

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
RAD:	11-99111- -4	FECHA:	2012-12-19 16:34:41
DEP:	2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE:	378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA:	11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS:	6
ACT:	519 PRESENTACION		

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
cavelier@cavelier.com

Asunto: Radicación: 11-99111- -4
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 23416
 Folios: 6

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/DK2010/050039				
Fecha de Presentación Internacional	16/02/2010				

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:	Folios 14 a 28	05/agosto/2011
Reivindicaciones:	Folios 29 a 32	05/agosto/2011
Dibujos:	Folios 34 a 39	05/agosto/2011
Prioridad:	DK PA 200900223	17/febrero/2009

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.

Título de la solicitud: "Purificación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de un proceso para la fabricación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un proceso para la fabricación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende la etapa de lograr una solución por disolución de la sal de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr en un disolvente que comprende más de 65% (v / v) de isopropanol.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C7D 295/96

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las Reivindicaciones 1 a 9 no son claras ni concisas porque:

1. Caracteriza el proceso de purificación mediante un (1) solo paso que consiste en la disolución de la sal 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr. Se recuerda al solicitante que un proceso debería estar definido mediante la secuencia de pasos del mismo indicando todas las características necesarias.
2. Las reivindicaciones 2 a 5 caracterizan el proceso mediante características técnicas de los elementos que intervienen en el proceso, como la sal (HBr), o la forma de la misma (beta), pero no presenta de forma clara y concisa los pasos del proceso de purificación, sino que solamente hasta la reivindicación 5 se presenta el paso siguiente del proceso que es la precipitación.
3. La reivindicación independiente 6 presenta un proceso para manufacturar el compuesto 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina o una sal que consiste en precipitar 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr de una solución. Se observa que dicha reivindicación presenta un paso de un proceso pero no describe completamente el proceso.
4. De la forma en que se ha presentando el capítulo reivindicatorio, el proceso se encuentra segmentado en reivindicaciones independientes (1 y 6) y los detalles del mismo se encuentran en varias reivindicaciones dependientes (2 a 5 y 7 a 9) lo cual le resta concisión y claridad al capítulo reivindicatorio.
5. Se sugiere modificar la reivindicación principal con el fin de definir el proceso con todos los pasos que lo componen para darle mayor claridad y concisión al mismo.

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque:

1. La reivindicación 10 presenta las características técnicas del proceso que habían sido descritas en las reivindicaciones 1 a 9. Sin embargo, las reivindicaciones 11 a 14 presentan características que parecen describir un proceso diferente. Adicionalmente, la reivindicación 10 no es concisa puesto que hace referencia a un solvente no formador de solvato, pero no revela cuales pueden ser dichos solventes. De la misma manera, la precipitación de la sal HBr del compuesto simplemente es mencionada, no se presenta cual es el proceso de precipitación

o cual es el agente de precipitación, o la concentración de alguno de los reactivos.

2. La reivindicación 15 reclama nuevamente el proceso como una serie sucesiva de pasos, que reúne todo lo que se ha caracterizado en las reivindicaciones precedentes. Si bien la reivindicación presenta el proceso de forma clara, es redundante teniendo en cuenta que reúne todos los pasos del proceso que han sido reclamados uno a uno en las reivindicaciones precedentes.
3. Las reivindicaciones 16, 17 y 18 presentan la misma materia de las reivindicaciones 7, 8 y 9, de manera que el capítulo reivindicatorio no es conciso.
4. La reivindicación 24 hace referencia a una figura, en lugar de esto se sugiere ubicar los datos que definen la estructura del polimorfo en la reivindicación y así no hacer la reivindicación dependiente de las figuras.

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**:

1º Proceso para la obtención de la sal del compuesto 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina (Reivindicaciones 1 a 20 y 22 a 24)

2º Solución líquida que contiene la sal 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr (Reivindicación 21)

Estas observaciones se han confirmado al observar lo revelado por el documento WO2007144005 el cual revela la sal 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr y algunas composiciones de las mismas.

Se sugiere presentar las Solicitudes Divisionales que considere necesarias, ó 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 Presentación de la Solicitud de Prioridad: 17 de febrero de 2009 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO2007144005	1- [2- (2, 4-dimethylphenylsulfanyl) -phenyl] piperazine as a compound with combined serotonin reuptake, 5-HT ₃ and 5-HT _{1A} activity for the treatment of cognitive impairment	21/diciembre/2007
D2	Mino R. Caira	Crystalline Polymorphism of Organic Compounds	01/enero/1998

El documento D1¹ revela que la 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina ejerce una combinación de inhibición de SERT, 5-HT₃ y antagonismo 5-HT_{1A} agonismo parcial, proporciona el compuesto I (1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, siempre que dicho compuesto no es la base libre en una forma no cristalina (Pág. 1). Y en el ejemplo 4c se revela la preparación de la forma beta de la sal HBr del compuesto I, además presenta el RMN de dicho compuesto y la caracterización de la forma beta del hidrobromuro del compuesto I.

¹http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2007144005&KC=&FT=E&locale=en_EP

El documento D2² es un informe que revela las consideraciones termodinámicas, cinéticas y estructurales del polimorfismo de cristales, además de una amplia variedad de técnicas adecuadas para el estudio del polimorfismo cristalino orgánico y pseudo-polimorfismo y aplicaciones de la nueva metodología que se describe en este informe está dando nuevas ideas sobre la naturaleza del proceso de cristalización y una comprensión más profunda del fenómeno del polimorfismo y su control práctico.

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 10 consiste en el proceso para elaborar 1-[2-(2-4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina o una sal farmacéuticamente aceptable que comprende el paso de disolver 1-[2-(2-4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina -HBr solvato de isopropanol, en un solvente que no forma solvato, seguido por la precipitación de 1-[2-(2-4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina -HBr.

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

Características esenciales	D1	D2
proceso para elaborar 1-[2-(2-4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina o una sal farmacéuticamente aceptable	Preparación de 1-[2-(2-4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina o una sal	no se menciona
el paso de disolver 1-[2-(2-4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina -HBr solvato de isopropanol, en un solvente que no forma solvato	No se menciona	no se menciona
seguido por la precipitación de 1-[2-(2-4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina -HBr.	Suspensión de la sal 1-[2-(2-4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina -HBr, que posteriormente se somete a filtrado y secado.	no se menciona

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 10 porque divulga el compuesto 1-[2-(2-4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, sus sales y solvatos y proceso para su obtención. El documento D2 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación porque divulga consideraciones técnicas de los polimorfos y solvatos.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 10 y el proceso de D1 consiste en que no divulga la utilización del solvato de isopropanol de 1-[2-(2-4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr como intermediario para la obtención de 1-[2-(2-4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina o sus sales. La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 10 y el proceso de D2 consiste en que revela consideraciones técnicas relevantes para los solvatos (pseudopolimorfos) y polimorfos, incluyendo el efecto de los solventes sobre las formaciones cristalinas (Pág. 164 y 170), además revela que los solvatos se obtienen de la cristalización de su respectivo compuesto orgánico y solvente, y pueden ser más solubles (Pág. 191).

El efecto que logra el incluir el solvato de isopropanol de 1-[2-(2-4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr como intermediario para obtener 1-[2-(2-4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina es aumentar la pureza del producto obtenido. Sin embargo, se anota que no se observa el rendimiento total de la reacción ni tampoco el porcentaje de pureza obtenido, que demuestren la ventaja obtenida mediante este

²http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F3-540-69178-2_5

proceso.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el procedimiento para la obtención de 1-[2-(2-4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina conocido en D1 para lograr un procedimiento alternativo que permita mejorar la pureza del producto”.

Sin embargo, la utilización de solvatos para modificar la respuesta en la solubilidad y disolución de los compuestos ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a las características técnicas de los polimorfos y pseudopolimorfos. Incluso en el documento D1, se presenta que los solvatos pueden formarse a partir de otros disolventes, tales como por ejemplo etanol, acetona o acetato de etilo y los compuestos 1-[2-(2-4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr pueden existir en formas polimórficas. Además, D1 revela que pretende abarcar todas las formas polimórficas tales, bien como compuestos puros o como mezclas de los mismos.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría solvatos preparados de acuerdo a lo revelado por D1 y D2 como intermediarios en el procedimiento de la preparación de 1-[2-(2-4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina como el presentado en D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 10 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 10 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones 11 a 21 no presentan características que le otorguen nivel inventivo a la solicitud, por lo tanto se considera que no son inventivas.

La reivindicación 22 consiste en un compuesto que es el solvato de isopropanol de -[2-(2-4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr.

El documento D1 se considera estado de la técnica cercano porque divulga solvatos de acetato de etilo de -[2-(2-4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr y otros monohidratos.

El documento D2 se considera estado de la técnica cercano porque divulga consideraciones técnicas de los procesos de polimorfos y formación de pseudo polimorfos e hidratos.

Los compuestos reivindicados difieren de los de D1 en que el solvato es de isopropanol.

El efecto que logra el incluir el solvato de isopropanol de 1-[2-(2-4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr es aumentar la pureza y el rendimiento del proceso para la obtención de 1-[2-(2-4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, sin embargo no existen datos que permitan establecer la ventaja del proceso reclamado en comparación al revelado por D1.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar los solvatos de 1-[2-(2-4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina conocidos en D1 para mejorar la pureza del producto”.

Sin embargo, la formación de pseudopolimorfos ya está divulgada en el

documento D2, en el cual se presenta que es posible obtener los solvatos a partir del solvente empelado a la hora de cristalizar el compuesto. Además D1, se presenta que los solvatos pueden formarse a partir de otros disolventes, tales como por ejemplo etanol, acetona o acetato de etilo y dicha anterioridad pretende abarcar todas estas formas del compuesto 1-[2-(2-4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría isopropanol en la preparación de solvatos de acuerdo a D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 22 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:
La reivindicación 22 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones 23 a 24 no presentan características que le otorguen nivel inventivo a la solicitud, por lo tanto se considera que no son inventivas.

Aplicación industrial (Art 19 D 486)

Las reivindicaciones 1 a 9 reclaman la disolución de una sal del compuesto, más no una serie de pasos que conduzca a la obtención de un producto, por lo que no puede considerarse susceptible de aplicación industrial.

8. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2007144005	10 - 24	Nivel Inventivo
D2	Mino R. Caira	10 - 24	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) 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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) 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 2012-12-25

Elaboró: Maria Alejandra Sanchez Melo

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon