

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 22716

Ref. Expediente N° NC2017/0009130

Por la cual se deniega una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 7 de septiembre de 2017, con el N° NC2017/0009130, por RHODES TECHNOLOGIES, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “MÉTODOS PARA PREPARAR BUPRENORFINA”, que corresponde a la solicitud internacional que corresponde a la solicitud internacional PCT/IB2016/051332 del 9 de marzo de 2016.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 811 el 21 de noviembre de 2017, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 15490, notificado el 19 de diciembre de 2018, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2017/0009130 el 02 de mayo de 2019, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presenta nuevas reivindicaciones 1 a 19 que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 a 19 presentadas bajo el radicado No. NC2017/0009130 el 02 de mayo de 2019, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención.

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

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

6.2. Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 10 de marzo de 2015, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud, de la cual se invoca prioridad.

Resolución N° 22716

Ref. Expediente N° NC2017/0009130

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2011009633	“Method for the Enrichment of Buprenorphine using Chromatographic Techniques”	13/Enero/2011

El documento D1 ¹ divulga procesos para el enriquecimiento de buprenorfina en un producto usando técnicas cromatográficas particularmente (Abstract).

6.3. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: “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”.

En el presente caso, la sal de acetato de buprenorfina reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 3 está referida a: “La sal de acetato de buprenorfina de la Reivindicación 2, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido mediante exposición a radiación CuK que comprende picos a ángulos 2Θ equivalentes a al menos los picos a 16.21 y 18.70, y con al menos un pico adicional a un ángulo 2Θ equivalente a al menos uno de los picos a 8.77, 10.31 o 18.47” (Bajo el No. NC2017/0009130 del 02 de mayo de 2019).

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

Tabla 1

Características esenciales	D1
acetato de buprenorfina	Sal de acetato de buprenorfina (Reiv. 7 y 8) [0007] y [0008])
Patrón de difracción: 6.21, 18.70 y 8.77, 10.31 o 18.47.	---

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicación 3 porque divulga procesos para el enriquecimiento de buprenorfina en un producto usando particularmente técnicas cromatográficas (Abstract) y la sal de acetato de buprenorfina (Reiv. 7 y 8) [0007] y [0008]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 3 y lo revelado 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 no se puede evidenciar en la solicitud, puesto ya existen sales de buprenorfina con niveles aceptables de impurezas en el estado de la técnica.

¹URL:https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2011009633A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20110113&DB=&locale=en_EP



Resolución N° 22716

Ref. Expediente N° NC2017/0009130

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 formación de sales con un agente formador de sal para la cristalización de principios activos con el fin de hacerlos más puros, es una técnica que se encuentra sugerida en el estado del arte ², en donde se conoce que existen compuestos 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). Por lo tanto, la propuesta de formas cristalinas a partir de las formas amorfas conocidas, no reviste nivel inventivo.

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 este compuesto, de acuerdo a las enseñanzas del estado del arte, esperando obtener un compuesto con mayor nivel de pureza, para llegar así al objeto de la reivindicación 3 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 1, 2, 4 a 9 tampoco mencionan alguna característica que aporte nivel inventivo a la sal cristalina de buprenorfina de la reivindicación 3, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 10 reclama: “*Un método para preparar una sal de acetato de buprenorfina que comprende las etapas 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 donde la mezcla se encuentra a una temperatura de 40 °C a 80 °C, en donde la base libre de buprenorfina se pone en contacto con 2 equivalentes en masa a 6 equivalentes en masa de la solución que comprende ácido acético respecto de la masa inicial de la base libre; (c) agregar un agente a la mezcla producida en la etapa (a) para precipitar la sal de acetato de buprenorfina; y (d) aislar la sal de acetato de buprenorfina precipitada en la etapa (c)*” (Bajo el No. NC2017/0009130 del 02 de mayo de 2019).

Tabla 2.

Características esenciales	D1
Método para preparar sal de acetato de buprenorfina	El método para preparar una sal de buprenorfina (Reiv. 2)
Contacto de base libre de buprenorfina con sln. 2-6 equivalentes de ácido acético	contacto con 0.1-10 mL de ácido acético con buprenorfina El método que consiste en formar una sal de buprenorfina con ácido acético como formador de sal (Reiv. 12)[0019]) (párr. [0022], [0007] y [0008][0016]-[0018][0056], (Reiv. 2, 7 y 8))
Entre 40 °C - 80 °C	20-70°C (párr. [0022], [0007] y [0008][0016]-[0018][0056], (Reiv. 2, 7 y 8))
agregar agente de precipitación	---
aislar la sal de acetato de buprenorfina precipitada	Filtración de la mezcla de líquido madre de sal de buprenorfina (párr. [0057])

² H.G. Brittain. “Polymorphism in Pharmaceutical Solids”. Segunda Edición, Informa Healthcare, NY, 2009.



Resolución N° 22716

Ref. Expediente N° NC2017/0009130

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicación 10 porque divulga procesos para el enriquecimiento de buprenorfina en un producto usando particularmente técnicas cromatográficas (Abstract).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 10 y lo revelado en D1 consiste en la adición de un agente de precipitación.

El efecto que se logra al adicionar estas características no se puede evidenciar en la solicitud, puesto ya existe un método para producir sal de acetato de buprenorfina en el estado de la técnica.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “¿cómo modificar el método de fabricación de la sal de acetato de buprenorfina revelado en D1, para proveer procesos alternativos a los conocidos en el estado del arte?”.

D1 ya realizaba plenas sugerencias para llegar a la presente invención. D1 enseña un método que consiste en formar una sal de buprenorfina por contacto con 0.1-10 mL de ácido acético a una temperatura de 20-70°C y que incluye el paso de filtrar los sólidos no disueltos de buprenorfina con el fin de aislarlos, el uso de agua como lavado de los remanentes sólidos en proceso de precipitación y la filtración de la mezcla de líquido madre de sal de buprenorfina (párr. [0022], [0023], [0057] [0007] y [0008][0016]-[0018], [0054], [0056], (Reiv. 2), (Reiv. 7 y 8)).

Al revisar el capítulo descriptivo, no encontramos que la diferencia relacionada con el agente de precipitación le aporte un efecto técnico sorprendente o inesperado, puesto que no hay ninguna evidencia de que el proceso tenga una ventaja demostrada por sobre el proceso enseñado en D1. Además, si bien no se menciona de manera explícita el uso de un agente de precipitación, D1 sí mencionaba el uso de agua como lavado de los remanentes sólidos en proceso de precipitación (D1: Párr. [0054]). Por lo tanto, no se encuentra sustento para comprobar el requisito de nivel inventivo.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia al observar el proceso de preparación revelado en D1, habría podido modificar alguna de las condiciones específicas, para llegar así al objeto de la reivindicación 10 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones 11 a 19 tampoco mencionan alguna característica que aporte nivel inventivo al proceso de preparación revelado en la reivindicación 10, se considera que no tienen nivel inventivo.

El solicitante señala en la respuesta al último examen de fondo, bajo el No. NC2017/0009130 del 02 de mayo de 2019, que la presente solicitud sí cumple con el requisito de nivel inventivo, puesto que proporciona un método para obtener sal de acetato de buprenorfina con alta pureza y altos rendimientos, mientras que D1 se relaciona con un método para enriquecer buprenorfina empleando cromatografía de fase inversa, que al ser métodos diferentes y a partir de D1 se necesitaría demasiados reactivos para formar el precursor de buprenorfina (su sal acetato) y que D1 no motivaría a la persona medianamente versada en la materia a emplear dicho proceso. Posteriormente, menciona que D1 no menciona las impurezas representadas en la presente solicitud por las fórmulas (11) y (12). Que el acetato de buprenorfina obtenido en el Ejemplo 2 es resistente al envejecimiento y, por lo tanto, puede almacenarse durante un largo periodo de tiempo y a su vez mantiene niveles mínimos de impurezas al cabo de su almacenamiento. Adicionalmente menciona que, el proceso divulgado en las Reivindicaciones 10 a 16 se reviste de altura inventiva respecto del arte previo citado, en primer lugar, debido a que disminuye la posibilidad de contaminación durante

Ref. Expediente N° NC2017/0009130

la fabricación o el almacenamiento del producto de interés por diferentes impurezas, algunas de ellas no anticipadas por D1 ni D2, proceso que sería económicamente deseable que el proceso por el cual se produce el producto deseado sea susceptible de producción a gran escala. Que la presente invención caracteriza detalladamente la sal reclamada y por lo tanto se cumpliría dicho requisito de nivel inventivo.

