

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 60094

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-067790

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 01 de junio de 2011, con el N° 11-067790-00000-0000, por la(s) sociedad(es) H. Lundbeck A/S and Biotie Therapies Corp, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "CLORHIDRATO DE NALMEFENO DIHIDRATADO", que corresponde a la solicitud internacional PCT/DK2009/050320 del 04 de diciembre de 2009.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 636 del 20 de enero de 2012, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 9662, notificado por fijación en lista el 04 de junio de 2013, se requirió a la solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 11-067790-00007-0000 del 08 de octubre de 2013, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 32 que remplaza(n) las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 a 32, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en una forma no higroscópica de clorhidrato de nalmefeno dihidratado para utilizarse en afecciones del sistema nervioso central y respiratorio, por ejemplo como agente en adicciones de alcoholismo. Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona dihidrato de HCl Nalmefeno y métodos para la preparación del mismo.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 60094

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-067790

6.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 05 de diciembre de 2008, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D3	Artículo	"Targeted Nalmefene With Simple Medical Manageme in the Treatment of Heavy Drinkers: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Multicenter Study"	Julio/2007
D4	Libro	Farmacia Remington	1985

El documentos D3 ¹ divulga (resumen) estudios clínicos con antagonistas opioides para el tratamiento de problemas de alcoholismo.

El documento D4 ² (pág. 1912 en adelante) enseña el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución entre otras.

6.3. Nivel Inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: *"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"*.

En el presente caso, la forma cristalina reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"Un compuesto representado mediante la fórmula... donde dicho compuesto corresponde a clorhidrato de Nalmefeno dihidratado y en donde el compuesto tiene una forma cristalina, y se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo en valores 2 θ utilizando radiación Cu K α 1 que tiene pico en 8.99 y además en uno o más de 10.63, 15.24, 16.55 y/o 17.20, y en donde el compuesto no es higroscópico y por ende menos de 1 %, tal como menos de 0.5 % tal como menos de 03 % p/p de humedad se absorbe cuando se expone a 95 % de HR a 25°C"* (Ver pág. 10 del radicado N° 11-067790-00007-0000).

1 Karhjuvaara S. Et al. "Targeted Nalmefene with simple Medical Managenet in the Treatment of Heavy Drinkers: A randomized doble-bind Placebo-controlled multicenter Study".

2 A. R. Gennaro. "Remington Farmacia". 17 ed. Ed. Médica Panamericana. 1985. pág. 1912-1920.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 60094
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-067790

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en el (los) documento(s) D3 y D4 que representa(n) el estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Una forma cristalina de Nalmefeno clorhidrato	Nalmefeno HCl (ejemplos 1 – 3)	Enseña que el fenómeno de polimorfismo (formas cristalinas) es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino y es un trabajo habitual en el campo de preformulación farmacéutico.
se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo en valores 2θ utilizando radiación Cu Kα1 que tiene pico en 8.99 y además en uno o más de 10.63, 15.24, 16.55 y/o 17.20.	No se menciona	Enseña que la caracterización de formas cristalinas para un mismo compuesto por medio del patrón de difracción de rayos X es un método convencional

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office³⁾ posición que adoptada por la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

1. Determinación del estado de la técnica más cercano:

El documento D3 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 4 porque divulga el compuesto clorhidrato de Nalmefeno (pág. 1180, col. Derecha, en: “treatment and assessments”).

2. Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano:

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto del documento D3, consiste en que revela una forma cristalina de dihidrato de Nalmefeno HCl, que está caracterizada por un espectro de difracción de rayos X en polvo en valores 2θ utilizando radiación Cu Kα1 que tiene pico en 8.99 y además en uno o más de 10.63, 15.24, 16.55 y/o 17.20.

3. Determinación del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano:

Según la descripción de la solicitud, el efecto técnico que logra la forma cristalina de Nalmefeno

3[] URL: <http://www.docstoc.com/docs/40453447/Patenting-Polymorphs-at-the-European-Patent-Office>
Página 3 de 8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 60094

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-067790

dihidrato HCl es que las propiedades físicas pueden ser fácilmente controladas, que además se evitan problemas que se presentan con grupos higroscópicos como el uso de cámaras de humedad controlada para el almacenamiento y el procesamiento del producto y que no se presentan problemas de estabilidad dados por la humedad que debe controlarse en los compuestos higroscópicos (capítulo descriptivo pág. 6 líneas 8 – 21).

4. Establecimiento del problema técnico objetivo a solucionar con base en el estado de la técnica más cercano:

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de obtener una forma cristalina de clorhidrato de Nalmefeno para pacientes que presenten problemas con el manejo del alcoholismo.

