

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

**RESOLUCIÓN N° 017430**

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04-008776

**EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron  
en el artículo 3, numeral 30 del decreto 3523 de 2009, y

**CONSIDERANDO**

**PRIMERO:** Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 4 de febrero de 2004, bajo el número 04-008776, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada: "METODO PARA LA PREPARACION DE ESCITALOPRAM", que corresponde a la solicitud internacional PCT/DK02/00491 del 12 de julio de 2002.

**SEGUNDO:** Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto.

**TERCERO:** Que el doctor Reinaldo Pinilla Moreno, en su calidad de apoderado de la sociedad Gynopharm S.A., y el doctor José Luis Reyes Villamizar, en calidad de apoderado de la sociedad Tecnoquímicas S.A., mediante escritos radicados el 28 de noviembre de 2005, respectivamente, presentaron oposiciones fundamentadas, las cuales cumplieron con los requisitos formales previstos por la normativa andina, según obra a folios 155 y 168 del expediente.

**CUARTO:** Que el solicitante mediante escrito radicado el 25 de septiembre de 2006, dio respuesta a las oposiciones referenciadas en el considerando precedente, de acuerdo con lo previsto en el artículo 43 de la Decisión 486, según obra a folio 173 y siguientes del expediente en estudio.

**QUINTO:** Que realizado el examen de patentabilidad se encontró que la invención no cumple con los requisitos establecidos. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió al peticionario en dos oportunidades para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud.

**SEXTO:** Que el solicitante mediante escritos radicados el 19 de marzo de 2008 y el 21 de agosto de 2009, atendió oportunamente a los requerimientos formulados y presentó las respectivas aclaraciones. Con la respuesta del 19 de marzo de 2008, se allegó un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual se ajusta a las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la mencionada Decisión 486.

**SEPTIMO:** Que según lo dispuesto en el artículo 14 de la citada Decisión andina se otorgarán patentes "para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas,

17430

REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**RESOLUCIÓN N° 017430**  
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04-008776

tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

**OCTAVO:** Que las reivindicaciones 1 a 20, contenidas en los folios 208 a 216, no cumplen con el requisito de nivel inventivo, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

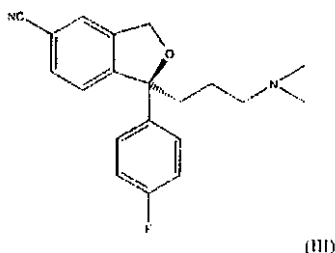
**1. Objeto de la invención**

El objeto de la solicitud, consiste un método para preparar escitalopram, que comprende la separación cromatográfica de los enantiómeros de citalopram o uno de sus intermediarios, utilizando una fase estacionaria quiral.

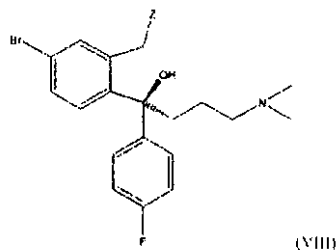
El problema planteado en esta solicitud, es proveer un nuevo método de preparación de escitalopram a partir de los enantiómeros del citalopram y sus intermediarios.

Para solucionar este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un método que comprende la separación de los enantiómeros del citalopram o uno de sus intermediarios mediante cromatografía líquida, utilizando una fase estacionaria quiral.

Específicamente, las reivindicaciones 1 a 18 se refieren a un método para preparar escitalopram de fórmula (III), que comprende la separación de los enantiómeros de un compuesto seleccionado entre el grupo que comprende citalopram y los compuestos intermedios de fórmula (V) y (VI) mediante cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral.



Por su parte, la reivindicación 19, consiste en un intermediario de fórmula (VIII) o una sal del mismo.



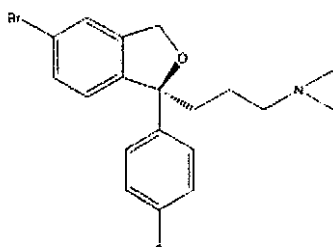
**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN N° 017430**

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04-008776

La reivindicación 20, establece un intermediario de fórmula (IX) o una sal del mismo.



(IX)

## 2. Oposición presentada

La oposición presentada por el doctor Reinaldo Pinilla Moreno, en nombre de GYNOPHARM S.A. y la oposición presentada por el doctor José Luis Reyes Villamizar, en nombre de TECNOQUIMICAS S.A., cumplieron con los requisitos formales previstos en la normativa andina y fueron oportunamente trasladadas al solicitante, como se evidencia a folios 155 y 168 del expediente.