Frente a los anteriores argumentos, esta Superintendencia se permite señalar lo siguiente:

Frente a estos argumentos esta Superintendencia se permite señalar:

Primero: Luego de revisar el capítulo descriptivo, se observa que el efecto técnico se pretende demostrar a partir de la caracterización de la forma cristalina de acetato de buprenorfina, cuyos parámetros fisicoquímicos se espera que sean diferentes, ya que son el resultado de una configuración espacial nueva, sin que ello sea suficiente para soportar nivel inventivo (Así lo sugiere el estado del arte, ³ cuando se enseña que: *“Debido a las diferencias en las dimensiones, forma, simetría, capacidad (número de moléculas), y volúmenes de vacíos de sus celdas unitarias, los diferentes polimorfos de una sustancia dada tienen diferentes propiedades físicas que surgen de las diferencias en el empaquetamiento molecular”*). Por lo que se esperaría que dichos parámetros varíen entre la forma amorfa y la forma cristalina.

En este punto es muy importante resaltar, que la selección de sales farmacéuticamente aceptables (en este caso aplicado a la sal acetato tetra-hidratada), es una técnica bien conocida en el estado del arte ⁴ para modificar y optimizar las propiedades físicas y químicas de un compuesto ionizable de investigación o desarrollo. Se sabe que *“propiedades tales como solubilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, estabilidad, perfiles de impurezas, y el hábito de cristal puede verse influenciado por el uso de una variedad de contraiones farmacéuticamente aceptables”*. E inclusive, se reconoce que *“los problemas de polimorfismo se pueden resolver en muchos casos mediante la formación de sales*. La estructura cristalina de una sal es, por lo general, completamente diferente de la estructura cristalina de la base o ácido conjugado y también difiere de uno a otro. Además se reconoce que *“la modificación de las propiedades fisicoquímicas, principalmente la solubilidad y la velocidad de disolución, también pueden conducir a los cambios en los efectos biológicos, como la farmacodinamia y farmacocinética, incluida la biodisponibilidad y el perfil de toxicidad”*, sin que lo anterior constituya un avance técnico sorprendente, pues como se establece en el estado del arte, hace parte de las técnicas empleadas comúnmente en la industria farmacéutica.

Segundo: 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. No es suficiente señalar, como lo hace el solicitante, que en D1 no se revelaba alguna impureza específica, porque eso debe estar acompañado del sustento técnico que permita identificar la ventaja técnica o la mejoría que encontró el solicitante. Y luego de revisar D1 podemos observar que allí también se generan procesos con impurezas reducidas, del mismo orden que las que se reclaman como producto del proceso de preparación reclamado.

³ H.G. Brittain. “Polymorphism in Pharmaceutical Solids”. Segunda Edición, Informa Healthcare, NY, 2009.

⁴ Ver: **G. Steffen Paulekuhn et al.** “Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database”. J. Med. Chem. 2007, 50, 6665–6672. Tabla 2, sal malato.

Resolución N° 22716

Ref. Expediente N° NC2017/0009130

Tercero: En la presente solicitud no se presentan ensayos, pruebas o ejemplos que permitan evidenciar un aporte farmacotécnico, farmacocinético, de biodisponibilidad o de ventajas similares, que permitan evidenciar que sí se soluciona un problema técnico con la forma cristalina señalada, porque dicha caracterización fisicoquímica simplemente es una descripción de lo que reporta ese nuevo estado molecular.

Cuarto: Tampoco es completamente cierto lo mencionado por el solicitante, frente al proceso de preparación de la sal de acetato de buprenorfina, porque en D1 sí se hace una clara referencia de la formación de la sal de interés, por reacción de contacto entre ácido acético con buprenorfina, para la formación de la sal de acetato de buprenorfina y con coincidencia en algunos parámetros del proceso, como los reactivos intervinientes, la temperatura y el orden de las etapas. Si bien el agente precipitante no está explícitamente mencionado en el documento D1, como se señaló anteriormente, la diferencia no le concede a dicho proceso un efecto técnico sorprendente o inesperado.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,

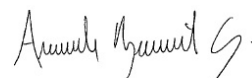
RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “MÉTODOS PARA PREPARAR BUPRENORFINA”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a RHODES TECHNOLOGIES, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 24 de junio de 2019



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2019.06.25
09:01:20 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.