

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 13-111250- -6	FECHA: 2014-05-08 10:44:40
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 7
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

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

Asunto: Radicación: 13-111250- -6
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 5438
Folios: 7

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/DK2011/000128				
Fecha de Presentación Internacional	04/11/2011				

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:	13-111250-00000-0000	03/Mayo/2013
Reivindicaciones:	13-111250-00005-0000	27/Marzo/2014
Prioridad:	DK PA 2010 01007	05/Noviembre/2010
	DK PA 2011 00396	25/Mayo/2011

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta 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

Título de la solicitud: “MÉTODO PARA LA ELABORACIÓN DE NALTREXONA”

El problema técnico se refiere a la necesidad de proporcionar un proceso mejorado para la producción de [17-(ciclopropilmetil)-4,5^a-epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6-ona] naltrexona, para solucionar este problema la solicitud presenta un

proceso para la producción de [17-(ciclopropilmetil)-4,5^a-epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6-ona] naltrexona a partir de [4,5- a-epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6-ona] noroximorfona mediante alquilación con un ciclopropilmetil haluro.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 489/8; C07D 489/12

4. De la Solicitud de Patente

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 dado que la solicitud contiene 13, es decir más de diez (10) reivindicaciones y se pagó la tasa complementaria, se estudiarán todas las reivindicaciones presentadas porque fueron cubiertas por la tasa pagada.

5. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Laboratorio Franco Colombiano S.A.S. LAFRANCOL S.A.S., Respuesta del Solicitante y del Examinador Técnico

El oponente afirma que la composición farmacéutica que contiene naltrexona no es nueva porque este compuesto activo naltrexona es de conocimiento público, dado que se menciona en el documento "The Merck Index", en la patente US3332950 (publicada en 1967), en W02010039209 y en W09105768.

Esta oficina aclara que el objeto de la solicitud no es una composición farmacéutica que contiene naltrexona, sino que es un proceso para su producción, por lo cual el documento "The Merck Index" y la patente US3332950 afectan la novedad ni el nivel inventivo del proceso.

De otro lado, se observa que el documento W02010039209 enseña procesos para la preparación de morfinanos (tal como la naltrexona), procesos que requieren de un agente alquilante y un solvente prótico y que el documento W09105768 enseña la producción de compuestos tales como la naltrexona. Las enseñanzas de este documento permiten la derivación utilizando un material de partida que, a diferencia de los materiales de partida de los procesos de la técnica anterior, está disponible en la forma natural (-) o la sintética (+). Por lo tanto, estos documentos se consideran relevantes para el examen de nivel inventivo de esta solicitud y se tendrán en consideración para el examen de patentabilidad.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad invocada, es decir el 05 de Noviembre de 2010.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2010039209	"Processes for the synthesis of tertiary amines"	08/Abril/2010
D2	WO9105768	"Total synthesis of northebaine, normorphine, noroxymorphone enantiomers and derivatives via N-nor intermediates"	02/Mayo/1991
D3	US4535157	"Process for making 6-desoxy-6-	13/Agosto/1985

		methylenaloxone and 6-desoxy-6-methylenaltrexone"	
--	--	---	--

El documento D1¹ divulga procesos para la preparación de morfinanos que tienen una amina terciaria. En particular, este documento divulga procedimientos para la formación de alcaloides de amina terciaria por N-alquilación directa de alcaloides de amina secundaria, los procesos co-mediados por un agente alquilante y un disolvente prótico o una mezcla de un disolvente prótico y un disolvente aprótico.

El documento D2² divulga la producción de compuestos de la familia de los antagonistas-agonistas opiáceos y narcóticos, a partir norhidrocodeinona. En una realización preferida, norhidrocodeinona se somete a reflujo con dimetilcetal sulfosalicílico y derivados de éter de delta-6-enol y luego se convierte totalmente al éter mediante la adición de tetrahidrofurano seco simultáneamente con la eliminación del éter producido de este modo. El éter se hace reaccionar después con ácido metanosulfónico y N-bromoacetamida para formar la sal de hidrobromuro del derivado 7-bromodimetilcetal. De este derivado se puede derivar una variedad de productos, incluyendo el intermedio 14 hidroxinorcodeinona. Las enseñanzas de este documento permiten la derivación utilizando un material de partida que, a diferencia de los materiales de partida de los procesos de la técnica anterior, está disponible en la forma natural (-) o la sintética (+). Por lo tanto, el método proporciona la única ruta conocida para la síntesis de las formas (+) de diversos derivados y productos intermedios, tales como (+)-7-bromo-dimetilcetal nordihidrocodeinona.

El documento D3³ divulga una reacción de Wittig mejorada para hacer 6-desoxi-6-metilenaloxona y 6-desoxi-6-metilenaltrexona (también llamada nalmeveno) a partir de naloxona y naltrexona, respectivamente.

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

En el presente caso, el proceso reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *“Un proceso para la elaboración de naltrexona, que comprende hacer reaccionar noroximorfona con ciclopropilmetil haluro en presencia de N-etil-2-pirrolidona.”* (Pág. 11 del radicado 13-111250-00005-0000).

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica:

1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2010039209&KC=&locale=en_EP&FT=E

2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=9105768&KC=&locale=en_EP&FT=E

3 <http://pdfpiw.uspto.gov/piw?PageNum=0&docid=04535157&IDKey=3C3B9789811F%0D%0A&HomeUrl=http%3A%2F%2Fpatft1.uspto.gov%2Fnetacgi%2Fnp-ph-Parser%3Fsect1%3DPTO1%2526sect2%3DHITOFF%2526d%3DPALL%2526p%3D1%2526u%3D%25252Fnetacgi%25252FPTO%25252Fsrchnum.htm%2526r%3D1%2526f%3D%2526l%3D50%2526s1%3D4535157.PN.%2526OS%3DPN%2F4535157%2526RS%3DPN%2F4535157>

Tabla 1		
Características esenciales	D1	D2
Reiv 1		
Proceso para producir naltrexona	Proceso para producir naltrexona	Proceso para producir naltrexona
hacer reaccionar noroximorfona con ciclopropilmetil haluro en presencia de N-etil-2-pirrolidona (NEP)	hacer reaccionar noroximorfona con ciclopropilmetil bromuro en presencia de N-metil-2-pirrolidona (NMP), DMF o N,N-dimetilacetamida	hacer reaccionar noroximorfona con ciclopropilmetil bromuro en presencia de DMF
		(Fig. 3 y Ejs. 9 y 10)
Efecto	Efecto	Efecto
Rendimiento 90 - 99 %	Rendimiento 91,9 - 98.8 % (Ejs. 7 a 12)	Rendimiento no menciona

El documento D2, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga un proceso para producir naltrexona que consiste en hacer reaccionar noroximorfona con ciclopropilmetil bromuro en presencia de DMF (Fig. 3 y Ejs. 9 y 10).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el proceso divulgado en el documento D2 consiste en que se realiza en presencia de N-etil-2-pirrolidona (NEP), en lugar de la N-metil-2-pirrolidona (NMP), DMF o N,N-dimetilacetamida del estado de la técnica.

No hay evidencia de que el incluir específicamente la N-etil-2-pirrolidona (NEP) proporcione un proceso con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el del documento D2, puesto que el el proceso del documento D2 ya proporciona naltrexona.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el proceso conocido en documento D2 para proporcionar otro el proceso alternativo para producir naltrexona.

El documento D1 divulga un proceso para producir naltrexona que consiste en hacer reaccionar noroximorfona con ciclopropilmetil bromuro en presencia de N-metil-2-pirrolidona (NMP), DMF o N,N-dimetilacetamida. El proceso divulgado en el documento logra rendimientos de 91,9 - 98.8 % (Ejs. 7 a 12).

Por lo tanto, si bien el documento D2 no divulga expresamente la presencia de N-etil-2-pirrolidona, el documento D1 sí sugiere a la persona normalmente versada en la materia, que uno u otro solvente aprótico tales como NMP o NEP que estructuralmente son tan cercanos, puede adicionarse a la mezcla de reacción, logrando así el compuesto naltrexona. De manera que la reivindicación 1 de la solicitud se considera obvia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

Con respecto a la ausencia de efecto técnico esta Oficina observa que los procesos ejemplificados presentan rendimiento de 95 a 99,5 %, mientras que los procesos de los Ejs 7 a 12 del documento D1 presentan rendimiento de 91,9 a 98,8 %; de manera que el proceso reivindicado, caracterizado porque se realiza con el solvente prótico N-etil-2-pirrolidona (NEP), no proporciona alguna ventaja ponderable, en comparación con los procesos del estado de la técnica. Adicionalmente, el documento D1 enseña que la adición de un aceptor de protón; que incluye bases inorgánicas tales como borato de sodio, fosfatos di y tri básicos, carbonatos, bicarbonatos o bases orgánicas (piridina, trietilamina, etc.) (Párr. [0030]); aumenta el rendimiento, que en el estado de la técnica hasta ese momento era de 60-80 %, a valores de 90-99 % (Párr. [0011]).

