

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

202080
Bogotá, D.C., 05 de Octubre de 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-002180- -00005-0000

Fecha: 2007-10-18 10:24:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

Abogado
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Solicitante: ASTRAZENECA AB

ASUNTO	Radicación	03 - 002180
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	13289
	Folios	23

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 le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 35 a 58 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 59 a 64 como se radicó inicialmente
- 1.3. Prioridad: Folios: SE No. 0002729-2 del 20 de Julio de 2000

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: “ FORMA NOVEDOSA DE LA (R) – N - [5-METIL-8-(4-METILPIPERAZIN-1-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDRO-2-NAFTIL]-4-MORFOLINO BENZAMIDA”

El objeto de la solicitud de la presente invención consiste en:

- **Reivindicaciones 1 a 4 y 14 a 16:** Forma A del monobromhidrato (R) – N - [5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-IL)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida
- **Reivindicaciones 5 a 9:** Proceso para la preparación de la Forma A del monobromhidrato (R) – N - [5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-IL)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida
- **Reivindicaciones 10 a 13:** Formulaciones farmacéuticas

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar una forma novedosa de una sal de la (R) – N - [5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-IL)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, la cual constituya una modificación cristalina específica; presentando varias propiedades específicas, como son:

- Satisfactoria solubilidad en agua
- Satisfactoria estabilidad térmica
- Que no presente higroscopicidad
- Que sea estable frente a la luz

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio presenta la Forma A del monobromhidrato de la (R) – N - [5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-IL)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, la cual constituye una modificación cristalina específica y cumple con las propiedades específicas requeridas para conduzcan a una satisfactoria estabilidad química y un prolongado tiempo de almacenamiento tanto para la sustancia pura como para las formas de dosificación farmacéuticas.

- El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: **A61K 31/5377, C07D 295/04**

2.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Falta Claridad y Concisión en las siguientes Reivindicaciones:

- **Reivindicaciones 2 a 8, y 10** : las expresiones: “cristalográficamente sustancialmente pura”, “no más”, “cualquier otra”, “el cual exhibe un patrón de difracción de RX en pulverizado”, “sustancialmente”, “intensidades relativas”, “disolución parcial”, “cualquier forma”, “solvente orgánico”, “opcionalmente”, “cantidad muy baja”, “agitación hasta que se forme”, “sal diferente”, “sal ácida buferizante amortiguadora”, “contengan”, “forman espontáneamente cristales”, “enfriamiento de la mezcla”, “evaporación de parte del solvente”, “solvente de precipitación”, “material amorfo”, “situado entre”, “cantidad terapéuticamente eficaz; no son claras ni concisas y por tanto no permiten detallar de manera inequívoca la materia a proteger.
- **Reivindicación 5:** esta reivindicación pretende proteger un Proceso para la preparación de la Forma A del monobromhidrato de la (R) – N - [5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-IL)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida; el mismo no esta inequívocamente definido ya que se encuentran expresiones que no son claras ni concisas, para que el experto en la materia cuando lo lleve a la práctica obtenga el producto correspondiente. Además no es claro lo que se desea indicar cuando se establece, por ejemplo: “... disolución parcial de cualquier forma diferente a...”, “... en un solvente o solventes orgánicos...”, “... cantidad muy baja...”, “... cristales que no se formen espontáneamente...”. De igual manera se extiende a las reivindicaciones relacionadas con el proceso, las cuales son: de la 6 a la 9; en cuanto a que su definición, no es clara e inequívoca en lo pertinente a lo que se desea proteger.

- **Reivindicaciones 11 a 13:** estas reivindicaciones pretenden proteger una formulación farmacéutica; pero la misma, debe estar definida por su principio activo y/o auxiliares de formulación, más no por su uso.
- **Reivindicaciones 14 a 16:** estas reivindicaciones pretenden proteger un compuesto; pero el mismo, debe estar caracterizado por los componentes que los constituyen y no por su uso.

De conformidad con las consideraciones anteriormente expuestas, se solicita al interesado cumplir con el requisito de claridad en la solicitud de patente.

3. **Determinación del Estado de la Técnica**

Considerando que la fecha de presentación de **la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es el 20 de Julio de 2000**, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud; aclarando, que esta búsqueda se realizo únicamente para aquellas partes que parecen ser claras y/o concisas:

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO 99/05134	SUBSTITUTED 1,2,3,4-TETRAHYDRONAPHTHALENE DERIVATES	Febrero 04 de 1999
D2		MORRISON AND BOYD., QUIMICA ORGANICA., Ed. Addison-Wesley Iberoamericana., ed. Quinta., USA 1996., pp: 807 y 814.	1996

4. **Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)**

4.1. **Nivel inventivo** (artículo18 D486)

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y lo encontrado en el estado de la técnica.

- En las **Reivindicaciones 1 a 4 y 14 a 16;** de la presente solicitud de patente busca protección para la Forma A del monobromhidrato (R) – N - [5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-IL)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida.
- En las **Reivindicaciones 5 a 9** de la presente solicitud de patente busca protección para un Proceso para la preparación de la Forma A del monobromhidrato (R) – N - [5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-IL)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida.
- En las **Reivindicaciones 10 y 13** de la presente solicitud de patente busca protección para una Fórmula farmacéutica.

WO 02/08212 SOLICITUD	WO 99/05134 D1
COMPUESTO	COMPUESTO
Forma A del monobromhidrato (R) – N - [5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-IL)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida	(R) – N - [5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-IL)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. Pág. 14, Líneas 19 a 30 y Pág. 15, Líneas 1 a 7; y en la Pág. 104 Reivindicación 15, líneas 27 a 29, del documento.
PROCESO DE PREPARACION	PROCESO DE PREPARACION
(i) - Disolución parcial de una sal diferente de la Forma A del monobromhidrato (R) – N - [5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-IL)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida - En solvente o solventes orgánicos - Poca cantidad de Agua, opcionalmente - Agitar hasta formar la Forma A (ii) – Cristalización de la reacción de la (R) – N - [5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-IL)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida o de una sal diferente de la Forma A del monobromhidrato (R) – N - [5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-IL)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida; con - Una sal ácida buferizante –amortiguadora- de ácido bromhídrico - En solvente o solventes orgánicos - Poca cantidad de Agua, opcionalmente (iii) – Cristalización a partir de una solución de (R) – N - [5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-IL)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida; con - Un solvente o mezcla de solventes orgánicos y agua - Formación espontánea de cristales de la Forma A Si los cristales no se forman, continuar con: (1)Enfriar la mezcla (2)Evaporar parte del solvente (3)Mezclar con solvente de precipitación, para formar los cristales de la Forma A	Sales de (R) – N - [5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-IL)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida. Pág. 93, Líneas 21 a 23, del documento. En estos procesos se usa: - (R) – N - [5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-IL)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida como base libre - Adición de Solventes orgánicos, con o sin agua - Adición de Acido clorhídrico - Se forman cristales de la sal correspondiente (Precipitado) - Filtrar - Lavar Se encuentran 12 ejemplos, en los que a partir de (R) – N - [5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-IL)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida; se forman las sales correspondientes. Ejemplos de las Págs. 93 a 98, del documento.
FORMULACION FARMACEUTICA	FORMULACION FARMACEUTICA
Que comprende a manera de ingrediente activo la Forma A del monobromhidrato (R) – N - [5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-IL)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida, opcionalmente en combinación con diluentes, excipientes o vehículos portadores inertes	Comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un ingrediente activo , con base al compuesto de fórmula I , el cual es un enantiomero o racemato en forma libre o una sal o solvato del mismo, opcionalmente en combinación con diluentes, excipientes o vehículos portadores inertes. Pág. 15, Líneas 10 a 14, del documento.

