

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-122226- -6	FECHA: 2015-05-16 22:56:02
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 10
ACT: 430 REQUERSOLICITA	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ

Asunto: Radicación: 14-122226- -6
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 430
Oficio: 5142
Folios: 10

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/EP2012/074623				
Fecha de Presentación Internacional	06/12/2012				

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. 14-122226-00000-0000	06/Junio/2014
Reivindicaciones:	Radicado No. 14-122226-00000-0000	06/Junio/2014
Oposiciones:	Radicado No. 14-122226-00001-0000	Lafrancol 11/Septiembre/2014
Respuesta del solicitante:	Radicado No. 14-122226-00005-0000	16/Marzo/2015
Prioridad:	DK PA 2011 00948	06/Diciembre/2011
	US 61 567 148	06/Diciembre/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

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 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. En el presente caso se tiene en cuenta la totalidad del capítulo reivindicatorio.

Título de la solicitud: "Proceso de recuperación de clorhidrato de nalmefeno".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar nuevos y mejores procesos para la recuperación de clorhidrato de nalmefeno a partir de composiciones acuosas que contienen nalmefeno y ciertas impurezas, tales como los licores madre obtenidos a partir de métodos de preparación de clorhidrato dihidrato de nalmefeno en particular de mejores procesos que proporcionen clorhidrato de nalmefeno en una forma altamente pura.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un proceso para la recuperación de clorhidrato de nalmefeno a partir de una composición acuosa que contiene clorhidrato de nalmefeno y naltrexona, comprendiendo dicho proceso el paso de aislar clorhidrato de nalmefeno a partir de una suspensión acuosa que comprende aducto de bisulfito de naltrexona y clorhidrato de nalmefeno sólido.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 489/08, A61K 31/485, A61P 25/30.

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es concisa porque reclama un proceso para la recuperación de clorhidrato de nalmefeno porque no establece como se lleva a cabo el aislamiento del clorhidrato de nalmefeno a partir de una suspensión acuosa que comprende un aducto de bisulfito de naltrexona y clorhidrato de nalmefeno sólido, lo cual no permite establecer de manera precisa el alcance de la solicitud. Se sugiere incluir el contenido de la reivindicación 3 dentro de la reivindicación independiente porque un proceso debe ser caracterizado por sus etapas.

Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras porque primero se señala que se reclama un proceso para la recuperación de clorhidrato de nalmefeno a partir de una composición acuosa y posteriormente que el aislamiento del clorhidrato de nalmefeno se realiza a partir de una suspensión acuosa, lo cual puede generar confusión cuando la reivindicación 2 señala que la composición acuosa es una solución acuosa porque en la reivindicación 1 nunca se menciona como se realiza el paso de solución a suspensión. Se sugiere caracterizar el proceso de la reivindicación independiente por sus etapas, de acuerdo a lo soportado en la descripción, con el fin de evitar confusiones a la hora de determinar el alcance del capítulo reivindicatorio.

La reivindicación 3 no es concisa porque señala que la composición acuosa se mezcla con una sal de bisulfito o con una sal adecuada para generar el anión bisulfito en medio acuoso, pero no establece cuales son las opciones de sal adecuada, lo cual genera una cantidad de posibles opciones de procesos no soportados en la descripción. La descripción solo soporta el uso de bisulfito de sodio. Se sugiere restringir la materia reclamada a la efectivamente soportada en la descripción.

La reivindicación 3 reclama un proceso en el que los pasos (b) y (c) se pueden llevar a cabo en forma simultánea y/o consecutiva en cualquier orden, sin embargo, según lo

mostrado en los ejemplos, cuando el paso (c) se lleva a cabo primero que el paso (b) (Ejemplo 1) el rendimiento del proceso es aún menor que el rendimiento obtenido en el ejemplo 4 donde no se efectúa adición de sal de bisulfito y no se realiza extracción con disolvente orgánico. Se sugiere modificar la reivindicación 3 de tal manera que elimine la afirmación en cuanto a que los pasos (b) y (c) se pueden llevar a cabo en forma simultánea y/o consecutiva en cualquier orden porque solamente los ejemplos 2 y 3 en los cuales el paso (b) se efectúa primero que el paso (c) presentan un rendimiento mayor que el rendimiento del ejemplo 4.

La reivindicación 3 no se encuentra enteramente soportada en la descripción porque la descripción no soporta el proceso donde los pasos b y c se realizan de forma simultánea. Se sugiere restringir las reivindicaciones a la materia efectivamente soportada en la descripción.

