

212-203

CAVELIER

ABOG SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO
CARRERA 4
BOGOTA 8, C



No. 04-0167-8-00013-0000

Fecha: 2009-09-03 16:41:25 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 1 PATENTE Y II Eva: 379 FASE NACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA EQUER Folios: 5

3611
8650
4814
9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 04016758
Asunto : SOLICITUD DE PATENTE PARA:
"COMPOSICIÓN CRISTALINA QUE CONTIENE ESCITALOPRAM"
Solicitante : H. LUNDBECK A/S
Clase : A61K 009/014, A61K 031/034
Fecha de solicitud : Febrero 25 de 2004

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 6240 notificado por fijación en lista del 5 de Junio de 2009.

2. Mediante el Oficio No. 6240 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Al respecto, atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3. NIVEL INVENTIVO

Ese Despacho afirma que los documentos D1 (US4943590), D3 (Gran Enciclopedia Rialp http://www.canalsocial.net/GER/ficha_GER.asp?id=5991&cat=fisica) y D4 (FARMACIA PRACTICA REMINGTON, VOL 2. 17ª Edición EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA Capitulo VII Preparados Farmacéuticos y su elaboración) afectan el nivel inventivo de la presente invención, con lo cual estamos en desacuerdo por las siguientes razones:

En primer lugar la presente solicitud no habla sobre un nuevo polimorfo sino sobre un producto cristalino con un tamaño medio de partícula más alto que el que se encuentra en el estado del arte previo para el mismo polimorfo. Por lo tanto, al no referirse a un polimorfo la presente invención, el documento previo D4 no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

Por otro lado, el documento D3 menciona que un enfriamiento controlado puede formar cristales, los cuales a veces crecen y alcanzan un tamaño considerable. Por lo tanto, una

CAVELIER

ABOGADOS

213 213

persona versada en la materia no sabe cuándo puede obtener un producto cristalino con el tamaño medio de partícula deseado y mucho menos sabe cómo debe controlar el enfriamiento de la cristalización por lotes con el fin de obtener cristales con un tamaño medio de partícula deseado.

De acuerdo con lo anterior y con el fin de demostrar el nivel inventivo de la presente invención en vista del documento D1, se presenta junto con este escrito pruebas experimentales contenidas en la declaración rendida por el Señor Robert Dancer (ver anexo) en donde se demuestra que el método descrito en D1 produce cristales mas pequeños que los presentados en la presente solicitud y por lo tanto no permite solucionar el problema técnico planteado por la misma.

Por lo anterior, es claro que el método desarrollado en D1 produce cristales pequeños y por lo tanto dicho documento no proporciona ninguna guía respecto a como obtener cristales más grandes.

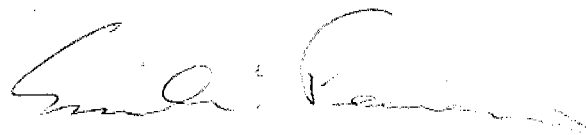
En conclusión, con los documentos citados por su Despacho no se podría decir que la solución que plantea mi representada es obvia en vista del arte previo pues no revelan o sugieren las características técnicas que se reivindican en la solicitud de mi representada.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

4. Anexos:

4.1. Copia simple de la Declaración de Robert Dancer en ingles, junto con copia de la traducción simple al español.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-03003-841-013-7
COLO-03003-234-009-0
LMA/LMAID-157261\WPCL3003
No. M-2009-157261\LMA

Express Mail Label No.