El documento del estado de la Técnica más cercano es **D1** ya que **divulga**:

D1 enseña:

- En sus **Págs. 70 y 71, Ejemplo 25** un método de preparación para el compuesto **(R) – N - [5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-IL)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida**
- En la **Pág. 93, Líneas 21 a 23**, del documento, a través de ejemplos se mencionan las posibilidades de obtención de sales, no limitando estas, únicamente que deben ser farmacéuticamente aceptables
- En las **Págs. 103 y 104** y su **Reivindicación 15, líneas 27 a 29** reivindican el compuesto **(R) – N - [5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-IL)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida** y sus sales farmacéuticamente aceptables
- En la **Pág. 98, Ejemplo 87, Líneas 16 a 23**; se describe el proceso de producción de una sal de ácido del compuesto **(R) – N - [5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-IL)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida**, en este caso del HCl
- En la **Pág. 14, Líneas 26 a 28**, muestra que tanto ácidos orgánicos como inorgánicos pueden emplearse para obtener sales farmacéuticamente aceptables del compuesto **(R) – N - [5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-IL)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida**.
- En la **Pág. 15, Líneas 10 a 14**, se menciona un **ingrediente activo** de fórmula I, el cual puede ser un **racemato** o **una sal** o solvato del mismo, **opcionalmente en combinación con diluentes, excipientes o vehículos portadores inertes**.

D2 enseña:

En sus (**Páginas 807, 808, 814 y 815**), la reacción para obtener una sal a partir de un ácido, la cual es mundialmente conocida en el estado de la técnica.

Comparando las características esenciales de la solicitud:

- En las **Reivindicaciones 5 a 9** de la presente solicitud de patente busca protección para un Proceso para la preparación de la Forma A del monobromhidrato **(R) – N - [5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-IL)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida**.

La **Reivindicación 5** relacionada con el proceso; la **única diferencia** con **D1** es que en el **proceso para obtener la sal** del estado de la técnica, a este se le adiciona **HCl** y no **HBr**; aunque **D1** si lo sugiere. Así, que con lo enseñado en **D1** la sal: **(R) – N - [5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-IL)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida** de **monobromhidrato** resulta por selección directa de una sola lista de las posibilidades mencionadas allí.

Por tanto, esto no parece conceder un efecto técnico apreciable ya que para el experto en la materia es obvio por el conocimiento entregado a través del estado de la técnica y no concede un hecho inesperado el obtener la sal farmacéuticamente aceptable de la **Forma A del monobromhidrato (R) – N - [5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-IL)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida**, ya que los procesos de preparación son conocidos en el estado de la técnica mediante procedimientos iguales y/o análogos y de acuerdo a la sal que se quiera obtener.

De manera que el proceso de la reivindicación 5 y sus dependientes **no tiene Nivel Inventivo**.

- En las **Reivindicaciones 1 a 4 y 14 a 16**; de la presente solicitud de patente busca protección para la **Forma A del monobromhidrato (R) – N - [5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-IL)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida**.

La única diferencia es que **D1** no menciona específicamente la sal de bromhidrato; pero si la menciona como una de las posibilidades en cuanto a sales farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con los resultados de los estudios de estabilidad se verifica que el compuesto base y la sal tiene una estabilidad similar. Por tal razón **no se evidencia un efecto técnico significativo o una ventaja técnica** que permita definir el **Problema Técnico Objetivo** fundamental de la Invención Reivindicada y **denotar un Nivel Inventivo**.

En cuanto a las propiedades mencionadas como son:

- Satisfactoria solubilidad en agua
- Satisfactoria estabilidad térmica
- Que no presente higroscopicidad
- Que sea estable frente a la luz

De acuerdo a los resultados obtenidos en relación a la solubilidad de la sal bromhidrato la cual es más soluble que la base, pues se considera que es obvio porque es un resultado esperado para el experto en la materia.

Por lo anterior el problema planteado en la solicitud, **sería solucionado fácilmente por el experto en la materia** con base en el compuesto divulgado en **D1 y D2**.

De manera que **un experto en la materia** lo lograría fácil y obviamente sin necesidad de emplear **Habilidad Inventiva**.

- En las **Reivindicaciones 10 y 13** de la presente solicitud de patente busca protección para una **Fórmula farmacéutica**.

Las **Formulaciones Farmacéuticas de las Reivindicaciones 10 a 13** no tienen Nivel Inventivo, porque el **compuesto que las Caracteriza** y el **proceso de obtención del mismo**, tampoco es Inventivo.

5. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO 99/05134	1 - 16	Nivel Inventivo
D2		1 - 16	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 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.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
19 OCT. 2007

CONCEPTO TECNICO No. 1836	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202080
----------------------------------	--