Teniendo en cuenta los argumentos de los opositores Gynopharm S.A. y Tecnoquímicas S.A., así como la respuesta del solicitante a las mismas, se concluye lo siguiente:

La carencia de novedad y nivel inventivo del objeto de la presente solicitud de patente de invención es argumentada por ambos opositores citando el documento "Determination of citalopram enantiomers in human plasma by liquid chromatographic separation on a chiral-AGP column", publicado el 25 de octubre de 1996. En este documento, se describe un método cromatográfico para la separación de los enantiómeros S(+) y R(-) de citalopram en plasma humano utilizando cromatografía líquida con una columna quiral AGP.

Adicional al anterior documento, Tecnoquímicas S.A. presenta otros 3 artículos, dos publicados en 1995 y uno en 1998, donde se describen métodos analíticos de separación quiral de citalopram y sus metabolitos por Cromatografía Líquida, utilizando columnas quirales entre las cuales se encuentra la "Chirasil OD". De otra parte, Gynopharm S.A. menciona el documento WO 01/43525 de fecha de publicación 21/06/2001, el cual describe un método para la preparación de citalopram.

Los opositores coinciden en que la invención carece de novedad y nivel inventivo, teniendo en cuenta que era ampliamente conocido, antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud, el método de separación por cromatografía con columna quiral de los enantiómeros del citalopram, entre ellos el escitalopram. Además

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

**RESOLUCIÓN N° 0 1 7 4,3 0**

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04-008776

Tecnoquímicas S.A. señala que el cierre de la molécula de fórmula (VII) descrito en la reivindicación 5 carece de novedad y nivel inventivo, ya que el solicitante lo señala en la página 13, líneas 8 y 9: "El cierre del anillo es análogo al proceso descrito en la patente americana US 4943590".

El solicitante, en respuesta a las oposiciones presentó un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual no varió significativamente con respecto al presentado inicialmente y señaló lo siguiente con respecto a las objeciones presentadas por los opositores:

"Según el nuevo capítulo reivindicatorio la solicitud puede considerarse novedosa ya que las nuevas reivindicaciones se refieren a una resolución óptica de intermediarios en la síntesis de citalopram, seguida por la conversión del intermediario resuelto a escitalopram". Así mismo, el solicitante considera que en relación al nivel inventivo, el proceso de alquilación reivindicado presenta ventajas sobre lo reportado en el estado de la técnica, ya que se evita la formación de productos secundarios por polimerización del agente alquilante con lo cual se reduce la cantidad a utilizar del mismo obteniéndose así elevados rendimientos.

Teniendo en cuenta lo anterior, es evidente que los documentos presentados por los opositores son relevantes y se tuvieron en cuenta para la correspondiente evaluación de la novedad y nivel inventivo de la solicitud. Sin embargo, solo se tendrán en cuenta los documentos: "Determination of the enantiomers of citalopram and its demethylated and propionic acid metabolites in human plasma by chiral HPLC", del 13 de febrero de 1995 y US 4943590, con título Pharmaceutically useful (+)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydrosobenzofuran-5-carbonitrile and non-toxic acid addition salts thereof, de fecha del 24 de julio de 1990, por ser los documentos más cercanos.

### **3. Determinación del estado de la técnica**

La fecha para determinar el estado de la técnica, es el 13 de julio de 2001, que corresponde a la fecha de la prioridad invocada respecto de la solicitud DK No. PA 2001 01101. Así mismo, se reivindicaron las prioridades Nos. PA 2001 01851 y 2001 01852 del 11 de diciembre de 2001.

Las prioridades fueron tenidas en cuenta para efectos del estudio de patentabilidad, según obra a folios 226 y 228 del expediente.

Para efectos del estado de la técnica, se tomaron en cuenta los siguientes documentos mencionados por los opositores, anteriores a la fecha de la prioridad invocada y relacionado con la materia de la solicitud:

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

**RESOLUCIÓN N° 0 17430**  
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04-008776

| No. | Documento    | Título                                                                                                                                                     | Fecha de publicación |
|-----|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1  | Publicación* | Determination of the enantiomers of citalopram and its demethylated and propionic acid metabolites in human plasma by chiral HPLC.                         | 1995-02-13           |
| D2  | US 4943590   | Pharmaceutically useful (+)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydrosobenzofuran-5-carbonitrile and non-toxic acid addition salts thereof | 1990-07-24           |

\* *Chirality* 1995; 7(6): 389-95

#### 4. 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".

El estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión, comprende: "todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida".

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha dicho sobre el requisito de nivel inventivo, que implica que la invención presente:

"[...] un salto cualitativo en relación con la técnica existente. Este requerimiento es desarrollado por el artículo 4 de la Decisión 344 (hoy artículo 18 D. 486) que presupone el requisito de nivel inventivo al establecer que la invención goza de dicho nivel al no derivar de manera evidente del estado de la técnica, ni resultar obvia para una persona entendida o versada en la materia.

Este requisito ofrece al examinador la posibilidad de determinar si con los conocimientos técnicos que existían al momento de la invención, se hubiese podido llegar de manera evidente a la misma, o si el resultado hubiese sido obvio para un experto medio en la materia de que se trate, es decir, para una persona del oficio y normalmente versada en la materia técnica correspondiente.

(...)

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel

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

**RESOLUCIÓN N° 017430**  
 Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04-008776

inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado.

Este Tribunal, al respecto, manifiesta que: "el inventor debe reunir los méritos que le permitan atribuirse una patente, sólo si la invención fruto de su investigación y desarrollo creativo constituye "un salto cualitativo en la elaboración de la regla técnica", actividad intelectual mínima que permitirá que su invención no sea evidente (no obvia) del estado de la técnica. Es decir, que con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica (...)" (Proceso 13-IP-2004)"<sup>1</sup>.

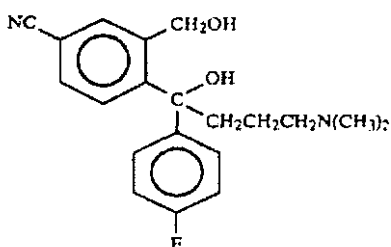
En el presente caso, el objeto carece de nivel inventivo, porque el problema técnico que pretende resolver ya había sido resuelto previamente.

En efecto, la reivindicación 1 de la solicitud se refiere a un método para preparar el escitalopram de fórmula (III), que comprende la separación de los enantiómeros de un compuesto seleccionado del grupo que comprende citalopram de fórmula (I) y compuestos intermediarios caracterizado porque dicha separación de enantiómeros se lleva a cabo por cromatografía de líquidos utilizando una fase estacionaria quiral.

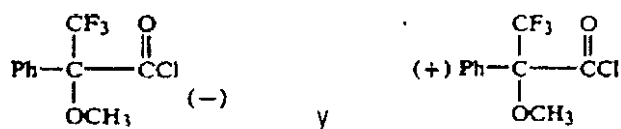
El estado de la técnica más cercano es D1 (citado en oposición, folio 166), donde se describe un proceso para la separación y posterior determinación analítica de los enantiómeros de citalopram y sus metabolitos en plasma humano mediante Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (HPLC), llevándose a cabo tal separación en una columna con fase estacionaria quiral de derivados de celulosa.

La única diferencia del método de la solicitud con el divulgado en D1, es que el método reivindicado además puede resolver mezclas racémicas de intermediarios.

El documento D2 (citado en oposición, folio 187 a 190), describe un método (esquema 1, columna 3) para obtener los enantiómeros del citalopram, entre ellos el escitalopram, que comprende la reacción del diol intermediario de fórmula:



con agentes de resolución de fórmula:



<sup>1</sup> Proceso 105-IP-2008

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

**RESOLUCIÓN N° 017430**

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04-008776

para ser posteriormente separados por HPLC y luego tratados con alcóxidos para obtener así los dos enantiómeros de citalopram.

Como se puede apreciar, D2 sugiere llevar a cabo una reacción específica de un intermediario del citalopram con un agente de resolución para obtener la mezcla de diastereoisómeros y luego separarlos por HPLC.

Así las cosas, se observa que la diferencia del método de la solicitud con respecto a D1 está claramente sugerida en D2; sin embargo, esta diferencia no le concede un efecto técnico inesperado o ventaja con respecto a los presentes en el estado de la técnica, ya que se fundamenta en el mismo principio de separación de enantiómeros por medio de una columna de fase estacionaria quiral de derivados de celulosa, y no demuestra ser mas eficiente.

Debido a que los documentos citados ya divulgaban métodos como el reivindicado, fundamentados en separaciones quirales por cromatografía líquida con columnas de fase estacionaria quiral, el problema técnico planteado en la solicitud ya había sido resuelto por D1 y D2, y es evidente que el técnico medio, motivado por la información allí divulgada, lograría desarrollar de manera obvia el método y los intermediarios descritos en la solicitud, por lo tanto el objeto reivindicado no presenta nivel inventivo.

Así las cosas, la solicitud no cumple con lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

#### **5. Respuesta a los argumentos del solicitante**

Señala el solicitante, que “D1 solo describe la determinación analítica de los enantiómeros de citalopram y no una separación preparativa de los enantiómeros. El análisis incluido en este documento no provee los compuestos de manera aislada sino solamente como una señal electrónica, resultado de un cromatograma sobre un papel”.

Al respecto cabe resaltar, que el cromatograma indicado en D1 es producto de la señal electrónica dada por el detector del equipo para cada uno de los enantiómeros de citalopram de manera aislada como resultado del proceso de separación en una columna de fase estacionaria quiral de derivados de celulosa (Chirosel OD), por lo tanto la separación y el aislamiento de los enantiómeros se divulga en D1, obedeciendo al mismo proceso y con el mismo fundamento fisicoquímico que el divulgado en la solicitud.

Afirma el solicitante, que “la técnica HPLC quiral es altamente impredecible y no es posible determinar a partir de la separación de los enantiómeros de una mezcla

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

**RESOLUCIÓN N° 017430**  
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04-008776

racémica como se indica en D1, que otra mezcla racémica relacionada estructuralmente pueda también ser separada, por lo tanto, el técnico medio no puede esperar a partir de D1 que los enantiómeros de los intermediarios puedan ser determinados por esta técnica”.

En este sentido, es preciso indicar que la técnica HPLC quiral es una de las técnicas mas idóneas y versátiles para la separación de los enantiómeros de un compuesto debido a su elevada resolución y sensibilidad. En este caso, mediante el mismo principio de separación de enantiómeros con una fase estacionaria quiral, el técnico medio espera que utilizando la misma columna de fase estacionaria quiral de derivados de celulosa (Chirocel OD), como la descrita en D1, se puedan resolver enantiómeros de estructura similar, como es el caso de los intermedios de citalopram de la solicitud en estudio.

Señala el solicitante, que “el documento D2 no es relevante para la presente solicitud, toda vez que dicho documento no menciona en absoluto la separación en fases fijas quirales”.

Al respecto, es preciso indicar que el documento D2 si es relevante para el análisis de la solicitud, toda vez que se refiere a la obtención de los enantiómeros de citalopram a partir de la reacción de los correspondientes intermediarios con agentes de resolución adecuados mediante el mismo fundamento estereoselectivo de las columnas de fase estacionaria quiral.

Finalmente, afirma el solicitante, que “El método reivindicado conlleva ventajas desde el punto de vista económico, ya que utiliza un sistema de lecho móvil simulado (SMB)”.

Al respecto cabe destacar el hecho que en el ejemplo 1 de la solicitud se observa que se utilizan 8 columnas cromatográficas de 15 cm de largo y 50 mm de diámetro interno en una configuración 2-2-2-2, lo cual evidentemente no constituye ninguna ventaja desde el punto de vista práctico ni económico.

Por lo expuesto, se concluye que no obstante los comentarios formulados por el solicitante, la solicitud no cumple lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486.

**RESUELVE**

**ARTICULO PRIMERO:** Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: “METODO PARA LA PREPARACION DE ESCITALPRAM”.

**ARTICULO SEGUNDO:** Notificar personalmente al doctor Emilio Ferrero, en su

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

**RESOLUCIÓN N° 0 1 7 4 3 0**

Por la cual se niega una patente de invención

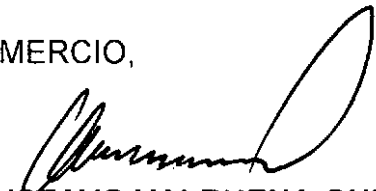
Rad. N° PCT/04-008776

calidad de apoderado de la sociedad H. LUNDBECK A/S., y a los doctores Reinaldo Pinilla Moreno, en su calidad de apoderado de la sociedad opositora Gynopharm S.A. y José Luis Reyes Villamizar, en su calidad de apoderado de la sociedad opositora TECNOQUIMICAS S.A., o a quienes hagan sus veces, el contenido de la presente resolución, entregándoles copia de la misma, advirtiéndoles que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio al momento de notificarse o dentro de los 5 días hábiles siguientes.

**NOTIFIQUESE Y CUMPLASE**

Dada en Bogotá D.C., a los **26 MAR. 2010**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

  
**GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES**

Doctor  
**EMILIO FERRERO**  
Carrera 4ª No. 72 - 35  
Bogotá D.C.

Doctor  
**REINALDO PINILLA MORENO**  
Calle 119 A No. 53 - 99  
Bogotá D.C.

Doctor  
**JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR**  
Carrera 17 No. 88-23. Oficina 205  
Bogotá D.C.

202067