Dated: _____

Customer No.: 07278

Docket No: 05432/000M604-US0

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of: Troels Volsgaard Christensen, *et al.*

Serial No.: 10/403,453

Art Unit: 1625

Confirmation No.: 2459

Filed: March 31, 2003

Examiner: Ba K. Trinh

For: CRYSTALLINE COMPOSITION CONTAINING ESCITALOPRAM

DECLARATION OF ROBERT JAMES DANCER PURSUANT TO 37 C.F.R. §1.132

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

I, Robert James Dancer, hereby declare as follows:

1. I am a citizen of Australia and I am more than 21 years of age. I have a B.Sc.(Hons.) conferred in 1985 with a specialty in Organic Chemistry from the University of Sydney in Australia. I have a Ph.D. conferred in 1990 in Synthetic Methods in Organic Chemistry from the University of Sydney in Australia. From 1990 to 1994, I worked as a Post-Doctoral Research Assistant with the Centre for Drug Design and Development at the University of Queensland in Australia. From 1994 to 1997, I worked as a Wellcome Post-Doctoral Research Assistant with Prof. Dudley Williams at the University of Cambridge in the United Kingdom. I have been employed as a chemist in the pharmaceutical industry since 1997. Since September 2000, I have been a Research Chemist in the Department of Special Chemistry of H. Lundbeck A/S, the assignee of the present patent application, and since

215
~~215~~

2003, I have been a Development Chemistry Specialist in the Department of Special Chemistry of H. Lundbeck A/S. From 1999 to the present, I have been actively involved in the development of processes for manufacturing citalopram and escitalopram and crystallized salts of citalopram and escitalopram. I am an inventor on seven International patent applications covering methods of manufacturing citalopram or one of its enantiomers. A copy of my curriculum vitae is attached as Exhibit 1.

2. The following experiments were performed under my supervision.

Experiment 1

3. Escitalopram oxalate was crystallised according to the procedure disclosed in Example 2 of U.S. Patent No. 4,943,590, ("the '590 Patent") column 6, lines 34-35. In a first flask, escitalopram free base (235,3 g) was dissolved in acetone (1 L) at 50 °C. A solution of anhydrous oxalic acid (71,8 g, 1,1 eq.) in acetone (1 L) in a second flask at 50 °C was added to the first flask. The second flask was then rinsed with acetone (300 mL), which was also added to the first flask. The escitalopram oxalate precipitated spontaneously and the mixture was stirred. The mixture was allowed to cool for 1 hour, cooled on ice for ½ hour and filtered. The product was washed with cold acetone (2 x 100 mL) and dried to constant weight under vacuum at 50 °C. Yield: 270,7 g (89,8 %)

4. The product from this experiment caked severely during filtering and drying resulting in hard large lumps of material, which could not be dispersed for particle size measurements.

216

very broad indicating that the particle sizes measured were of agglomerates of very small crystals and not a meaningful characterization of the crystals. This was confirmed by the SEM micrographs of a sample from flask 1 set forth in Exhibit 4 and the SEM micrographs of a sample from flask 2 set forth in Exhibit 5. The SEM micrographs show large agglomerates (100-300 μm) of very small crystals (1-3 μm).

Experiment 3

7. Into each of three 250 mL flasks was weighed escitalopram free base (10,0 g, as an oil). The oils in each flask were dissolved in acetone (50 mL each) and maintained at three different temperatures: Room temperature (23 °C), 40 °C and at reflux (56 °C). While maintaining these temperatures, solutions of anhydrous oxalic acid (3,05 g, 1,1 eq.) in acetone (50 mL) were added slowly to each flask with stirring. After addition of about half the amount of oxalic acid, each of the flasks was seeded with a small quantity of escitalopram oxalate crystals and the rest of the oxalic acid was added slowly. Further acetone (50 mL) was added afterwards to each flask. The stirring was maintained at the three different temperatures for ½ hour. The heating was turned off and the flasks were stirred overnight whilst they were allowed to cool to room temperature. The three products were filtered off, rinsed with acetone (2 x 25 mL each) and dried under vacuum at 50 °C to constant weight.

Yields were as follows:

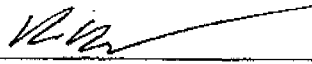
Flask No.	Weight, g	Yield, %
3 (23 °C)	10,13	79,5
4 (40 °C)	10,15	79,5
5 (56 °C)	10,26	80,4

217

8. The three products were screened through a 500 μm screen prior to particle size determination. No material was retained on the screen for any of the samples. The particle size distributions of the three screened samples were determined on a Sympatec Helos diffractometer at 1 bar dispersive pressure. The results for flasks 3, 4, and 5 are set forth in Exhibits 6, 7, and 8, respectively. The average median particle size was 9.3 μm for Flask 3, 8.0 μm for Flask 4 and 13.7 μm for Flask 5. The particle size distribution for Flask 3 shows some agglomeration with two distinct peaks (one below 10 μm (crystals) and one around 600 μm (agglomerates)) whereas the particle size distributions for Flasks 4 and 5 do not show any agglomeration.

9. I further declare that all statements made herein are based on information and belief and are believed to be true and that these statements were made with the knowledge that willful false statements made are punishable by fine or imprisonment, or both, under § 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statement may jeopardize the validity of the application or any patent issuing thereon.

Date 2/12/2009


Robert James Dancer

Cliente No.: 07278

Referencia No. 05432/000M604-US0

248
218

EN LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

In re Solicitud de: Troels Volsgraad Christensen, *et al.*

Sol. No. Serie :10/403,453

Unit. Art.: 1625

Confirmación No.: 2459

Presentada: 31 de marzo de 2003

Examinador: Ba K. Trinh

Para: COMPOSICIÓN CRISTALINA QUE CONTIENE ESCITALOPRAM

DECLARACIÓN DE ROBERT JAMES DANCER DE CONFORMIDAD CON 37.C.F.R. § 1.132

Comisionado de Patentes
P.O.Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Yo, Robert James Dancer, por el presente declaro lo siguiente:

1. Soy un ciudadano australiano y tengo más de 21 años de edad. Tengo un grado como Licenciado en Ciencias (con honores) otorgado en 1985 con especialización en Química Orgánica de la Universidad de Sydney en Australia. Tengo un Ph.D. conferido en 1990 en Métodos Sintéticos en Química Orgánica de la Universidad de Sydney en Australia. Desde 1990 hasta 1994, trabajé como Asistente de Investigación Post-Doctoral en el Centro para el Diseño y Desarrollo de Medicamentos en la Universidad de Queensland en Australia. De 1994 a 1997 trabajé como Asistente de Investigación Post-Doctoral Wellcome con el Profesor Dudley Williams en la Universidad de Cambridge en el Reino Unido. Laboro como químico en la industria farmacéutica desde 1997. Desde septiembre de 2000, soy Químico de Investigación en el Departamento de Química Especial de H. Lundbeck A/S, el cesionario de la presente solicitud y desde el 2003 soy Especialista Químico de Desarrollo en el Departamento de Química Especial de H. Lundbeck A/S. Desde 1999 hasta el presente, he participado activamente en el desarrollo de procesos para la fabricación de citalopram y escitalopram y de sales cristalizadas de citalopram y de escitalopram. Soy inventor de siete solicitudes internacionales de patente que amparan métodos de fabricación de citalopram o uno de sus enantiómeros. Se adjunta una copia de mí curriculum vitae al presente como Anexo 1.

2. Los siguientes experimentos fueron realizados bajo mi supervisión.

Experimento 1

3. Se cristalizó oxalato de escitalopram de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 de la Patente de los Estados Unidos No. 4,943,590 ("la patente '590"), columna 6, líneas 34-35. En un primer matraz, se disolvió base libre de escitalopram (235,3 g) en

219
219

acetona (1 L) a 50°C. Se agregó una solución de ácido oxálico anhidro (71,8 g, 1,1 eq.) en acetona (1 L) en un segundo matraz al primer matraz. El segundo matraz fue posteriormente enjuagado con acetona (300 mL), el cual también fue agregado al primer matraz. El oxalato de escitalopram se precipitó espontáneamente y la mezcla fue agitada. Se dejó que la mezcla se enfriara por 1 hora, se enfrió en hielo por media hora y se filtró. El producto fue lavado con acetona fría (2 x 100 mL) y secada hasta alcanzar un peso constante en vacío a 50°C. Rendimiento: 270,7 g (89,8%).

4. El producto de este experimento se aglomeró severamente durante el filtrado y secado produciendo grandes grumos duros de material, los cuales no pudieron ser dispersados para medición del tamaño de partículas.

Experimento 2

5. En dos matraces, ca. se disolvieron en cada uno 11 g de base libre de escitalopram en acetona (100 mL) a temperatura ambiente. Se agregaron soluciones de ácido oxálico (1,1 eq., anhidro o dihidrato) en acetona (50 mL) a temperatura ambiente de acuerdo con el siguiente esquema:

Matraz No.	Base libre de escitalopram, g	Ácido oxálico anhidro, g	Dihidrato de ácido oxálico, g
1	10,98	3,35	-
2	11,07	-	4,73

En ambos matraces, espontáneamente ocurrió precipitación. Los matraces fueron agitados por 1 hora a temperatura ambiente. Los precipitados fueron filtrados y eliminados, enjuagados con una pequeña porción de acetona y secados hasta obtener un peso constante al vacío a 50°C. El rendimiento fue el siguiente:

Matraz No.	Peso, g	Rendimiento, %
1	11,19	79,9
2	10,93	70,3

6. Los dos productos fueron cribados a través de un cedazo de 500 µm antes de determinar el tamaño de partícula. Un poco de material fue retenido por el cedazo como grumos (dimensiones aproximadas de 1 a 2 mm) en ambas muestras. Las distribuciones de tamaños de partículas de las dos muestras cribadas fueron determinadas en un difractómetro Sympatec Helos a 1 bar de presión dispersiva. Para cada una de las muestras, se realizaron las mediciones de distribución de tamaños de partículas tres veces. El promedio del tamaño medio de las partículas fue calculado promediando los tres tamaños medios de las partículas medidos. Los resultados para los matraces 1 y 2 se indican en los Anexos 2 y 3, respectivamente. El promedio del tamaño medio de partículas para el Matraz 1 fue de 193 µm, mientras que el promedio del tamaño medio de partículas para el Matraz 2 fue de 291 µm. Las distribuciones de los tamaños de partícula para ambos lotes fueron muy amplias, lo que indica que los tamaños de partícula medidos eran aglomerados de cristales muy pequeños y no una caracterización significativa de los cristales. Lo anterior fue confirmado por los micrográficos SEM de una muestra del matraz 1 que se presentan en el Anexo 4 y los micrográficos SEM de una muestra del matraz 2 que se presentan en el Anexo 5. Los micrográficos SEM muestran grandes aglomeraciones (100-300 µm) de cristales muy pequeños (1-3 µm).

220 220

Experimento 3

7. En cada uno de tres matraces de 250 mL se pesó base libre de escitalopram (10,0 g, como un aceite). Los aceites en cada matraz fueron disueltos en acetona (50 mL cada uno) y conservados en tres distintas temperaturas: Temperatura ambiente (23°C), 40°C y en reflujo (56°C). El tiempo que se mantenían estas temperaturas, se agregaron soluciones de ácido oxálico anhidro (3,05 g, 1,1 eq.) en acetona (50 mL) lentamente a cada matraz con agitación. Después de haber agregado aproximadamente la mitad de la cantidad de ácido oxálico, cada uno de los matraces fue sembrado con una pequeña cantidad de cristales de oxalato de escitalopram y se agregó lentamente el restante ácido oxálico. Se agregó acetona adicional (50 mL) posteriormente a cada matraz. Se continuó con la agitación a las tres distintas temperaturas por media hora. Se apagó la calefacción y se agitaron los matraces de un día para otro al tiempo que se dejaban enfriar a temperatura ambiente. Los tres productos fueron filtrados, enjuagados con acetona (2 x 25 mL, cada uno) y secados al vacío a 50°C hasta alcanzar un peso constante.

Los rendimientos fueron los siguientes:

Matraz No.	Peso, g	Rendimiento, %
3 (23°C)	10,13	79,5
4 (40°C)	10,15	79,5
5 (56°C)	10,26	80,4

8. Los tres productos fueron cribados a través de un cedazo de 500 µm con anterioridad a la determinación del tamaño de partícula. No quedo retenido en el cedazo nada de material para ninguna de las muestras. Las distribuciones de tamaños de partículas de las tres muestras cribadas fueron determinadas en un difractor Sympatec Helos a 1 bar de presión dispersiva. Los resultados para los matraces 3, 4 y 5 se presentan en los Anexos 6, 7 y 8 respectivamente. El promedio del tamaño medio de partículas fue de 9.3 µm para el Matraz 3, 8.0 µm para el Matraz 4 y 13.7 µm para el Matraz 5. La distribución de los tamaños de partícula para el Matraz 3 muestra algo de aglomeración con dos picos diferentes (uno inferior a 10 µm (cristales) y otro aproximadamente a 600 µm (aglomerados)) mientras que las distribuciones de tamaños de partículas para los Matraces 4 y 5 no muestran ninguna aglomeración.

9. Adicionalmente afirmo que todas las declaraciones hechas en el presente están basadas en información y creencia y se consideran ciertas y que estas declaraciones fueron realizadas con el conocimiento que las declaraciones falsas deliberadas son castigables con multa o encarcelamiento, o ambos, de conformidad con el artículo 1001 del Título 18 del Código de los Estados Unidos y que dichas declaraciones falsas deliberadas pueden poner en peligro la validez de la solicitud o de cualquier patente resultante.

Fecha 2/12/2004

Firma Ilegible

Robert James Dancer

221
221

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 04 016758

Clasificación Internacional (IPC): A61K31/34, A61P25/24.

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados

Descripción: Folios: 38 a 50 como se radicó inicialmente
Folios 169 a 181 Modificado.

Reivindicaciones: Folios : 2 y 51 a 54 como se radicó inicialmente.
Folios :182 a 185 Modificado.

Oposiciones: TECNOQUIMICAS S.A. Folios : 70 a 131

Respuesta del solicitante a oposición : 135 a 142.

Prioridad: Folio : 1 (31 de Julio de 2001, DK PA 2001 01164).

Respuesta del solicitante : Folios 160 a 167 y 186 a 194 .Primera respuesta .
Folios 212 a 220 Segunda respuesta.

Objeto de la invención

Título de la solicitud: Composición cristalina que contiene escitalopram.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en proporcionar partículas cristalinas grandes de escitalopram..

Reivindicación 1: Partículas cristalinas de oxalato de escitalopram caracterizadas por su tamaño medio de partícula.

Reivindicaciones 2-12 : Método de manufactura de dichas formas cristalinas.
Reivindicaciones 13-25: Forma de dosificación que la contiene.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar partículas de escitalopram oxalato con buenas propiedades de flujo para que puedan ser tableteadas por compresión directa .

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona formas cristalinas de escitalopram que tienen un tamaño de partícula de por lo menos de 40 μm , métodos de manufactura de dichas partículas cristalinas y formas farmacéuticas que las contienen.

Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 31 de Julio de 2001, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud :

Expediente 2004-016758. Negación.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US4943590	Pharmaceutically useful (+)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydrosobenzofuran-5-carbonitrile and non-toxic acid addition salts thereof	24-07-1990
D3	Gran Enciclopedia Rialp http://www.canalsocial.net/GER/ficha_GER.asp?id=5991&cat=fisica	Cristalización.	1991

D1 (Folios 93-99) enseña una forma cristalina de la sal de oxalato de escitalopram cristalizada en acetona. (Folio 96, columna ejemplo 2, líneas 5-36).

D3 (folio144) enseña que para obtener cristales de un compuesto con un tamaño considerable se aplican los principios cristalización en donde el control en el enfriamiento de una solución influye en el tamaño y forma del cristal obtenido.

Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo18 D486)

La reivindicación 1 dice: "Partículas cristalinas de oxalato de escitalopram caracterizadas porque el tamaño medio de partícula está en el rango de 50-200µm.

El documento del estado de la técnica mas cercano es D1 el cual enseña una forma cristalina de la sal de oxalato de escitalopram cristalizada en acetona. (Folio 96, columna ejemplo 2, líneas 5-36).

La solicitud se diferencia con D1 en que en las partículas cristalinas del oxalato de escitalopram presentan un tamaño medio de partícula en el rango de 50-200µm.

El Efecto Técnico que logra la diferencia es proporcionar partículas cristalinas de oxalato de escitalopram con un tamaño de partícula apropiado para compresión directa.

El problema técnico objetivo en esta solicitud es como obtener partículas cristalinas de oxalato de escitalopram con un tamaño apropiado para compresión directa.

D3 (folio144) divulga que para obtener cristales regulares y de buen tamaño, se debe tener en cuenta la influencia de la velocidad de enfriamiento (A menor velocidad de enfriamiento se obtienen cristales más grandes y regulares y un enfriamiento rápido solo consigue formar cristales de tamaño pequeño)

El experto en la Materia, enfrentado al Problema Técnico Objetivo y conociendo el Estado de la Técnica hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte ,diseñar y aplicar una secuencia de "recristalización" con condiciones controladas de enfriamiento según lo divulgado en D3, a la forma cristalina de oxalato de escitalopram divulgada en D1, y a su vez con base a sus conocimientos sobre el proceso de compresión directa donde es conocido que tanto los excipientes como los ingredientes activos deben tener una forma cristalina regular y tamaño de partícula apropiado, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el

experto medio ¹ por lo que resulta obvio para una persona versada en la materia técnica, aplicar un método de recristalización con condiciones de enfriamiento controladas para obtener las partículas cristalinas de oxalato de escitalopram reclamadas.

De manera que la solución propuesta al problema técnico planteado en esta solicitud en la reivindicación 1 es obvia y no tiene nivel inventivo.

La forma de dosificación de las reivindicaciones 13 a 25 no es inventiva porque el la forma cristalina que contiene no es inventiva.

La reivindicación 2 dice " Un método para la manufactura de partículas cristalinas de oxalato de escitalopram de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que comprende:

- Un enfriamiento gradual de una solución de oxalato de escitalopram en un sistema de etanol desde una primera temperatura comprendida entre los 50°C y la temperatura de reflujo del sistema solvente hasta una segunda temperatura en el rango de 0 a 20° C al tiempo se mantiene un perfil de enfriamiento controlado que comprende un periodo de enfriamiento inicial que abarca el período hasta que la temperatura es inferior a 60° C, en donde la velocidad de enfriamiento se mantiene dentro del rango de 0 a 0.6 ° C/min. y el sembrado de dicha solución de oxalato de escitalopram por medio de la adición de cristales de oxalato de escitalopram durante dicho enfriamiento seguido por un tiempo de permanencia en el rango de 4 a 24 horas a dicha segunda temperatura.

El documento del estado de la técnica más cercano es D1 el cual enseña una forma cristalina de la sal de oxalato de escitalopram cristalizada en acetona. (Folio 96, columna ejemplo 2, líneas 5-36).

La solicitud se diferencia de D1 en que se establecen las condiciones de recristalización de la sal de oxalato de escitalopram (empleo de etanol como disolvente y condiciones controladas de enfriamiento).

El Efecto Técnico que logra la diferencia es proporcionar partículas cristalinas de oxalato de escitalopram con un tamaño de partícula apropiado para compresión directa.

El problema técnico objetivo en esta solicitud es como obtener partículas cristalinas de oxalato de escitalopram con un tamaño apropiado para compresión directa.

D3 (folio 144) divulga que si el enfriamiento o la evaporación durante la cristalización son lentos, los cristales crecen poco a poco y se observa que de este modo se forman buenos cristales los cuales crecen a veces hasta un tamaño considerable. Si el enfriamiento es rápido solo se consigue la formación de cristales pequeños

El experto en la Materia, enfrentado al Problema Técnico Objetivo y conociendo el Estado de la Técnica hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte, diseñar y aplicar una secuencia de "recristalización", en donde es conocido que la influencia

¹ Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización pág 1103 a 1143. Capítulo 46. Formas compactadas de polvos . Compresión directa pág 1737 a 1738.

de la velocidad de enfriamiento es un factor crítico y determinante en la obtención de cristales regulares y de buen tamaño, junto con la escogencia de un solvente adecuado para la recristalización según lo divulgado en D3, a la forma cristalina de oxalato de escitalopram divulgada en D1 tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el experto medio¹ por lo que resulta obvio para una persona versada en la materia técnica, obtener el método reclamado en la actual solicitud.

De manera que la solución propuesta al problema técnico planteado en esta solicitud en la reivindicación 2 y sus dependientes 3-12 es obvia y no tiene nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante

3. NIVEL INVENTIVO.

"Ese Despacho afirma que los documentos D1(US4943590) , D3 (Gran Enciclopedia Rialp http://www.canalsocial.net/GER/ficha_GER.asp?id=5991&cat=física) y D4 (FARMACIA PRATICA REMINGTPON , VOL 2, 17ª Edición EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA Capítulo VII Preparados Farmacéuticos y su elaboración.) afectan el nivel inventivo de la presente invención con lo cual estamos en desacuerdo por las siguientes razones:

En primer lugar la presente solicitud no habla sobre un nuevo polimorfo sino sobre un producto cristalino con un tamaño medio de partícula más alto que el que se encuentra en el estado del arte previo para el mismo polimorfo. Por lo tanto, al no referirse a un polimorfo la presente invención , el documento previo D4 no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

Se aceptan los argumentos del solicitante en cuanto a que su invención no hace referencia a un nuevo polimorfo sino al mismo cristal de D1 solo que con un tamaño de partícula diferente y por lo tanto D4 no es documento válido para afectar la patentabilidad de la actual solicitud.

Por otro lado el documento D3 menciona que un enfriamiento controlado puede formar cristales, los cuales a veces crecen y alcanzan un tamaño considerable. La persona versada en la materia no sabe cuando puede obtener un producto cristalino con el tamaño medio de partícula deseado y mucho menos sabe cómo debe controlar el enfriamiento de la cristalización por lotes con el fin de obtener cristales con un tamaño medio de partícula deseado.

Cabe la pena aclarar al señor solicitante que teniendo en cuenta el objeto de su invención que se basa en la obtención de partículas cristalinas de oxalato de escitalopram con un tamaño de partícula apropiado para la compresión directa, dicha obtención se basa solo en un proceso de re-cristalización utilizando un modo de enfriamiento controlado . Estos pasos son inherentes a un proceso de recristalización convencional ampliamente utilizado en el campo de la química tal y como se observa en D3 . La supuesta ventaja es que se obtiene tamaños de cristal en el rango de 50 a 200um (tamaño medio) versus el tamaño de partícula del oxalato de escitalopram divulgado en D1 el cual es pequeño . Sin embargo el experto medio enfrentado al problema de tener oxalato de escitalopram con un tamaño de partícula pequeño (D1) aplicaría los métodos de recristalización

¹ Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización pág 1103 a 1143. Capítulo 46. Formas compactadas de polvos . Compresión directa pág 1737 a 1738.

convencionales de D3 con el fin optimizar el tamaño de partícula del escitalopram oxalato. Ahora teniendo en cuenta que si bien es cierto que la persona versada en la materia no sabe cuando puede obtener un producto cristalino con el tamaño medio de partícula deseado y mucho menos sabe cómo debe controlar el enfriamiento de la cristalización por lotes con el fin de obtener cristales con un tamaño medio de partícula deseado, este experto lo que haría sería escoger primero el solvente apropiado para llevar a cabo la recrystalización (en este caso el etanol) el cual es uno de los solventes normalmente empleados en cualquier laboratorio de química orgánica y después de esto "establecer" las condiciones de enfriamiento apropiadas con el fin de obtener el tamaño de partícula de interés . Es cierto que el establecimiento de dichas condiciones requiere una rigurosa atención de los detalles referentes a las condiciones de preparación, lo que asegura la reproducibilidad del método para la preparación de las partículas de interés; sin embargo la especificación y control de factores como del solvente, el grado de agitación de la solución, la temperatura, la saturación de la solución, la tasa de enfriamiento necesaria, los métodos de aislamiento entre otras resultan ser destrezas básicas para cualquier persona con formación en química¹ . En este caso el investigador no controla ni es consciente del resultado final (tal y como se observa en la declaración adjunta presentada por el solicitante) , sino que simplemente dispone diferentes condiciones de recrystalización, al oxalato de escitalopram conocido en D1 con el fin de que cristalice con un tamaño de partícula adecuado y ventajoso como es el caso de la actual solicitud .

De acuerdo con lo anterior y con el fin de demostrar el nivel inventivo de la presente invención en vista del documento, D1 se presenta junto con este escrito pruebas experimentales contenidas en la declaración rendida por el señor Robert Dancer (ver anexo) en donde se demuestra que el método descrito en D1 produce cristales más pequeños que los presentados en la presente solicitud y por lo tanto no permite solucionar el problema técnico planteado por la misma.

Por lo anterior, es claro que el método desarrollado en D1 produce cristales pequeños y por lo tanto dicho documento no proporciona ninguna guía respecto a como obtener cristales más grandes.

Se le aclara al solicitante que si bien es cierto que el tamaño de partícula obtenido para el oxalato de escitalopram reclamado en la actual solicitud es más grande y regular (después de la recrystalización) que el oxalato de escitalopram divulgado en D1, no puede ser considerado inventivo ya que tal como se observa en los datos allegados por el solicitante corresponden a una serie de experimentos de rutina realizados por ensayo-error aplicando los métodos de recrystalización convencionales (D3) , donde ya es conocido que si los parámetros de enfriamiento no son apropiados (enfriamiento rápido) sólo se consigue la formación de cristales de tamaño pequeño y no permiten lograr nada más que masas, conglomerados más o menos compactos; mientras que si se controla el enfriamiento(enfriamiento lento) los cristales crecen poco a poco y se observa que de este modo se forman buenos cristales en forma de poliedros de conformación casi perfecta, los cuales crecen a veces hasta un tamaño considerable. Obviamente este crecimiento depende de las condiciones que se establezcan por la experimentación de rutina diseñada por el investigador.

¹ Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica, Tomo IV, Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización pág 1103 a 1143. Capítulo 46. Formas compactadas de polvos . Compresión directa pág 1737 a 1738.

Por lo tanto los resultados obtenidos (oxalato de escitalopram con un tamaño de partícula de 50-200µm), de la aplicación de un método de recristalización convencional (D3) con condiciones de enfriamiento controladas (establecidas por experimentación de rutina) al oxalato de escitalopram divulgado en D1 no son sorprendentes para el experto en la materia.

En conclusión con los documentos citados por su Despacho no se podría decir que la solución que plantea mi representada es obvia en vista del arte previo pues no revelan o sugieren las características técnicas que se reivindican en la solicitud de mi representada.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe su tramitación

Por lo tanto este Despacho ratifica con los anteriores argumentos que de acuerdo a los datos experimentales allegados por el solicitante, el experto en la materia estaría en condiciones de variar el tamaño de partícula del oxalato de escitalopram divulgado en D1 por experimentos de recristalización de rutina según lo divulgado en D3 con el fin de obtener las partículas de oxalato de

escitalopram reclamadas, ya que también es conocido por dicho experto que es indispensable para la compresión directa que las partículas involucradas en este proceso deben tener un tamaño de partícula apropiado y uniforme, una forma regular del cristal con el fin de asegurar buenas propiedades de flujo y la uniformidad de contenido en la formulación. Por lo tanto la actual solicitud no cumple con el requisito de nivel inventivo.

Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	US 4,943,590	1-25	Nivel inventivo.
D3	Gran Enciclopedia Rialp	1-25	Nivel inventivo.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 25 (folios 182 a 185).

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 3565	EXAMINADOR TECNICO Código No.202075
-------------------------------------	---