

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 7410

Ref. Expediente N° NC2017/0009130

Señor(a)
RHODES TECHNOLOGIES
NOTIFPAT@CAVELIER.COM

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	x	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/IB2016/051332				
Fecha de Presentación Internacional	9 de marzo de 2016				

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	NC2017/0009130	7 de septiembre de 2017
-------------	----------------	-------------------------

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 7410

Ref. Expediente N° NC2017/0009130

Reivindicaciones:	NC2017/0009130	7 de septiembre de 2017
	NC2017/0009130	9 de noviembre de 2017
Dibujos:	NC2017/0009130	7 de septiembre de 2017
Prioridad(es):	10/03/2015, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/131,114	

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud 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. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 148 del capítulo reivindicatorio (NC2017/0009130 de 9 de noviembre de 2017).

Título de la solicitud: “MÉTODOS PARA PREPARAR BUPRENORFINA” (NC2017/0009130 de 7 de septiembre de 2017).

El problema planteado en esta solicitud consiste en necesidad de vías alternativas para preparar buprenorfina que contenga niveles aceptables de impurezas.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 7410

Ref. Expediente N° NC2017/0009130

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una sal de acetato de buprenorfina purificada.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 489/12, A61K 31/485, A61P 25/04.

4. De la solicitud de patente

Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque no menciona el objeto técnico que se relaciona con la purificación de la sal de acetato de buprenorfina por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)

El capítulo reivindicatorio no es claro, ya que presenta 148 reivindicaciones donde en la mayoría de éstas reclaman un elemento diferente de la invención. De acuerdo con lo anterior, el solicitante debe replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que en la reivindicación independiente se incluyan las características esenciales de la invención que el solicitante desea proteger, y en las reivindicaciones dependientes se describan características particulares de algún elemento de la reivindicación independiente. El capítulo reivindicatorio actual contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes que repiten materia, las cuales presentan el mismo alcance.

Los términos: "purificada, esencialmente pura, una parte importante, opcionalmente, al menos, alrededor, tiempo suficiente", mencionado en las reivindicaciones 5, 6, 9-11, 13, 22, 29, 30, 72, 73, 96, 98, 99, 100, 102, 104-106, 101, 111, 116, 118, 119, 122, precediendo una característica no es limitativo, porque hace opcional a la característica y no limita el alcance de la reivindicación, Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

Página 3 de 13

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 7410

Ref. Expediente N° NC2017/0009130

Las reivindicaciones 9-11 reclaman los picos de difracción de la forma cristalina en polvo de la sal de acetato de buprenorfina de manera insuficiente ya que no presentan por lo menos 20 picos para caracterizar adecuadamente la invención reclamada.

La reivindicación 21 reclama una composición de acetato de buprenorfina, la cual no está adecuadamente caracterizada con proporciones de cada principio activo o excipiente presentes en dicha composición.

Las reivindicaciones 40, 46-52 y 54 divulgan métodos de preparación de compuestos utilizando un cristal semilla pero no se describe el proceso para preparar los cristales semilla, por lo cual se considera que estas reivindicaciones no están soportadas en la descripción. Así mismo, las reivindicaciones 40-45, 51-53, 55, 111, 115 y 122, mencionan un “antisolvente” pero este término es impreciso pues no definen adecuadamente las características esenciales o dependientes de la invención.

Las reivindicaciones 64-71, 89-95 y 126-133, se refieren productos del método para producir acetato de buprenorfina o su base libre, con valores de % en peso de impurezas de los compuestos de las formulas 10-15, lo que es un resultado a alcanzar y no definen a la sal del compuesto o la base libre, 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 reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

5. Unidad de invención (Art. 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 4 grupos inventivos, los cuales están definidos por las siguientes características esenciales:

- 1) Sal de acetato de buprenorfina tetrahidrato purificada, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los picos 6,38, 8,77, 10,31, 11,93, 16,21, 18,47, 18,70 y 19,40; parámetros de célula unitaria $a=10,52 \pm 0,05$ Å, $b = 10,92 \pm 0,05$ Å y $c = 14,44 \pm 0,05$ Å; su método de preparación y una composición farmacéutica con un portador farmacéuticamente aceptable. (Reivindicaciones 1-71)

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 7410

Ref. Expediente N° NC2017/0009130

- 2) Método de preparación de una base libre de Buprenorfina (Reivindicación 72-87)
- 3) Método de preparación de una base libre de Buprenorfina a partir de acetato de Buprenorfina (Reivindicaciones 96-133)
- 4) Otro método de preparación de una base libre de Buprenorfina a partir de acetato de Buprenorfina (134-148)

Se le sugiere al solicitante restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra entre otras formas definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

Para el caso de la presente solicitud se estudiara el primer grupo inventivo.

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. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de prioridad: 10/03/2015, y se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2011009633	Method for the Enrichment of Buprenorphine using Chromatographic Techniques	13-01-2011
D2	H.G. Brittain	"Polymorphism in Pharmaceutical Solids"	2009

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 7410

Ref. Expediente N° NC2017/0009130

El documento D1 divulga procesos para el enriquecimiento de buprenorfina en un producto usando técnicas cromatográficas particularmente (Abstract).
https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2011009633A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20110113&DB=&locale=en_EP

El documento D2 divulga enseña que muchos compuestos son capaces de exhibir el fenómeno de polimorfismo y pueden cristalizar en formas cristalinas con diferentes propiedades fisicoquímicas, igualmente, da a conocer las diversas técnicas que permiten la obtención de diversos polimorfos y las metodologías que permiten la caracterización de los mismos (Pág. 1-4, 15-19 y 318-430).¹

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una sal de acetato de buprenorfina (NC2017/0009130 de 9 de noviembre de 2017).

Características esenciales	D1
Sal de acetato de buprenorfina (Reiv. 1)	Sal de acetato de buprenorfina (Reiv. 7 y 8) [0007] y [0008]
Método de preparación de la sal de buprenorfina que comprende los pasos de: a) poner la base libre de buprenorfina en contacto con una solución que comprende ácido acético en un recipiente de disolución para formar una mezcla, en la que la mezcla se encuentra en una temperatura de alrededor de 40 °C a alrededor de 80 °C, b) filtrar opcionalmente la mezcla de la etapa (a), c) agregar un agente a la mezcla producida en la etapa (a) o (b) para precipitar la sal de acetato de buprenorfina y a) aislar la sal de acetato de buprenorfina precipitado en la etapa (c). (Reiv 22)	El método que consiste en formar una sal de buprenorfina por contacto ácido acético a una temperatura de 35-50°C (Reiv. 7 y 8) [0007] y [0008][0016]-[0018][0056] El método que consiste en formar una sal de buprenorfina con ácido acético como formador de sal(Reiv. 12)[0019] Método que incluye el paso de filtrar los sólidos no disueltos de buprenorfina con el fin de aislarlos[0023][0057]

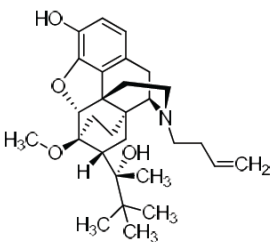
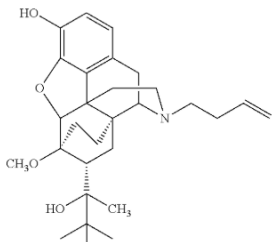
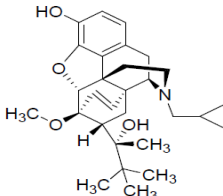
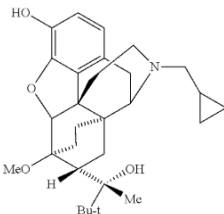
1 H.G. Brittain. “Polymorphism in Pharmaceutical Solids”. Segunda Edición, Informa Healthcare, NY, 2009.



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7410

Ref. Expediente N° NC2017/0009130

El método en el que el cosolvente se selecciona de metanol, etanol, alcohol isopropílico y combinaciones de estos. (Reiv 57-59)	El método en el que el tercer solvente orgánico se selecciona de etanol, metanol, propanol, isopropanol, butanol, t-butanol, acetonitrilo y combinaciones de los mismos (Reiv 8)
Formula 13  (13) . Contenido de fórmula 13 alrededor de 0.1% o menos (Reiv. 69)	Impureza A  Tabla 2: 0-0,11 % Tabla 4: 0,02-0,08 % Tabla 6: 0,19-0,04
Formula 14  Contenido de fórmula 14 alrededor de 0.1% o menos (Reiv. 68)	Impureza D  Tabla 2: 0-0,11 % Tabla 4: 0,02-0,08 % Tabla 6: 0,03-0,19%

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la sal de buprenorfina de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D1.

Asimismo, el documento D1 divulga las características de las reivindicaciones dependientes así:

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 7410

Ref. Expediente N° NC2017/0009130

- Reivindicación 22: El método que consiste en formar una sal de buprenorfina por contacto ácido acético a una temperatura de 35-50°C (Reiv. 7 y 8) [0007], [0008], [0016] a [0018] y [0056]. El método que consiste en formar una sal de buprenorfina con ácido acético como formador de sal (Reiv. 12), [0019]. Método que incluye el paso de filtrar los sólidos no disueltos de buprenorfina con el fin de aislarlos[0023][0057]
- Reivindicaciones 57-59: El método en el que el tercer solvente orgánico se selecciona de etanol, metanol, propanol, isopropanol, butanol, t-butanol, acetonitrilo y combinaciones de los mismos (Reiv 8)
- Reivindicaciones 68 y 69: Contenido de impurezas A y D según tablas 4-6.

Nivel Inventivo producto (Art. 18 D486)

La reivindicaciones 2-21 consisten en: “Una sal de acetato de buprenorfina tetrahidratado y purificada caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos 6,38, 8,77, 10,31, 11,93, 16,21, 18,47, 18,70 y 19,40; parámetros de célula unitaria $a=10,52 \pm 0,05 \text{ Å}$, $b = 10,92 \pm 0,05 \text{ Å}$ y $c = 14,44 \pm 0,05 \text{ Å}$ (NC2017/0009130 de 9 de noviembre de 2017).

Se observa que el concepto general de las reivindicaciones 2 a 21 se refiere al tetrahidrato cristalino de la sal de acetato de buprenorfina, motivo por el cual se realiza el examen de patentabilidad para dicho concepto.

Características esenciales	D1	D2
Sal de acetato de buprenorfina tetrahidrato DRXP 6,38, 8,77, 10,31, 11,93, 16,21, 18,47, 18,70 y 19,40	Sal de acetato de buprenorfina (Reiv. 7 y 8) [0007] y [0008]	Divulga la importancia de los polimorfos en la industria farmacéutica y las diferencias en las propiedades fisicoquímicas las cuales poseen aplicaciones en el procesamiento, formulación, purificación y biodisponibilidad del fármaco (Pág. 2) (Pág. 1-4, 15-19 y 318-430). Propiedades fisicoquímicas de los hidratos medidas con diferentes técnicas con Difracción de rayos X, espectroscopia, etc. (pág. 404)

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 7410

Ref. Expediente N° NC2017/0009130

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 2-21 porque divulga procesos para el enriquecimiento de buprenorfina en un producto usando particularmente técnicas cromatográficas (Abstract).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicaciones 2-21 y el procedimiento divulgado en D1 consiste en la presencia específica de la forma cristalina de la sal de acetato de buprenorfina reclamada con picos de DRXP.

El efecto que se logra por el hecho de incluir en la presencia específica de la forma cristalina de la sal de acetato de buprenorfina son vías alternativas para preparar buprenorfina que contenga niveles aceptables de impurezas.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “¿cómo modificar el la sal de acetato de buprenorfina obtenida a partir del procedimiento conocido en D1 para preparar buprenorfina que contenga niveles aceptables de impurezas?”.

Sin embargo, la utilización de la formación de sales con un agente formador de sal para la cristalización de principios activos con el fin de hacerlos más puros, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a compuestos que son capaces de exhibir el fenómeno de polimorfismo y pueden cristalizar en formas cristalinas con diferentes propiedades fisicoquímicas, igualmente, da a conocer las diversas técnicas que permiten la obtención de diversos polimorfos y las metodologías que permiten la caracterización de los mismos (Pág. 1-4, 15-19 y 318-430).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia que conoce la sal de acetato de buprenorfina de acuerdo al documento D1, prepararía una forma cristalina de esta compuesto de acuerdo a las enseñanzas del documento D2 esperando obtener un compuesto con mayor nivel de pureza para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

En el capítulo descriptivo actual no se encuentran comparaciones con otras sales de buprenorfina con las cuales se defina adecuadamente que la sal de acetato de buprenorfina y su método de preparación mejoren las condiciones de pureza con las divulgadas en el arte previo, es decir la descripción no define el aporte de la invención al estado de la técnica.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 7410

Ref. Expediente N° NC2017/0009130

Las reivindicaciones dependientes 2-21, no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto y al proceso de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

Nivel Inventivo proceso (Art. 18 D486)

Las reivindicaciones 23-56, 60-62 y 70-71 consisten en: “Un proceso para preparar acetato de buprenorfina (NC2017/0009130 de 9 de noviembre de 2017).

Características esenciales	D1	D2
Método de preparación de la sal de buprenorfina que comprende los pasos de: a) poner la base libre de buprenorfina en contacto con una solución que comprende 2-6 equivalentes masa ácido acético en sol acuosa a 40-80 C° con agitación, b) filtrar opcionalmente la mezcla de la etapa (a) en aparato de filtrado a 40-80 C°, c) agregar antisolvente o cristal semilla de sal de buprenorfina o mezcla de ellos a la mezcla producida en la etapa (a) o (b) para precipitar la sal de acetato de buprenorfina y d) aislar la sal de acetato de buprenorfina precipitado en la etapa (c) usando como cosolvente metanol, etanol, alcohol isopropílico, y combinaciones de estos enfriando a 30°C.	El método que consiste en formar una sal de buprenorfina por contacto ácido acético a una temperatura de 35-50°C (Reiv. 7 y 8) [0007] y [0008][0016]-[0018][0056] El método que consiste en formar una sal de buprenorfina con ácido acético como formador de sal y como cosolvente orgánico etanol, metanol, propanol, isopropanol, butanol, t-butanol, acetonitrilo y combinaciones de los mismos (Reiv. 12)[0019] Método que incluye el paso de filtrar los sólidos no disueltos de buprenorfina con el fin de aislarlos[0023][0057]	Divulga la importancia de los polimorfos en la industria farmacéutica y las diferencias en las propiedades fisicoquímicas las cuales poseen aplicaciones en el procesamiento, formulación, purificación y biodisponibilidad del fármaco (Pág. 2) (Pág. 1-4, 15-19 y 318-430). Propiedades fisicoquímicas de los hidratos medidas con diferentes técnicas con Difracción de rayos X, espectroscopia, etc. (pág. 404) Uso de cristales semilla como iniciadores de cristalización (pág. 19-20, 444)

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 7410

Ref. Expediente N° NC2017/0009130

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicaciones 23-56, 60-62 y 70-71 porque divulga procesos para el enriquecimiento de buprenorfina en un producto usando particularmente técnicas cromatográficas (Abstract).

La diferencia entre la invención definida en las reivindicaciones 23-56, 60-62 y 70-71 y el procedimiento divulgado en D1 consiste en la cantidad de ácido acético usado en la etapa a) el uso de cristales semilla y antisolvente en la etapa c).

El efecto que se logra por el hecho de incluir en la cantidad de ácido acético usado en la etapa a) y el uso de cristales semilla y antisolvente en la etapa c) no se observa claramente en la solicitud.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “¿cómo modificar el proceso para obtener la sal de acetato de buprenorfina conocido en D1?”.

Sin embargo, la utilización la cantidad de ácido acético usado en la etapa a) no muestra que sea un mecanismo que permita obtener un efecto técnico sustentado en la descripción para la obtención de los cristales reivindicados; y el uso de cristales semilla y antisolvente en la etapa c), ya está divulgada en el documento D2 (pág. 19-20, 444)

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia que conoce el proceso para obtener la sal de acetato de buprenorfina de acuerdo al documento D1, prepararía las forma solidas cristalinas de esta compuesto de acuerdo a las enseñanzas del documento D2, por lo cual se considera obvia.

En el capítulo descriptivo actual no se encuentran comparaciones con otras sales de buprenorfina con las cuales se defina adecuadamente que la sal de acetato de buprenorfina y su método de preparación mejoren las condiciones de pureza con las divulgadas en el arte previo, es decir la descripción no define el aporte de la invención al estado de la técnica.

Las reivindicaciones dependientes 2-21, 23-56, 60-67 y 70-71 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente,

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 7410

Ref. Expediente N° NC2017/0009130

aporte nivel inventivo al producto y al proceso de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

8. Conclusión

Las reivindicaciones 1-71 son afectadas por Novedad y Nivel inventivo de acuerdo a lo mostrado en el numeral 7 de este Oficio.

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que se afecta
D1	US2011009633	1, 22, 57-59 y 68-69	Novedad
		2-21, 23-56, 60-67 y 70-71	Nivel inventivo
D2	H.G. Brittain	2-21, 23-56, 60-67 y 70-71	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 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.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, 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 deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7410

Ref. Expediente N° NC2017/0009130

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



[DirectorName]

DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES

Elaborado: ADRIANA PAOLA CAMARGO RODRIGUEZ

Revisado: RODOLFO CADENA AMAYA

Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