La reivindicación 3 no es concisa porque no establece como se lleva a cabo la etapa de aislar el sólido de la mezcla obtenida en el paso (d), lo cual también se considera relevante teniendo en cuenta que de esta etapa también depende el rendimiento del proceso. La descripción menciona que el sólido se filtró y se lavó con diclorometano y acetona en los ejemplos 2 y 3, y con acetona en el ejemplo 1. Se sugiere restringir la materia reclamada a la efectivamente soportada en la descripción.

La reivindicación 3 no es concisa porque no establece un rango de temperaturas a las cuales se realiza el paso (d). Se sugiere establecer un rango de temperatura de acuerdo a lo soportado en la descripción.

La reivindicación 4 no se encuentra soportada en la descripción porque la descripción no soporta ningún proceso en el cual los pasos (b) y (c) se lleven a cabo en forma simultánea. Se sugiere restringir el capítulo reivindicatorio a la materia efectivamente probada y soportada en la descripción.

La reivindicación 5 reclama un proceso donde los pasos (b) y (c) se llevan a cabo en forma consecutiva comenzando por el paso (c), seguido por el paso (b). Sin embargo, según lo mostrado en los ejemplos, cuando el paso (c) se lleva a cabo primero que el paso (b) (Ejemplo 1) el rendimiento del proceso es aún menor que el rendimiento obtenido en el ejemplo 4 donde no se efectúa adición de sal de bisulfito y no se realiza extracción con disolvente orgánico. Se sugiere eliminar la reivindicación del capítulo reivindicatorio porque el proceso reclamado no supone una mejora a lo divulgado previamente en el estado de la técnica.

La reivindicación 7 no es concisa porque no establece las opciones de disolvente orgánico con el que se realiza la extracción a la composición acuosa, lo cual genera una gran cantidad de posibilidades no soportadas y no probadas en la descripción. La descripción solamente soporta una etapa de extracción con diclorometano. Se sugiere restringir la materia reclamada a la efectivamente soportada en la descripción.

La reivindicación 11 no es concisa porque no establece las opciones de disolvente orgánicos incluidos de acuerdo a lo soportado en la descripción. La descripción soporta el uso de acetona o una mezcla de diclorometano y acetona. Se sugiere incluir las opciones de disolventes de acuerdo a lo soportado en la descripción.

La reivindicación 14 no se encuentra soportada en la descripción porque la descripción no presenta ningún ejemplo de proceso de producción de clorhidrato dihidrato de nalmefeno o clorhidrato monohidrato de nalmefeno, sino de procesos de purificación o recuperación de clorhidrato de nalmefeno a partir de una solución acuosa o licor madre que comprende clorhidrato de nalmefeno. Se sugiere eliminar la reivindicación del capítulo reivindicatorio.

5. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La Solicitud no cumple con el Requisito de Unidad de Invención porque se refiere a 2, Grupos Inventivos.

Los Grupos Inventivos están definidos por las siguientes características **esenciales**:

- 1° proceso de recuperación de clorhidrato de nalmefeno a partir de una composición acuosa que contiene clorhidrato de nalmefeno y naltrexona (Reivs. 1 – 13).
- 2° Compuesto de la reivindicación 15.

No se encuentra un concepto común entre los dos grupos señalados porque la obtención de aductos de bisulfito de un compuesto opiode, dentro de un proceso de purificación, ya era conocida en el estado de la técnica, documento US2008312442, el cual divulga la formación de aductos de bisulfito de compuestos morfina 6-ona.

Se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

6. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Lafrancol

1. Afirma el oponente que la presente solicitud incumple los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, que son: Novedad, Nivel Inventivo y Aplicación Industrial.
2. El oponente señala que las composiciones farmacéuticas que comprenden clorhidrato de Nalmefeno y Naltrexona como base para un proceso de recuperación del clorhidrato de Nalmefeno a partir de una composición acuosa, son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica y que no existe ninguna novedad sobre estos preceptos y mucho menos nivel inventivo, y agrega que las composiciones farmacéuticas que involucran moléculas como las propuestas en la presente solicitud, no presentan ninguna clase de novedad ni de nivel inventivo, luego sería inadecuado conceder un beneficio patentario para la materia reclamada en la presente solicitud, para lo cual trae a colación las menciones realizadas sobre naltrexona en "The Merck Index", donde señala que puede observarse que el principio activo Naltrexona se encuentra bajo el conocimiento público desde un tiempo considerable ya que ostentó beneficio patentario concedido por Estados Unidos de América, No. US 3332950 (Año 1967).
3. El oponente establece que la solicitud en comento pretende reivindicar combinaciones, las cuales no se consideran invenciones y que la mezcla (combinaciones) de productos (moléculas) conocidos y su variación, no se consideran invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial, nivel inventivo y novedad, luego no pueden acceder a beneficios patentarios.
4. El oponente afirma que la solicitud en curso carece de los requisitos fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención, particularmente en materia de Novedad y/o Nivel Inventivo si se tiene en cuenta la materia revelada entre otros, en documentos como: US2011251228, EP2121699, US2888312442, US3896226, US3814768.

Respuestas del Solicitante

El solicitante señala que el proceso reclamado se diferencia del divulgado en el documento D1 porque el proceso de la presente invención implica separar el HCl

nalmefeno partir de una suspensión acuosa que comprende un aducto de bisulfito de naltrexona y nalmefeno HCl sólido, y presenta una tabla en la que menciona las diferencias entre la materia reclamada y la divulgada en la anterioridad.

El solicitante establece que el proceso reclamado no es obvio a partir de la información divulgada en el documento D1 porque dicho documento no enseña, ni sugiere nada en cuanto a la existencia de impurezas tales como naltrexona y óxidos de fosfina en las aguas madre, sino que D1 únicamente se centra en la recuperación de nalmefeno HCl y no menciona las impurezas que podrían ser recuperadas junto con el nalmefeno HCl.

El solicitante señala que la persona versada en la materia no podría llegar al proceso reclamado a partir del documento D1, aún si se combinara con las enseñanzas del documento D2 porque dicho documento no hace ninguna referencia en cuanto al uso de una sal de bisulfito con el fin de recuperar HCl nalmefeno con una cantidad reducida de naltrexona y la persona medianamente versada en la materia tendría que hacer la analogía de que el 14-hidroxicodeinona y naltrexona se comportan de manera similar cuando se exponen a una sal bisulfito, pero que existen varias diferencias estructurales entre la naltrexona y la 14- hidroxicodeinona como por ejemplo que la 14-hidroxicodeinona es un cetona alfa-beta insaturada y por el contrario, la naltrexona y la oxicodona son estructuralmente más cercanas y relacionadas dado que la oxicodona, como la naltrexona es un compuesto de morfina-6-ona. El solicitante menciona que dado que la oxicodona y la naltrexona son estructuralmente relacionadas, siendo ambas morfina-6-ona, es difícil creer que el experto se vería motivado por D2, a aplicar un método similar con el fin de eliminar la naltrexona de una mezcla que comprende naltrexona y nalmefeno HCl.

En cuanto a la combinación de los documentos D1 y D3 el solicitante señala que todos los ejemplos 1-4 del documento D3 se refieren a la eliminación de 14-hidroxicodeinona de oxicodona y no hay ejemplos en D3 relacionados a la naltrexona, y mucho menos los ejemplos que muestran la formación de un aducto de bisulfito de un compuesto morfina-6-ona y que por lo tanto no existe sugerencia alguna en D3 que llevara a la persona experta a modificar el proceso de D1 mediante la adición de una sal bisulfito y precipitar nalmefeno HCl a partir de una suspensión acuosa con el fin de llegar a un método mejorado para la recuperación de HCl nalmefeno.

En cuanto a los documentos D4 y D5 el solicitante establece que los mismos describen un método para la fabricación de nalmefeno y que no hay ninguna mención de un aducto de bisulfito de la naltrexona y mucho menos cualquier mención de uso de formación de un aducto de bisulfito con el fin de aislar el clorhidrato de nalmefeno a partir de una suspensión acuosa. El solicitante menciona que D4 y D5 no proporcionan ningún incentivo para la persona medianamente versada en la materia para llegar a la presente invención.

Respuesta del Examinador Técnico

Este despacho encuentra que el documento US2008312442 citado en la oposición si afecta el nivel inventivo del proceso reclamado tal como se presentará en el examen de patentabilidad.

El documento US2008312442 citado en la Oposición desvirtúa el Nivel Inventivo del objeto de esta solicitud; por lo cual se considerará dentro del Examen de Patentabilidad.

7. 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: Diciembre 06 de 2011, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2010136039	Preparation of nalmefene hydrochloride from naltrexone	02/Diciembre/2010
D2	US2008312442	Process for Preparing Morphinan-6-One Products with Low Levels of Alpha, Beta-Unsaturated Ketone Compounds	18/Diciembre/2008

D1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2010136039A1&KC=A1&FT=D&ND=5&date=20101202&DB=EPODOC&locale=en_EP

Divulga un proceso de obtención y purificación de clorhidrato de nalmefeno por reacción de Wittig y posteriormente por extracción por solventes y recristalización (Ej. 1).

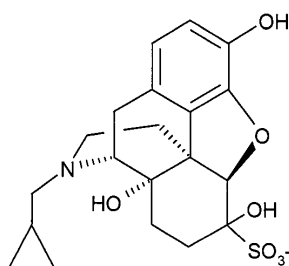
D2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2008312442A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20081218&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP

Divulga un método para purificar compuestos morfinan 6-ona por tratamiento con un compuesto de sulfito con el fin de lograr la eliminación de las impurezas cetona α,β -insaturadas. El documento enseña que el mencionado proceso puede ser usado en la purificación de naltrexona (Esquema de reacción 8) y señala que varios productos 1,2 y 1,4 sulfonados de adición se forman del compuesto morfinan 6-ona y el compuesto cetona α,β -insaturado por reacción con el ión bisulfito, posteriormente por manejo del pH se llega a la obtención de compuesto morfinan 6-ona deseado, con una mayor pureza, y eliminación de la impureza cetona α,β -insaturada (Párrs. [0071] y [0084]; Esquema 13C). En consecuencia, aunque el documento D2 no divulgue específicamente el compuesto reclamado en la reivindicación 15, es claro que éste se generó dentro del proceso de purificación de naltrexona divulgado en el esquema de reacción 8 del documento D2. El compuesto de la reivindicación se encuentra implícitamente divulgado en el documento D2.

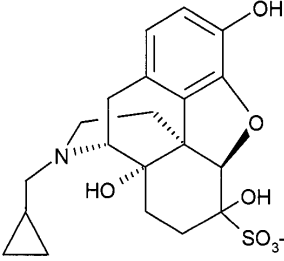
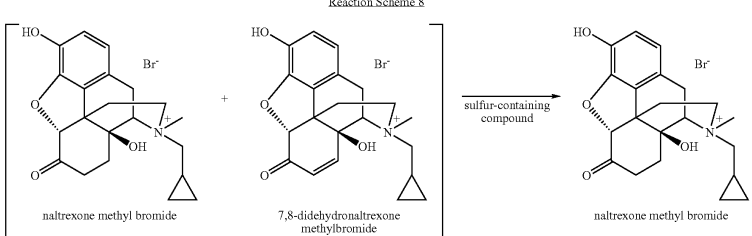
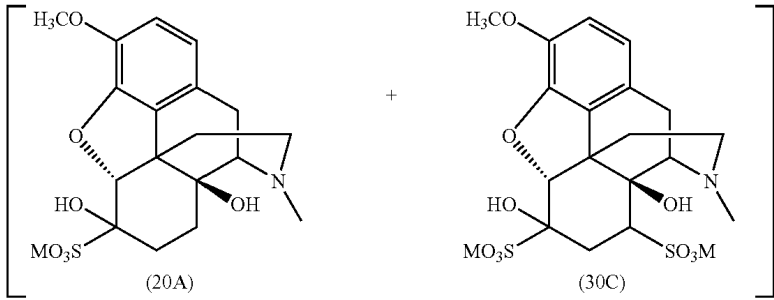
8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 15 consiste en un compuesto representado por la fórmula:



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

Características esenciales	D1
Un compuesto representado por la fórmula: 	Divulga la reacción: Reaction Scheme 8  Y señala que varios 1,2 y 1,4 productos sulfonados de adición se forman del compuesto morfina 6-ona y el compuesto cetona α,β-insaturado por reacción con el ión bisulfito, posteriormente por manejo del pH se llega a la obtención de compuesto morfina 6-ona deseado con una mayor pureza y eliminación de la impureza cetona α,β-insaturada (Párrs. [0071] y [0084]; Esquema 13C). Reaction Scheme 13C  El esquema 13C muestra como se obtienen dos aductos diferentes dependiendo de si el anillo c tiene o no un doble enlace.

Las características **esenciales** del compuesto de la reivindicación 15 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, el cual enseña un método para purificar compuestos morfina 6-ona por tratamiento con un compuesto de sulfito con el fin de lograr la eliminación de las impurezas cetona α,β -insaturadas. El documento enseña que el mencionado proceso puede ser usado en la purificación de naltrexona (Esquema de reacción 8) y señala que varios productos 1,2 y 1,4 sulfonados de adición se forman del compuesto morfina 6-ona y el compuesto cetona α,β -insaturado por reacción con el ión bisulfito, posteriormente por manejo del pH se llega a la obtención de compuesto morfina 6-ona deseado con una mayor pureza y eliminación de la impureza cetona α,β -insaturada (Párrs. [0071] y [0084]; Esquema 13C). En consecuencia, aunque el documento D2 no divulgue específicamente el compuesto reclamado en la reivindicación 15, es claro que éste se generó dentro del proceso de purificación de naltrexona divulgado en el esquema de reacción 8 del documento D2. El compuesto de la reivindicación se encuentra implícitamente divulgado en el documento D2.

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D2.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un proceso para la recuperación de clorhidrato de nalmefeno a partir de una composición acuosa que contiene clorhidrato de nalmefeno y naltrexona, comprendiendo dicho proceso el paso de aislar clorhidrato de nalmefeno a partir de una suspensión acuosa que comprende aducto de bisulfito de naltrexona y clorhidrato de nalmefeno sólido.

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

Características esenciales	D1	D2
Un proceso para la recuperación de clorhidrato de nalmefeno a partir de una composición acuosa que contiene clorhidrato de nalmefeno y naltrexona, comprendiendo dicho proceso	Un proceso de obtención y purificación de clorhidrato de nalmefeno por reacción de Wittig y posteriormente por extracción por solventes y recristalización (EJ. 1)	Enseña que una forma de purificar compuesto morfina 6-ona es haciendo reaccionar el compuesto con una fuente de bisulfito para formar un aducto de bisulfito y por diferencia de solubilidad entre el aducto y el compuesto de interés lograr la eliminación del derivado de morfina no deseado (resumen, reiv. 1).
el paso de aislar clorhidrato de nalmefeno a partir de una suspensión acuosa que comprende aducto de bisulfito de naltrexona y clorhidrato de nalmefeno sólido.	No lo menciona	

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

El documento D1 divulga un proceso de obtención y purificación de clorhidrato de nalmefeno por reacción de Wittig y posteriormente por extracción por solventes y recristalización (Ej. 1).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el procedimiento de D1 consiste en que el documento D1 no enseña un proceso de purificación del clorhidrato de nalmifeno por medio de la reacción con una fuente de bisulfito.

El efecto que logra el incluir esta característica es que el proceso reclamado permite purificar el clorhidrato de nalmefeno reduciendo la cantidad de naltrexona presente en el producto final.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el proceso de purificación de clorhidrato de nalmefeno divulgado en el documento D1 para obtener un proceso de purificación en el cual se reduzca la cantidad de naltrexona presente en el producto final”.

Sin embargo, el documento D2 enseña que una forma de purificar compuesto morfina 6-ona es haciendo reaccionar el compuesto con una fuente de bisulfito para formar un aducto de bisulfito y por diferencia de solubilidad entre el aducto y el compuesto de interés lograr la eliminación del derivado de morfina no deseado (resumen, reiv. 1).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, que por su conocimiento común¹ sabe que una forma de purificación de compuestos carbonílicos, como cetonas cíclicas, es la formación de aductos con bisulfito, se vería motivada por la información divulgada en el documento D2 a incluir dentro del proceso divulgado en el documento D1 una etapa de formación de un aducto de naltrexona con bisulfito, porque el documento D2 enseña que esta es una forma de eliminar impurezas del compuesto morfina del cual se obtiene el compuesto de interés. Por lo cual el objeto de la reivindicación 1 se considera obvio.

Conclusión:

¹ Mecanismos de reacción en química orgánica. Peter Sykes. Editorial reverté, s.a. 1985, reimpresión Mayo 2002.

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18), de la misma forma que sus reivindicaciones dependientes 1 – 14.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2010136039	1 – 14	Nivel Inventivo
D2	US2008312442	1 – 14 y 15	Nivel Inventivo/Novedad

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 2015-05-19

Elaboró: Juanita Catalina Rico Valbuena
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza