

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
RAD: 11-67790- -5	FECHA: 2013-05-28 10:33:29		
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I		
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 5		
ACT: 519 PRESENTACION			

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Asunto: Radicación: 11-67790- -5
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 9662
Folios: 5

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/DK2009/050320				
Fecha de Presentación Internacional	04/12/2009				

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:	Radicado No 11-067790-00000-0000	01/Junio/2011
Reivindicaciones:	1 – 46 del radicado No 11-067790-00000-0000	01/Junio/2011
Reivindicaciones:	1 – 37 del radicado No 11-067790-00001-0000	14/Julio/2011
Prioridad:	DK PA200801729	05/Diciembre/2008

2. Análisis de la Prioridad

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

3. Objeto de la invención

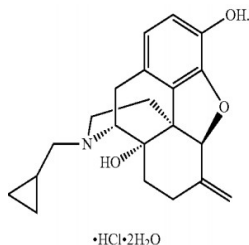
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

Dado que en la presente solicitud se evidencia pago de tasa por reivindicación adicional se procede a estudiar las 37 reivindicaciones del último capítulo reivindicatorio.

Título de la solicitud: “Clohidrato de Nalmefeno Dihidratado”.

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 un compuesto de fórmula



es decir dihidrato de HCl Nalmefeno y métodos para la preparación del mismo.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 489/008.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara porque a pesar de que se menciona que el Nalmefeno HCl se encuentra en forma dihidratada, tal característica se encuentra debidamente sustentada ya que no se caracteriza apropiadamente la forma cristalina debido a que no presentan por lo menos los 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares d_{hkl} según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90° . Se sugiere modificar la reivindicación 1 realizando las aclaraciones necesarias.

Lo anterior aplica para las reivindicaciones 2 – 5 que pueden ser incluidas en la reivindicación 1.

Las reivindicaciones 5 y 6 no son claras cuando mencionan “el cual 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 ” y “donde el contenido de agua es de aproximadamente 8% a aproximadamente 9% en una humedad relativa de aproximadamente 10% a aproximadamente 95%”, que son resultados a alcanzar y no definen al compuesto puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere eliminarlas del pliego reivindicatorio. Lo anterior aplica para las reivindicaciones 8, 13, 14, 17, 18, 22 - 24, 27, 28 y 31.

Las reivindicaciones no son claras cuando emplean el término “aproximadamente” porque es ambiguo e impreciso y no permite identificar las características que distinguen a la invención frente al arte previo. Se sugiere eliminarlas del pliego reivindicatorio. Lo anterior aplica para el término “por lo menos” que se encuentra en el pliego reivindicatorio.

El objeto de las reivindicaciones 7, 15, 26 es en esencia el mismo, simplemente se adicionan o se determinan otros parámetros que son definitivamente parte de una recristalización y no ofrecen nada distinto a la obtención del cristal reivindicado. Se sugiere dejar una sola reivindicación de método de preparación en donde se especifiquen con claridad y concisión las características técnicas esenciales, es decir, todas las etapas o condiciones específicas de recristalización en que debiera realizarse y que la distinguen del arte previo.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, el 05 de diciembre de 2008.

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*
D1	WO2008104736	“Improved medicinal compositions comprising buprenorphine and nalmefene”	04/Septiembre/2008
D2	WO2008109156	“Process for the preparation of quaternary n-alkyl morphinan alkaloid salts”	12/ Septiembre/2008
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 D1 ¹ divulga (resumen) una composición farmacéutica que comprende bupremorfina y nalmefeno con efectos analgésicos.

El documentos D2 ² divulga (resumen) un proceso mejorado para N-alquilación de bases de alcaloides morfinan terciarios para formación de derivados alcaloides morfinan cuaternarios.

El documentos D3 ³ divulga (resumen) estudios clínicos con antagonistas opioides para el tratamiento de problemas de alcoholismo.

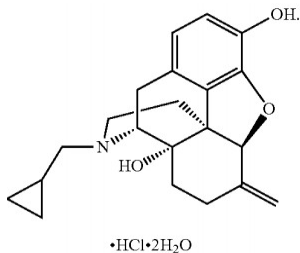
El documento D4 ⁴ (pág. 1912 en adelante) enseña el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución entre otras.