5. Comprobación de la solución al problema técnico objetivo de la solicitud:

De acuerdo con la información suministrada en la descripción de la solicitud (pág. 7), en donde se mencionan las características de la forma cristalina dihidrato de Nalmefeno HCl, se encuentra en forma resumida que:

Aunque la solicitante presenta métodos para obtención por recristalización en solución acuosa de la forma cristalina dihidrato de clorhidrato de Nalmefeno, y señala en la página 7 datos de reflexión de rayos X indicados en ángulos 8.99 y además en uno o más de 10.63, 15.24, 16.55 y/o 17.20 en 2 θ , no se evidencian propiedades fisicoquímicas ventajosas tales como, por ejemplo, velocidad de disolución (relacionada con la biodisponibilidad), estabilidad térmica y mecánica realmente demostrada, una higroscopicidad ventajosa frente a la forma monohidrato del Nalmefeno HCl, solubilidad, entre otras, que indiquen que las formas cristalinas puedan tener un efecto técnico superior respecto del compuesto Nalmefeno HCl ya conocido en el estado de la técnica cercano.

Por lo tanto se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestra las ventajas en las propiedades fisicoquímicas de la forma cristalina del dihidrato de Nalmefeno HCl reclamado en la presente solicitud, con respecto al compuesto Nalmefeno HCl divulgado en D3.

6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada:

De tal manera que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D4, ya divulga que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad entre otras, y es además una práctica habitual en estudios de preformulación dentro de los cuales se incluyen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos con el fin de evitar su inestabilidad o falta de efectividad. Dentro de estos estudios, se investiga habitualmente (i) la cantidad de polimorfos que existen, (ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, (iii) las gamas de estabilidad

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 60094

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-067790

térmica de cada polimorfo, (iv) solubilidades, (v) método de preparación de cada forma, (vi) efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación (página 1913 ambas columnas), y una vez establecido que el compuesto (en este caso aplicable al compuesto Nalmefeno HCl) presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en las formas posológicas (página 1915 columna izquierda).

También es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo que en D3 ya se divulgó el compuesto Nalmefeno HCl, y que en D4 se conoce que el fenómeno de polimorfismo se da ampliamente en los medicamentos de uso farmacéutico, esta persona se encontraría motivada a utilizar métodos como los revelados en D4 para identificar las formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (pág. 1915 – 1917). De tal manera, no es posible concluir que la identificación de la forma cristalina reclamada en la actual solicitud envuelvan actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya era conocida con anterioridad; es decir, la identificación de las forma cristalina reclamada y caracterizadas mediante la técnica de DRX, no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, comoquiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de las forma dihidrato de Nalmefeno HCl, con respecto al compuesto conocido con anterioridad (D3) que permita probar, un efecto realmente inesperado asociado con sus propiedades fisicoquímicas.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo revelados en D4, al clorhidrato de Nalmefeno divulgado en D3, con el fin de determinar la existencia de la forma dihidrato del Nalmefeno HCL, tal como se reclama en la presente solicitud.

De acuerdo con lo expuesto, la reivindicación 1 y sus dependientes 27 – 32 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 2 consiste en un método para obtener un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende los pasos de:

- (1) mezclar el clorhidrato de Nalmefeno (clorhidrato de 17-(ciclopropilmetil)-4,5-alfa-epoxi-6-metilenmorfinan-3,14-diol) y solución acuosa tal como agua,
- (2) opcionalmente, calentar la mezcla,
- (3) opcionalmente, destilar la mezcla,
- (4) agitar la mezcla hasta completarse la transformación, y
- (5) aislar el sólido formado.

(Ver pág. 10 del radicado No 11-067790-00007-0000).

El documento D3 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 2 porque divulga el compuesto Nalmefeno Clorhidrato.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 60094

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-067790

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 2 y el documento D3, consiste en que menciona la forma dihidrato de Nalmefeno HCl y define los pasos llevados a cabo para obtener por recristalización tal compuesto.

El efecto que logra incluir esta característica es que proporciona un método de obtención de la forma cristalina dihidrato de Nalmefeno HCl.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar métodos de obtención de la forma cristalina dihidrato de Nalmefeno HCl.