Dado que las reivindicaciones dependientes 2 a 11 no presentan alguna

característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación independiente, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

En el presente caso, el proceso reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 12 se refiere a: *“Un proceso para la elaboración de nalmafeno que comprende los siguientes pasos i) fabricar naltrexona mediante un proceso conforme con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 II) procesar la naltrexona de manera adicional a partir de i) para nalmafeno opcionalmernte mediante la reacción de Wittig.”* (Pág. 12 del radicado 13-111250-00005-0000).

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 12, y las reveladas en los documentos D2 y D3 que representan el estado de la técnica:

Tabla 2		
Características esenciales	D2	D3
Reiv 12		
Proceso para preparar nalmafeno	Proceso para preparar nalmafeno	Proceso para preparar nalmafeno
Preparar naltrexona según proceso de reivindicaciones 1-11	Preparar naltrexona (Pág. 14, Ej. 11)	Preparar naltrexona (Col. 1, líneas 51 a 60)
Hacer la reacción de Wittig	Hacer la reacción de Wittig (Pág. 14, Ej. 11)	Hacer la reacción de Wittig, mejorada (Col. 1, líneas 51 a 60)

El documento D2, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga un proceso para preparar nalmafeno que consiste en preparar naltrexona (Pág. 14, Ej. 11), hacer la reacción de Wittig (Pág. 14, Ej. 11), precipitar la sal de nalmafeno (Pág. 14, Ej. 11) y purificar la sal de nalmafeno (Pág. 14, Ej. 11).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el proceso divulgado en el documento D2 consiste en que el primer paso, es decir la síntesis de naltrexona, se realiza en presencia de N-etil-2-pirrolidona (NEP), en lugar de la N-metil-2-pirrolidona (NMP), DMF o N,N-dimetilacetamida del estado de la técnica.

No hay evidencia de que el incluir específicamente la N-etil-2-pirrolidona (NEP) proporcione un proceso con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el del documento D2, puesto que el el proceso del documento D2 ya proporciona naltrexona y, a partir de ella, nalmafeno.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el proceso conocido en documento D2 para proporcionar otro el proceso alternativo para producir naltrexona y, a partir de ella, nalmafeno.

El documento D3 divulga un proceso para producir naltrexona y, a partir de ella, nalmafeno que consiste en hacer reaccionar noroximorfona con ciclopropilmetil bromuro en presencia de N-metil-2-pirrolidona (NMP), DMF o N,N-dimetilacetamida. El proceso divulgado en el documento logra rendimientos de naltrexona 91,9 - 98.8 % (Ejs. 7 a 12). Y la reacción de Wittig es la conocida reacción de la naltrexone con una sal trifenil fosfoniolido (llamado reactivo Wittig) para dar nalmafeno. Además, el documento D3 divulga un proceso de Wittig mejorado, considerando que el proceso del hasta entonces estado de la técnica requería manipulaciones de temperatura complejas (de 75-80°C, enfriamiento a temperatura ambiente y aumento de temperatura a 55-60°C por 18 horas y otra

vez enfriamiento (Col 1, líneas 41 a 50).

Por lo tanto, si bien el documento D2 no divulga expresamente la presencia de N-etil-2-pirrolidona, sí sugiere a la persona normalmente versada en la materia, que uno u otro solvente aprótico del tipo NMP o NEP, que estructuralmente es tan cercano, puede adicionarse a la mezcla de reacción, logrando así el compuesto naltrexona. Y, de otro lado, el documento D3 divulga un proceso de Wittig aún mejor que el que se da a conocer en el documento D2. De manera que la reivindicación 12 de la solicitud se considera obvia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

Dado que la reivindicación dependiente 13 no presenta alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación independiente, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2010039209	1 – 11	Nivel Inventivo
D2	WO9105768	1 – 13	Nivel Inventivo
D3	US4535157	12-13	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 (60) días contados a partir del día siguiente 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 2014-05-13

Elaboró: Olga Rosa Gonzalez Fonseca

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon