

Señor Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.



No. 13-111250- -00007-0000

Fecha: 2014-08-06 16:22:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 8

Trámite : 011

Evento : 378

Actuación : 523

Referencia : Expediente **No. 13.111.250**
Asunto : Solicitud de patente para: **"Método para la elaboración de naltrexona"**.
Solicitante : H. LUNDBECK A/S
Fecha de solicitud: 3 de Mayo de 2013.

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio **No. 5438** notificado por fijación en lista el 13 de mayo de 2014.

2. Mediante oficio No. **5438** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren al nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 11 en vista de los documentos D1: WO2010039209 y D2: WO9105768, de las reivindicaciones 12-13 en vista de los documentos D2 y D3:US4535157.

3. **Respuesta a las objeciones**

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar los siguientes argumentos:

3.1 **Argumentos a favor de la falta de Nivel inventivo**

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 852 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0789 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2365- COLOMBIA

“Artículo 18.- 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”.

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente, se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

Respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha expuesto en la Interpretación Prejudicial del proceso 13-IP-2010:

“En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado”.[señalado fuera del texto]

Por lo anterior, se entiende que para que una persona medianamente versada en la materia pudiera derivar de manera obvia una invención, requeriría simplemente aplicar sus conocimientos técnicos. En contraste, todo aquello que va más allá de la simple aplicación de los conocimientos técnicos y que no ha sido revelado en el estado de la técnica, debe ser considerado inventivo.

CAVELIER

A B O G A D O S

Teniendo en cuenta lo anterior, respetuosamente nos permitimos indicar las razones por las cuales los mencionados documentos tampoco afectan este requisito como se demostrará a continuación:

El Examinador considera que el documento D2 es el más cercano a la presente solicitud. Sin embargo, mi representada considera D1 como el estado de la técnica más cercano y por lo tanto, a continuación se presentan las razones por las cuales la presente invención se debe tener como inventiva frente al estado de la técnica en ambos casos: (i) considerando D1 como el documento más cercano y (ii) considerando D2 como el documento más cercano.

3.1.1 La presente solicitud sí tiene nivel inventivo partiendo de D2 como el documento más cercano.

De acuerdo con el Examinador, las enseñanzas de los documentos D1 y D2 afectan el nivel inventivo de la presente solicitud de patente.

En particular, al considerar D2 como el documento más cercano del estado de la técnica el cual divulga en términos generales, en la gráfica 3A, un método para la preparación de naltrexona [(-) -21] de noroximorfona [(-) -19] por N-alkilación de noroximorfona con bromuro de ciclopropilmetilo. Sin embargo, no existe enseñanza o sugerencia alguna en D2 de disolventes a ser utilizados en este proceso ni existen ejemplos que demuestran cómo llevar a cabo el proceso descrito en la tabla 3 A.

En contraste a las afirmaciones del Examinador, ni el ejemplo 9, ni el ejemplo 10 se relacionan con el proceso de la tabla de 3A. En efecto, el Ejemplo 9 se refiere al proceso del gráfico 3B en el cual reaccionan (-)-noroxicodona [(-) -18] con bromometilciclopropano para obtener el éter (+)-naltrexona-3-O-metil [(+) -24]. El ejemplo 10 continúa mediante la conversión de (+)-naltrexona-3-O-metil éter [(+) -24] para (+)-naltrexona [(+) -21].

La diferencia entre la invención reivindicada y D2 es que la invención reivindicada proporciona un método para la preparación de la naltrexona, que comprende la etapa de hacer reaccionar noroximorfona con un haluro de ciclopropilmetilo en presencia de N-etil-2-pirrolidona (NEP).

El efecto técnico conferido por esta diferencia es que la reacción de noroximorfona con haluro de ciclopropilmetilo en presencia de N-etil-2-pirrolidona (NEP) proporciona un método para la preparación de la naltrexona en un proceso de un solo paso en lugar de un proceso de dos pasos como se describe en los Ejemplos 9-10 de D2. Además, el

proceso de la reivindicación 1 proporciona naltrexona como un compuesto químicamente puro en un alto rendimiento.

El problema técnico a partir de las enseñanzas de D2, consiste en la necesidad de proporcionar un procedimiento mejorado para la preparación de naltrexona a partir de noroximorfona. Este problema es el que precisamente soluciona la presente invención toda vez que proporciona un procedimiento en el que la naltrexona se puede obtener mediante alquilación directa de noroximorfona con haluro de ciclopropilmetilo en presencia de N-etil-pirrolidinona. Los rendimientos molares de naltrexona obtenidos en los Ejemplos 2, 5, 6 y 7 de acuerdo con la presente invención (ejemplos en los que la naltrexona se ha aislado) están en el intervalo de 88-93% y la pureza de la naltrexona en todos estos ejemplos es por lo menos 99 %. La cantidad de naltrexona 3-ciclopropilmetil está en el intervalo de 0,3-0,4%.

Por el contrario, el ejemplo 9 en D2 proporciona (+) Éter-naltrexona-3-O-metil en un rendimiento molar del 84% y en el Ejemplo 10 a continuación proporciona la naltrexona a partir de éter (+)-naltrexona-3-O-metil en un rendimiento de 57%. De modo que, es claro que el rendimiento de la naltrexona es del 48% en comparación con el material de partida noroxicodona. D2 no proporciona ninguna información en cuanto a la pureza de la naltrexona obtenido o la cantidad de naltrexona 3-ciclopropilmetilo.

Es decir, la solución tal como se establece en la reivindicación 1 resuelve el problema proporcionando naltrexona en un proceso de dos pasos, con un rendimiento que es considerablemente mayor en comparación con aquel obtenido empleando el método de D2.

La forma en que se soluciona el problema técnico planteado con la presente solicitud, no se puede considerar obvio u evidente a partir de las enseñanzas del estado de la técnica, ya que dichos documentos por separado o en conjunto no enseñan ni sugieren como un todo las etapas y condiciones del método objeto de protección.

Por ejemplo, el esquema 3 en D2 no da ninguna orden en relación con la adición de disolventes y otros parámetros de proceso. Por lo tanto, una persona versada en la materia no se vería motivada a partir de las enseñanzas de dicho documento a obtener la presente invención en la cual se desarrolla un método para producir naltrexona por alquilación directa de noroximorfona con ciclopropilmetilo haluro. En efecto, vale la pena resaltar que aunque una persona versada se viera motivada a emplear las enseñanzas de dicho documento, una descripción más detallada del esquema 3 se realiza en los ejemplos 9-10 y para llegar a la presente invención a partir de dichos ejemplos, una

CAVELIER

A B O G A D O S

persona versada en la materia tendría que desarrollar un proceso totalmente nuevo a partir de otro material (noroximorfona lugar de noroxicodona) e iniciar un programa de investigación con el fin de investigar los disolventes útiles, temperaturas de reacción, tiempos de reacción y los métodos de aislamiento etc.

De otro lado, D1 da a conocer un método para la preparación de la naltrexona de noroximorfona por N-alquilación de noroximorfona con bromuro de ciclopropilmetilo en presencia de un disolvente prótico. En el párrafo [0028] de D1, se enseña que dichos disolventes próticos incluyen agua, alcohol, ácido inorgánico y el ácido orgánico. La mezcla de reacción de D1 opcionalmente también incluye un disolvente aprótico (ver párrafo [0029] de D1) que se puede seleccionar de, por ejemplo DMF, DMSO, NMP, DMAC, acetato de etilo, etc. El examinador afirma de forma errónea que la N-metil-2-pirrolidona (NMP) y N-etil-2-pirrolidona (NEP) son disolventes próticos. Sin embargo, vale la pena aclarar que es muy claro a partir de D1 y en especial en los ejemplos 7-12 de dicho documento que todo se aplica a mezclas de reacción que comprenden cantidades considerables de agua como un disolvente prótico. Además, las mezclas de reacción de los Ejemplos 7-12 comprenden un disolvente aprótico seleccionado de NMP (Ejemplos 1-9), DMF (Ejemplos 10 y 11) y N, N-dimetilacetamida (DMAC) (Ejemplo 12). En ninguna parte de D1 se mencionó que el disolvente de reacción aplicada en la reacción de noroximorfona con ciclopropilmetilo comprende N-etil-2-pirrolidona.

Los rendimientos molares de naltrexona obtenidos en los Ejemplos 7-12 de D1 está en el intervalo de 74-99% (tomando los pesos moleculares en cuenta). La pureza de la noroximorfona en los mismos ejemplos se encuentra en una gama de 92 a 98,5%, mientras que la cantidad de naltrexona 3-ciclopropilmetil está en el intervalo de 0,6 a 4,8%.

El examinador señala NMP y NEP como estructuralmente similares. Sin embargo, al tener en cuenta la información revelada en los ejemplos 7-12 al parecer el disolvente de reacción comprende NMP (Ejemplos 7-9 de D1) lo cual permite obtener la naltrexona con un rendimiento de 74-90% y una pureza de 91-97%, mientras que la cantidad de naltrexona 3-ciclopropilmetil está en el intervalo de 1,0 a 4,8%.

Los ejemplos en los que NMP no está comprendido en el disolvente de reacción (Ejemplos 10-11) proporcionan todos los naltrexona en una mayor pureza y la naltrexona 3-ciclopropilmetil en una cantidad menor que los ejemplos con NMP en el disolvente. La persona experta en la técnica, por lo tanto no vería motivada a buscar un reemplazo de NMP con el fin de desarrollar un procedimiento mejorado para la preparación de

CAVELIER

A B O G A D O S

naltrexona a partir de noroximorfona, sino que en su lugar buscaría alternativas a DMF y DMAC que son estructuralmente diferentes de la NEP.

Teniendo en cuenta lo anterior, una persona versada en la materia no realizaría el intercambio de NMP con NEP con el fin de desarrollar un método mejorado para la preparación de naltrexona a partir de la noroximorfona en la que la naltrexona se obtiene con un alto rendimiento y pureza, y en el que la cantidad de 3 - ciclopropilmetilo naltrexona es baja. Así entonces, es claro que no es posible derivar de manera obvia u evidente la presente invención a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 por si solos o combinados.

3.1.2 La presente solicitud sí tiene nivel inventivo partiendo de D2 como el documento más cercano.

Considerando el documento D1 cómo el más cercano, mi representada desea poner de presente que dicho documento describe un método para producir naltrexona por alquilación directa de noroximorfona con haluro de ciclopropilmetilo. Es decir, D1 utiliza el mismo material de partida como el proceso de la invención.

D1 da a conocer un método para la preparación de la naltrexona de noroximorfona por N-alquilación de noroximorfona con bromuro de ciclopropilmetilo en presencia de un disolvente prótico. En el párrafo [0028] de D1, dichos disolventes próticos incluyen agua, alcohol, ácido inorgánico y el ácido orgánico. La mezcla de reacción de D1 opcionalmente también incluye un disolvente aprótico (ver párrafo [0029] de D1) que se puede seleccionar de, por ejemplo DMF, DMSO, NMP, DMAC, acetato de etilo etc .

La diferencia entre la invención reivindicada y D1 es que la invención reivindicada implica el uso del disolvente aprótico N-etil-2-pirrolidona (NEP) en la mezcla de reacción.

El efecto técnico conferido por esta diferencia es que la reacción de noroximorfona con haluro de ciclopropilmetilo en presencia de N-etil-2-pirrolidona (NEP) proporciona un método mejorado para la preparación de naltrexona, en el que la naltrexona es obtenida como un compuesto químicamente puro en un alto rendimiento y el impureza 3-ciclopropilmetil naltrexona está presente en una cantidad baja.

En vista de D1, el problema técnico objetivo a ser resuelto por la presente invención puede ser formulado como la necesidad de un procedimiento mejorado para la preparación de naltrexona a partir de noroximorfona.

El problema anterior se resuelve mediante un procedimiento en el que la naltrexona se puede obtener mediante alquilación directa de noroximorfona con haluro de ciclopropilmetilo en presencia de N-etil-pirrolidinona. Los rendimientos molares de naltrexona obtenidos en los Ejemplos 2, 5, 6 y 7 de acuerdo con la presente invención (ejemplos en los que la naltrexona se ha aislado) están en el intervalo de 88-93% y la pureza de la naltrexona en todos estos ejemplos es por lo menos 99 %. La cantidad de 3-ciclopropilmetil naltrexona está en el intervalo de 0,3-0,4%. Por el contrario, los rendimientos molares de naltrexona obtenidos en los Ejemplos 7-12 de D1 permiten obtener naltrexona en un rendimiento molar de 74-99% (tomando los pesos moleculares en cuenta). La pureza de la noroximorfona en los mismos ejemplos se encuentra en una gama de 92 a 98,5%, que es sustancialmente más baja que las purezas obtenidas de acuerdo con la presente invención; y la cantidad de 3-ciclopropilmetil naltrexona está en el intervalo de 0,6 a 4,8%, que es sustancialmente mayor que la cantidad obtenida de acuerdo con la presente invención. De modo que, la presente solicitud de patente soluciona el problema planteado toda vez que proporciona naltrexona en una pureza más elevada y con una menor cantidad de la impureza 3-ciclopropilmetil naltrexona en comparación con los resultados obtenidos empleando el método D1.

Así entonces, es claro que la materia de invención revelada en la presente solicitud de patente se debe tener como inventiva frente a las enseñanzas de los documentos citados toda vez que los mismos no enseñan ni sugieren como un todo las características técnicas esenciales del método objeto de protección en la presente solicitud y tal cómo se demostró previamente una persona versada en la materia no se vería motivada a solucionar el problema técnico acá planteado y/o a predecir el efecto obtenido mejorado en términos de pureza y rendimiento del estado de la técnica.

Con respecto a las reivindicaciones 12 y 13, vale la pena resaltar que dichas reivindicaciones se refieren al proceso para producir nalmafeno de naltrexona, en donde la naltrexona se prepara con un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11 y por lo tanto, dichas reivindicaciones 12 y 13 también deben considerarse novedosas e inventivas teniendo en cuenta los argumentos arriba mencionados.

3.2 Conclusión

Por lo tanto, consideramos que el Examinador está pasando por alto que una sola diferencia con respecto al estado de la técnica, permite concluir que el objeto reivindicado es nuevo. Además, está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo,

8

CAVELIER
A B O G A D O S

como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

4. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 5438, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

COLO-03003-0841-127-5
MGM\MGM\ID-269814\WPCL3003
No. M-2014-269814\MGM

mgm