el conjugado de hidrocodona produjo concentraciones plasmáticas opioides liberadas similares a las de su bitartrato de hidrocodona opioide original, ambos conjugados de oxicodona exhibieron concentraciones plasmáticas de opioides liberados en comparación con su opioide original.

La Figura 39 de la presente solicitud compara dos profármacos de oxicodona conjugados con ácido 4-hidroxibenzoico con una hidrocodona conjugada con el mismo ácido. En este ejemplo, el conjugado de hidrocodona exhibió una mayor liberación de opioides en comparación con ambos conjugados de oxicodona a pesar de que la hidrocodona se unió covalentemente al mismo ácido que los conjugados de oxicodona. Curiosamente, los conjugados de oxicodona tenían una biodisponibilidad similar a pesar de que uno de los conjugados comprendía dos moléculas de ácido 4-hidroxibenzoico y la otra única.

La Figura 40 de la presente solicitud muestra los perfiles PK relativos de conjugados de ácido 4-metoxibenzoico de oxicodona e hidrocodona. Nuevamente, los perfiles de liberación de los dos diferentes opioides fueron muy diferentes e inesperados.

La Figura 41 de la presente solicitud ilustra los perfiles PK de oxicodona e hidrocodona conjugadas con ácido cinámico. A pesar de tener unidos grupos de ácido cinámico idénticos, el conjugado de hidrocodona liberó más opioides en comparación con los conjugados de oxicodona. El profármaco de oxicodona con una única molécula de ácido cinámico conjugada exhibió una liberación de oxicodona significativamente mayor en comparación con el profármaco de oxicodona con dos moléculas de ácido cinámico.

Además, D1 y D2 carecen de toda enseñanza con respecto al compuesto de oxicodona reclamado que tiene un AUC mejorado y una tasa de liberación a lo largo del tiempo en comparación con la oxicodona no conjugada en el mismo período de tiempo; muestra menos variabilidad en el perfil de PK oral en comparación con la oxicodona no conjugada; o ha reducido los efectos secundarios en comparación con la oxicodona no conjugada. Estas características llevan a la conclusión de que las reivindicaciones poseen un nivel inventivo y no obvio a la luz de las referencias citadas.

Como tal, no existe ninguna enseñanza en D1 y/o D2 que permita a los expertos en la técnica llegar a las reivindicaciones actualmente presentadas con una expectativa razonable de éxito. Como un experto en la técnica no habría podido llegar directa o fácilmente a la solución reclamada y la invención definida en las reivindicaciones enmendadas 1-9 implica un nivel inventivo.

De acuerdo con lo anterior, ni D1 ni D2 ya sea solos o en combinación, enseñan o sugieren los compuestos reclamados, como se describen en la presente invención. En vista de lo anterior, **las nuevas reivindicaciones presentadas no son obvias y por lo tanto son inventivas sobre el estado del arte.**

Finalmente, es deseo de la Solicitante indicar que, de acuerdo a lo expuesto anteriormente, la materia objeto descrita en las nuevas reivindicaciones son novedosas e inventivas sobre las referencias citadas por el señor examinador ya que **no mencionan cada uno de los elementos reclamados**. En consecuencia, se solicita respetuosamente retirar el rechazo realizado a la presente invención.

En este sentido, y siguiendo el Manual Andino de Patentes, la presente invención tal y como se encuentra definida en las nuevas reivindicaciones 1 a 9, tiene diferencias con el estado del arte e implicó un nivel inventivo durante su desarrollo, por lo cual debe ser considerada como novedosa e inventiva según las disposiciones de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

7. Conclusiones

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

7.1 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.

7.2 La presente solicitud es patentable sobre los documentos D1 y D2, de acuerdo con los requerimientos de los Artículos 16 y 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.

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.

8. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 9 reivindicaciones.
- Recibo de pago correspondiente a Tasa por Examen de Patentabilidad.

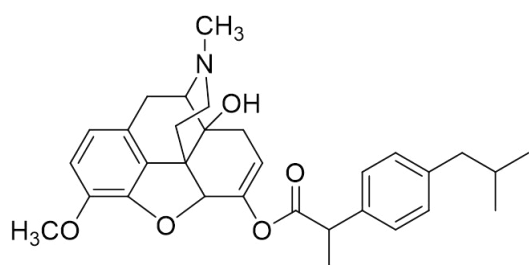
Señor Director,



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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula estructural:



, en donde el compuesto es un conjugado oxicodona-ibuprofeno.

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 es una sal farmacéuticamente aceptable.
4. La composición de la reivindicación 3, en donde el compuesto está presente en una cantidad por dosis unitaria de entre 1 mg y 200 mg, en donde la cantidad por dosis unitaria está basada en el contenido de oxicodona.
5. La composición de la reivindicación 3, en donde la composición está formulada para administración oral, sublingual, transdérmica, de supositorio, intranasal, intravenosa o intratecal.
6. La composición de la reivindicación 5, en donde la composición es una forma farmacéutica seleccionada del grupo que consiste de una forma sólida, una tableta, una cápsula, un comprimido, un gel, un supositorio, una píldora, una pastilla, un polvo oral, una solución, una película oral, una tira delgada, una lechada, una emulsión, un elixir, y una suspensión.

7. La composición de la reivindicación 6, en donde la forma sólida comprende adicionalmente excipientes, antiadherentes, aglutinantes, revestimientos, desintegrantes, rellenos, sabores, colorantes, colores, deslizantes, lubricantes, conservantes, sorbentes, edulcorantes, o combinaciones de los mismos.

8. La composición de la reivindicación 7, 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.

9. La composición de la reivindicación 3, en donde la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste de un acetato, L-aspartato, besilato, bicarbonato, carbonato, D-camsilato, L-camcicato, citrato, edisilato, formiato, fumarato, gluconato, bromhidrato/bromuro, clorhidrato/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, mesatartrato, benzoato, gluceptato, D-glucuronato, hibenzato, isetionato, malonato, metilsufato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, estearato, tosilato, tiocianato, acetillinato, aceturato, aminosalicilato, ascorbato, borato, butirato, canforato, camfocarbonato, decanoato, hexanoato, colato, cipionato, dicloroacetato, edentato, sulfato de etilo, furato, fusidato, galactarato (mucato), galacturonato, galato, gentisato, glutamato, glutarato, glicerofosfato, heptanoato (enantato), 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, undecilenato, sodio, potasio, calcio,

P-2017/13475
Reivindicaciones Modificadas
Noviembre 14, 2017

magnesio, zinc, aluminio, litio, colinato, lisinio, amonio, trometamina, y una mezcla de los mismos.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2017/0005201
Recibo: 18-86416
Fecha: 14/11/2018

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 233410
CUS: 385677546

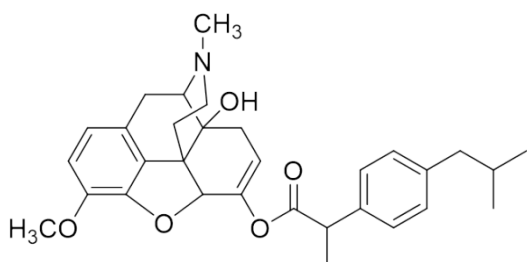
Patente PCT
ÁCIDO BENZÓICO, DERIVADOS DE ÁCIDO BENZÓICO Y CONJUGADOS HETEROARILCARBOXÍLICO DE LA OXICODONA

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula estructural:



, en donde el compuesto es un conjugado oxycodona-ibuprofeno.

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 es una sal farmacéuticamente aceptable.
4. La composición de la reivindicación 3, en donde el compuesto está presente en una cantidad por dosis unitaria de entre 1 mg y 200 mg, en donde la cantidad por dosis unitaria está basada en el contenido de oxycodona.
5. La composición de la reivindicación 3, en donde la composición está formulada para administración oral, sublingual, transdérmica, de supositorio, intranasal, intravenosa o intratecal.
6. La composición de la reivindicación 5, en donde la composición es una forma farmacéutica seleccionada del grupo que consiste de una forma sólida, una tableta, una cápsula, un comprimido, un gel, un supositorio, una píldora, una pastilla,

un polvo oral, una solución, una película oral, una tira delgada, una lechada, una emulsión, un elixir, y una suspensión.

7. La composición de la reivindicación 6, en donde la forma sólida comprende adicionalmente excipientes, antiadherentes, aglutinantes, revestimientos, desintegrantes, rellenos, sabores, colorantes, colores, deslizantes, lubricantes, conservantes, sorbentes, edulcorantes, o combinaciones de los mismos.

8. La composición de la reivindicación 7, 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.

9. La composición de la reivindicación 3, en donde la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste de un acetato, L-aspartato, besilato, bicarbonato, carbonato, D-camsilato, L-camcicato, citrato, edisilato, formiato, fumarato, gluconato, bromhidrato/bromuro, clorhidrato/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, mesatartrato, benzoato, gluceptato, D-glucuronato, hibenzato, isetionato, malonato, metilsufato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, estearato, tosilato, tiocianato, acetillinato, aceturato, aminosalicilato, ascorbato, borato, butirato, canforato, camfocarbonato, decanoato, hexanoato, colato, cipionato, dicloroacetato, edentato, sulfato de etilo, furato, fusidato, galactarato (mucato), galacturonato, galato, gentisato, glutamato, glutarato, glicerofosfato, heptanoato (enantato), hidroxibenzoato, hipurato, fenilpropionato, yoduro, xinafoato, lactobionato, laurato, maleato, mandelato, metanosulfonato, miristato, napadisilato, oleato, oxalato, palmitato, picrato, pivalato, propionato,

P-2017/13475

Reivindicaciones modificadas

Noviembre 14, 2018

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, y una mezcla de los mismos.