Sin embargo, como se mencionó en el examen de fondo, es de conocimiento común de la persona del oficio normalmente versada en la materia que una forma de obtener polimorfos consiste en el empleo de técnicas de cristalización y re-cristalización, que se basan ya sea en la disolución de la molécula en diferentes solventes (entre los más usados encuentran las mezclas agua) y/o en cambios de temperatura (por calentamiento y remoción del solvente donde la agitación es necesaria y es un factor que determina la obtención de las formas cristalinas)⁴. Las técnicas de recristalización permiten además obtener compuestos con una pureza incrementada y que dependiendo de parámetros como el calentamiento, el tiempo de destilación o la agitación se pueden obtener sólidos resultantes de tal técnica.⁵

En consecuencia, la reivindicación 2 es obvia, porque la persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada al problema de suministrar métodos de obtención formas cristalinas de Nalmefeno HCl dihidrato, habría podido utilizar técnicas de cristalización y re-cristalización basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes y/o la remoción del solvente por agitación y calentamiento tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el técnico medio, por lo que resulta obvio diseñar una secuencia de cristalización – re-cristalización y/o la remoción del solvente por agitación y calentamiento en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener los polimorfos de interés, más aún si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación, con la expectativa razonable de encontrar los ordenamientos cristalinos reivindicados.

Lo anterior aplica para las reivindicaciones 3 – 26 cuyo objeto a reclamar es en esencia el mismo de la reivindicación 2.

Por lo anterior, las reivindicaciones 2 – 26 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18)

La solicitante argumenta en su oficio bajo el radicado No 11-067790-00007-0000, que el nivel

4 Mersmann, A. "Crystallization technology handbook"; second edition; Marcel Dekker, Inc.; 2001; pgs. 13, 516, 544-550

5- Govindhan D. et al, "Springer Handbook of Crystal Growth" Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010; pgs. 75-76, 566.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 60094

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-067790

inventivo de la presente invención se encuentra sustentado en que el clorhidrato de Nalmefeno dihidrato no es higroscópico y es estable en contenido acuoso y que a partir de los ejemplos 1.2 y 2.2 por experimentos DVS se demuestran tales propiedades y que eran imprevisibles a partir del arte previo.

Frente a estos argumentos esta Superintendencia se permite precisar a la solicitante que lo que se evidencia es que la solicitante realiza una modificación estructural en una sal de principio activo conocido como lo es el clorhidrato de Nalmefeno, incluyendo en tal sal dos moléculas de agua, para obtener la forma dihidratada de la misma. Lo anterior se señala porque cuando se observa el capítulo descriptivo, no se encuentra que tal modificación estructural conceda a la sal propiedades fisicoquímicas ventajosas tales como, por ejemplo, velocidad de disolución (relacionada con la biodisponibilidad), estabilidad térmica y mecánica realmente demostrada, una higroscopicidad ventajosa frente a la forma monohidrato del Nalmefeno HCl, solubilidad, entre otras, que indiquen que las formas cristalinas puedan tener un efecto técnico superior respecto del compuesto Nalmefeno HCl ya conocido en el estado de la técnica cercano. La solicitante puede realizar una correcta caracterización de la forma cristalina del clorhidrato de Nalmefeno dihidrato pero esto debe ir acompañado de sustento técnico que evidencia la ventaja sustancial de la misma y por lo tanto la solicitante falla al demostrar esto. Una invención de este tipo no puede encontrar nivel inventivo en simples modificaciones y condiciones que se deben tener en cuenta para la obtención de una forma cristalina de un principio activo ya conocido, pues para cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia una forma de obtener polimorfos (formas cristalinas) consiste en el empleo de técnicas tales como por ejemplo su obtención por cristalización o re-cristalización, que se basan ya sea en la disolución de la molécula en diferentes solventes y/o en cambios de temperatura (por calentamiento y remoción del solvente para la obtención de las formas cristalinas deseadas) ⁶ y el control de la velocidad de agitación, lo cual no constituye nivel inventivo alguno sino que por el contrario tales métodos son tan comunes en el campo químico-farmacéutico que prácticamente constituyen los métodos de obtención más deseados por su economía y conveniencia. ⁷

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "CLORHIDRATO DE NALMEFENO DIHIDRATADO".

6_Mersmann, A. "Crystallization technology handbook"; second edition; Marcel Dekker, Inc.; 2001; pgs. 13, 516, 544-550

7- Govindhan D. et al, "Springer Handbook of Crystal Growth" Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010; pgs. 75-76, 566.
Página 7 de 8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 60094

Por la cual se deniega una patente de invención

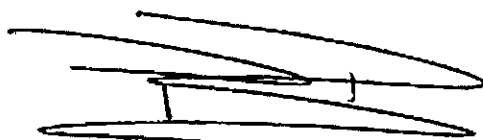
Rad. PCT/11-067790

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) H. Lundbeck A/S and Biotie Therapies Corp, entregándole(s) copia de la misma y advirtiéndole(s) que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los cinco (5) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 17 Oct 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

cavelier@cavelier.com

clientes@cavelier.com

Elaboró: Nelson Ricardo Velasco Gonzalez ✓

Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza ✓

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓

Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