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

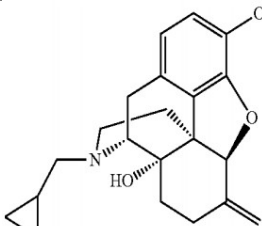
La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula:

1URL:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2008104736A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20080904&DB=&locale=en_EP
2URL:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2008109156A2&KC=A2&FT=D&ND=&date=20080912&DB=&locale=en_EP
3 **Karhjuvaara S. Et al.** "Targeted Nalmefene with simple Medical Managenet in the Treatment of Heavy Drinkers: A randomized doble-bind Placebo-controlled multicenter Study".
4 **A. R. Gennaro.** "Remington Farmacia". 17 ed. Ed. Médica Panamericana. 1985. pág. 1912-1920.



es decir dihidrato de HCl Nalmefeno (ver radicado bajo el número 11-067790-00001-0000).

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

Características esenciales	D1	D2	D3
	Nalmefeno (pág. 18, ej. 7)	Nalmefeno (pág. 10, línea 16)	Nalmefeno (todo el documento)
HCl	HCl (pág. 18, ej. 7)	Halogenuro (pág 9, párr. [0021])	Clorhidrato (pág 1180, col. Derecha, “treatment and assessments”)

De acuerdo con la tabla anterior donde se comparan las características técnicas de la reivindicación 1 con los documentos D1 – D3, se concluye que el compuesto Nalmefeno clorhidrato es plenamente conocido en el arte previo. Por lo tanto la reivindicación 1 no es nueva, o carece de novedad.

Vale la pena resaltar que el Nalmefeno HCl dihidrato no se encuentra debidamente soportado en la reivindicación 1, es decir, no se encuentran características técnicas que lo distingan por el hecho de ser un dihidrato de Nalmefeno HCl, como por ejemplo, datos suficientes y distintivos del patrón de difracción rayos X.

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva o carece de novedad, según lo divulgado en los documentos D1 – D3.

Las reivindicaciones dependientes 2 – 3 no mencionan alguna característica que haga nuevo el compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 4 consiste en un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, donde el compuesto en una forma cristalina se caracteriza adicionalmente por un espectro de difracción de polvo de rayos X en valores de 2-teta utilizando radiación Cu K-alfa-1 con un pico en uno o más de 10.53, 15.24, 16.55, y/o 17.20. (ver radicado bajo el No. 11-067790-00001-0000)

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D3	D4
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 polvo de rayos X en valores de 2-teta utilizando radiación Cu K-alfa-1 con un pico en uno o más de 10.53, 15.24, 16.55, y/o	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

17.20.		
--------	--	--

Aproximación método problema-solución para polimorfos (formas cristalinas)

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 de la técnica más cercano:

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 4 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 polvo de rayos X en valores de 2-teta utilizando radiación Cu K-alfa-1, con un pico en uno o más de 10.53, 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 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 con propiedades físicas controladas, estable y menos higroscópica.

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 cinco datos de reflexión de rayos X indicados en ángulos 8.99, 10.63, 15.24, 16.55 y 17.20 en 2θ , 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 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 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, las reivindicaciones 4 – 6 y 32 – 37 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 7 consiste en un método para obtener un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 – 6, 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 segunda página capítulo reivindicatorio bajo el radicado No. 11-067790-00001-0000).

El documento D3 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 7 porque divulga el compuesto Nalmefeno Clorhidrato.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 7 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 la forma cristalina dihidrato de Nalmefeno HCl.

Sin embargo, 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)⁵. 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.⁶

En consecuencia, la reivindicación 7 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 es plenamente aplicable a las reivindicaciones 15, 26 y sus dependientes cuyo objeto a reclamar es en esencia el mismo de la reivindicación 7.

Por lo anterior, las reivindicaciones 7 – 31 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

7. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2008104736	1 – 3	Novedad
D2	WO2008109156	1 – 3	Novedad
D3	Karhjuvaara S. Et al	1 – 3 4 – 37	Novedad Nivel inventivo
D4	Remington Ph.	4 – 6 y 32 – 37	Nivel Inventivo

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

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

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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, 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, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-06-04

Elaboró: Nelson Ricardo Velasco Gonzalez
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo