

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-122226-00005-0000

Fecha: 2015-03-16 15:15:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 8

P-4767

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 14-122.226
Solicitud de patente a nombre de H. LUNDBECK A/S

Yo, SILVANA MARIA LOPEZ DÍAZ identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como NUEVA apoderada de acuerdo con el poder presentado el 19 de diciembre de 2014 de la sociedad H. LUNDBECK A/S, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 11920 notificado por fijación en lista el 18 de junio de 2013 mediante el cual se nos comunica que la oposición presentada por LAFRANCOL S.A.S reúne los requisitos formales exigidos por la ley al memento de su presentación, nos permitimos manifestar:

1. PRETENSIONES DE LAS OPOSICIONES:

Nos oponemos a la pretensión del escrito de oposiciones por cuanto, la invención presentada por el solicitante es una invención patentable a la luz de la Decisión 486 y cumple con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial. En consecuencia, se debe otorgar el privilegio de patente de invención y expedir el título correspondiente.

Como primera medida, respetuosamente nos permitimos decir ante ese Despacho que consideramos que el opositor no acredita su legítimo interés para presentar la oposición que nos ocupa, ya que no presenta ninguna evidencia con la cual confirme que se encuentra en preparativos para comercializar o bien se encuentre comercializando un proceso para la recuperación de nalmefeno clorhidato.

Como segundo aspecto, atentamente nos permitimos manifestar que del análisis de la oposición presentada por el Laboratorio LAFRANCOL S.A.S., no se desprende NINGUN ARGUMENTO MOTIVADO Y FUNDAMENTADO en contra de la materia objeto de la presente invención.

7/8

En efecto, en la oposición radicada por Lafrancol S. A. S., se hace referencia a los siguientes documentos:

- 1 The Merck Index para indicar que la molécula naltrexona es conocida
2. US3332950 del año 1967 donde se publicó dicho principio activo.
3. US2011/251228; EP2121699, US2008/312442, US 3,896,266 y US3,814,768 citados en el Reporte de búsqueda internacional de la correspondiente solicitud internacional

Es deseo del solicitante presentar a continuación los argumentos mediante los cuales se responde a la oposición presentada por LAFRANCOL S.A.S y que demuestran que la presente invención cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad.

1.1 Novedad

El solicitante considera que el documento D1 (US2011/251228) puede ser la técnica anterior más cercana. En este sentido, el solicitante ha seleccionado dicho documento D1 como la técnica anterior más cercana dado que D1 es, de los documentos citados, el que tendría la mayoría de las características técnica en común con la presente invención.

En efecto, la referencia D1 describe un procedimiento para la recuperación de nalmefeno clorhidrato partir de una solución acuosa que comprende HCl nalmefeno, más particularmente de un licor madre obtenido a partir de un método de preparación del dihidrato de nalmefeno HCl. Dicho licor madre contiene HCl nalmefeno en solución. Sin embargo, el proceso de D1 implica la basificación de las aguas madres seguido de extracción con un disolvente orgánico. El disolvente orgánico es separado y el nalmefeno HCl se precipita a partir del disolvente orgánico por la acidificación con cloruro de hidrógeno.

Diferencia.

La diferencia entre D1 y la invención reivindicada es que 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. Las diferencias sustanciales entre la invención reivindicada y D1 se describen con más detalle en la siguiente Tabla 1, que ilustra que varios pasos en el proceso se han modificado:

Table 1: diferencias entre el proceso de la invención y el proceso reportado en D1

paso	Presente solicitud, Ejemplo 1	D1, Ejemplo 4
1	licor madre tratado con bisulfito de sodio	-
2	concentrado bajo condiciones de vacío	Licor madre concentrado bajo condiciones de vacío
3	Mezcla concentrada enfriada	Basificación con hidróxido de amonio
4	-	Mezcla extraída con diclorometano
5	-	fase orgánica separada y acidificada con ácido clorhídrico
6	Sólido precipitado y filtrado de la solución acuosa enfriada y lavado con acetona	Sólido precipitado y filtrado desde la solución orgánica y lavado con diclorometano.

Por lo tanto, es claro que la presente invención tiene diferencias cuando se compara con el documento D1 considerado como el estado de la técnica más cercano. Por tanto, la invención cumple con la novedad exigida por la norma andina.

1.2 Nivel inventivo

Efecto técnico alcanzado con el proceso reivindicado.

El efecto técnico conferido por estas diferencias es que la presente invención:

1. proporciona un mayor rendimiento (recuperación) del HCl nalmefeno en comparación con el proceso descrito en D1 (véase por favor el documento D1, Ejemplo 4).
2. proporciona cantidades reducidas de naltrexona en el ácido clorhídrico recuperado (ver cuadro 2 más abajo).

La Tabla 2 a continuación, ofrece una visión general de los rendimientos de HCl nalmefeno recuperados de solución y las cantidades de naltrexona y óxidos de fosfina en el nalmefeno HCl recuperado. Las columnas 1-4 representan datos de los Ejemplos 1-4, mientras que la columna 5 representa datos del Ejemplo 4 de D1.

Tabla 2: Rendimiento del nalmefeno HCl y cantidad de impurezas

	Ej. 1	Ej 2 (incl extracción)	E 3 (incl extracción)	Ej 4 (comparativo , sin bisulfito, sin extracción)	D1, Ej 4
Nalmefeno HCl en licor madre	36g*92.1 % 33.2 g	36g*92.1% 33.2 g	16kg*91.0% 14.6 kg	44g*92.1% 40.5 g	2.3 kg ¹⁾
Nalmefeno HCl recuperado	21g*98.9 % 20.1 g	28g*99.4% 27.8 g	12.8kg*99.1 % 12.7 kg	28.5g*97.4% 27.8 g	1.35kg*98.9 % 1.34 kg
Nalmefeno HCl rendimiento(recuperado)	63 %	84 %	87 %	68.6 %	58 %
Naltrexona	0.09 %	0.12 %	0.05 %	0.24 %	0.27% ²⁾
óxidos de fosfina	0.04 % 0.16 %	< límite de detección	< límite de detección	0.06 1.9	< límite de detección ²⁾

Los pesos moleculares utilizados en los cálculos son: nalmefeno 339 g/mol, nalmefeno HCl: 376 g/mol, nalmefeno HCl dihidrato: 412 g/mol.

- ¹⁾ Para la determinación de la cantidad de HCl nalmefeno en el licor madre de acuerdo con D1, Ejemplo 4, se utilizó el siguiente cálculo:
A partir de D1, ejemplo 3:

- Nalmefeno HCl Crudo material de partida:
 - $7,67 \text{ kg} * 93,9\% = 7,20 \text{ kg}$ de HCl nalmefeno
- Rendimiento de dihidrato:
 - $5,4 \text{ kg} * 99,9\% = 5,4 \text{ kg}$ nalmefeno HCl dihidrato que corresponde a 4,9 kg de HCl nalmefeno;
- HCl Nalmefene dejó en aguas madres:
 - $7.2 \text{ a } 4.9 \text{ kg} = 2,3 \text{ kg}$ de HCl nalmefene.

- ²⁾ Estos datos no estaban disponibles de D1. Nos han sido proporcionados por los inventores de D1

Ahora, haciendo el análisis de altura inventiva bajo el enfoque de problema-solución se tiene que:

En vista de D1, el problema objetivo a resolver por la presente invención es la provisión de un método mejorado para la recuperación de HCl nalmefeno a partir de una solución que contiene HCl nalmefeno.

La solución.

La solución al problema es aplicar el proceso establecido en la reivindicación 1 de la presente invención, es decir, un procedimiento que comprende HCl nalmefeno aislarlo a partir de una suspensión acuosa que comprende un aducto de naltrexona y nalmefeno HCl de bisulfito sólido

Teniendo en cuenta lo anterior, es claro que la presente invención no es susceptible de derivación evidente del estado del arte. En efecto, D1 proporciona un procedimiento para la recuperación de HCl nalmefeno a partir de una solución acuosa que comprende HCl nalmefeno, más particularmente de un licor madre obtenido a partir de un método de preparación de nalmefeno HCl dihidrato. D1 no enseña ni sugiere nada en cuanto a la existencia de impurezas tales como naltrexona y óxidos de fosfina en las aguas madres. D1 únicamente se centra en la recuperación de HCl nalmefeno y no menciona las impurezas que podrían ser recuperadas junto con el nalmefeno HCl.

En este orden de ideas y como se señala en la Tabla 1, existen varias diferencias entre el proceso de la invención y el procedimiento descrito en D1. La persona experta tendría que hacer varias modificaciones con el fin de llegar a la presente invención, incluyendo la adición de bisulfito de sodio y precipitando HCl nalmefeno de la solución acuosa.

No obstante, dicho experto en la materia no estaría motivado por las enseñanzas de D1 para proporcionar un nuevo método para la recuperación de HCl nalmefeno con el fin de obtener un mayor rendimiento de nalmefeno HCl y cantidades más bajas de naltrexona. Más aún, no hay algún atisbo en D1 para que la persona experta pudiera proporcionar un método mejorado de este tipo para la recuperación de HCl nalmefeno por modificación del método de D1 a un método que comprende la adición de una sal de bisulfito de nalmefeno HCl y precipitar a partir de una suspensión acuosa.

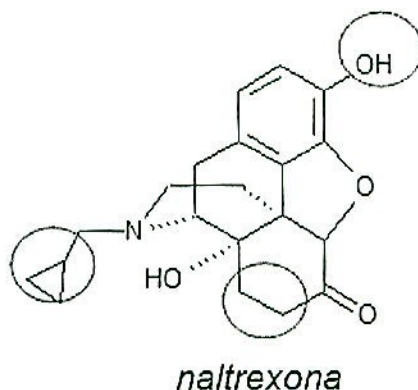
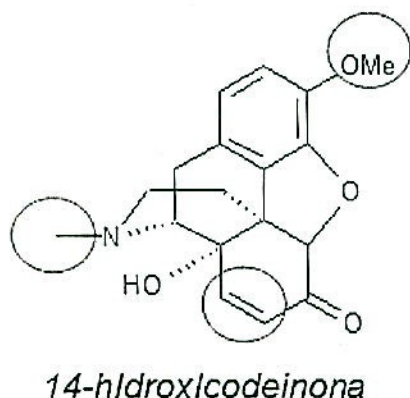
Ahora bien, en gracia de discusión, si dicha persona pudiera de alguna forma tomar alguna enseñanza de D1 y combinarla con el documento D2 tampoco habría podido llegar de manera evidente a la presente invención.

En efecto, el documento D2 describe un procedimiento para la preparación de oxicodona que tiene niveles reducidos de 14-hidroxicodeinona. D2 enseña cómo reducir la cantidad de 14-hidroxicodeinona por el tratamiento con bisulfito de sodio y precipitar la oxicodona a partir de un disolvente de alcohol/agua en condiciones básicas como así se establece en el párrafo [0030] de D2.

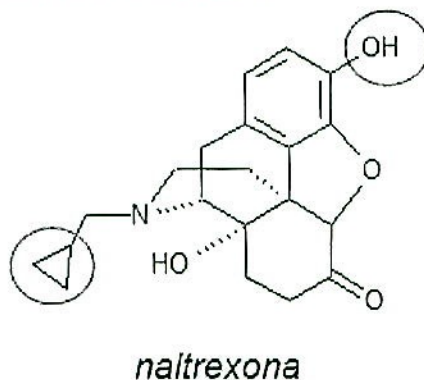
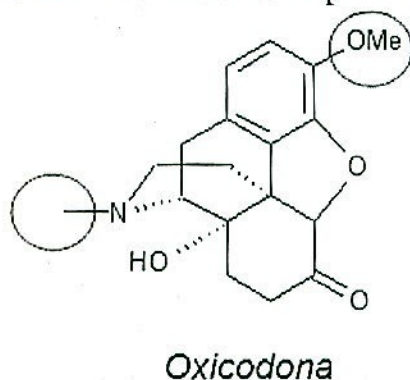
Sobre este particular, ese despacho puede dar cuenta que la anterioridad D2 no hace ninguna referencia en cuanto al uso de una sal de bisulfito con el fin de recuperar HCl nalmefeno con una cantidad reducida de naltrexona. Aún más, dado que D2 no menciona la naltrexona, la persona medianamente versada en la

5

materia tendría que hacer la analogía de que el 14-hidroxicodeinona y naltrexona se comporta de manera similar cuando se expone a una sal bisulfito. Sin embargo, existen varias diferencias estructurales entre la naltrexona y la 14-hidroxicodeinona como se indica a continuación. Una de estas diferencias es que la 14-hidroxicodeinona es un cetona alfa-beta insaturada:



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 como se puede apreciar a continuación.



Así las cosas, la persona medianamente versada en la materia técnica sabría a partir de D2 que la adición de una sal de bisulfito a una mezcla que comprende oxicodona y 14-hidroxicodeinona puede facilitar la eliminación de la 14-hidroxicodeinona del producto final oxicodona. Por lo tanto, 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.

Además, el experto en la materia tendría que modificar el método de D1 a un método que comprende aislar HCl nalmefeno a partir de una suspensión acuosa. En este sentido, la persona medianamente versada en la materia a partir de D1 no se vería motivada por las enseñanzas de D2 para realizar esta modificación con el proceso descrito en D1 toda vez que el producto final de D2 (oxicodona) se precipita a partir de un disolvente de alcohol/agua.

D1 en combinación con D3:

En relación con la combinación de los documentos D1 y D3, es necesario señalar que al igual que la anterioridad D2, D3 se refiere también a un proceso para reducir las cantidades de alfa, compuestos cetónicos beta-insaturados de morfina-6-ona.

Aunque D3 describe en el Esquema de Reacción 12A que compuestos de morfina-6-ona también pueden formar aductos de bisulfito, esto se menciona en un contexto diferente como una reacción reversible en paralelo en el proceso de formación de un aducto de bisulfito de un compuesto alfa, beta-insaturado cetónico. Por tanto, D3 no indica que se pueda realizar un procedimiento similar para HCl nalmefeno en aras de aislarlo a partir de una suspensión acuosa que comprende un aducto de naltrexona y nalmefeno HCl de bisulfito sólido.

Sobre este particular, es necesario señalar que todos los ejemplos 1-4 se refieren a la eliminación de 14-hidroxicodeinona de oxicodona. 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.

En conclusión, no existe sugerencia alguna en D3 que llevaría 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.

D4 y D5:

En cuanto a estos dos documentos, es importante señalar que los mismos describen un método para la fabricación de nalmefeno. 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. Aún más, D4 y D5 no proporcionan ningún incentivo para la persona medianamente versada en la materia para llegar a la presente invención. Por tanto, estos documentos tomados de manera independiente o en combinación no podrían ser considerados como aptos para ser combinados con lo enseñado en D1 para llegar de manera evidente a la presente invención.

Por lo tanto, es claro que la presente invención resuelve el problema técnico objetivo al proporcionar un método mejorado para la recuperación de HCl nalmefeno a partir de una solución acuosa que comprende nalmefeno HCl y naltrexona y fosfina impurezas. Como se ha señalado anteriormente, el objeto de la reivindicación 1 de la presente invención es inventivo a la luz de los documentos citados por el opositor y de ello se desprende que las reivindicaciones dependientes 2-15 son inventivas en virtud de la reivindicación independiente 1 de la cual dependen.

A la vista de las observaciones anteriores, el Solicitante respetuosamente sostiene que la invención reivindicada es inventiva sobre la combinación de las referencias citadas en la Oposición de Lafrancol S.A.S.

Por lo tanto, se concluye que el Opositor **NO APORTA NINGUN DOCUMENTO O PRUEBA QUE EVIDENCIE** la falta de novedad o actividad inventiva de nuestra invención. Por lo tanto consideramos que dicha oposición es **infundada**, incumpliendo con lo establecido por el artículo 42 de la Decisión 486 del Tribunal Andino.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por el opositor, atentamente solicitamos se continúe el trámite y se conceda finalmente el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir un examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 - el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(.) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,



SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

C.C. 22468787 de Barranquilla

T.P 147463 del CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co