

156

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: EXPEDIENTE 04-008-776

**TÍTULO SOLICITADO: "MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DEL
ESCITALOPRAM"**

**PUBLICACIÓN: GACETA 555 DE 31-08-2005, NÚMERO DE
PUBLICACIÓN 496, PÁGINA 483.**

**PRIORIDAD: DK PA 2001 01101 (13/07/2001)
DK PA 2001 01851 (11/12/2001)
DK PA 2001 01852 (11/12/2001)**

SOLICITANTE: H. LUNDBECK A/S

APODERADO: EMILIO FERRERO

TRÁMITE: SUSTENTACIÓN DE OPOSICIÓN

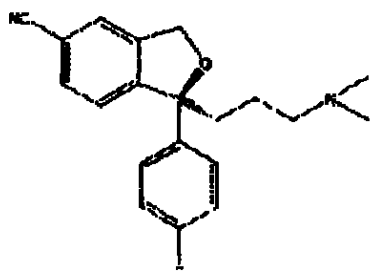
JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, identificado como aparece al pie de mi firma, reconocido apoderado de los opositores en el trámite de la referencia, estando dentro de los términos de la prórroga solicitada, por medio del presente reitero mi solicitud en el sentido de que su Despacho niegue el privilegio de patente a la solicitud contenida en el expediente **04-008-776** por incumplir los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos 14,16 y 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, con base en los fundamentos de hecho y de derecho que me permito exponer a continuación.

I. COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN

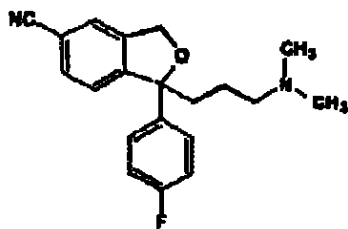
La solicitud 04-008-776 en trámite revela un proceso para la fabricación de Escitalopram que comprende la separación de los enantiómeros de Citalopram o un intermediario en la fabricación de Citalopram mediante cromatografía utilizando una fase fija quiral.

1.1. El método para la preparación de Escitalopram descrito en la reivindicación 1 de la solicitud colombiana en curso, carece de Novedad y Nivel Inventivo.

El método de preparación de Escitalopram que tiene la fórmula III



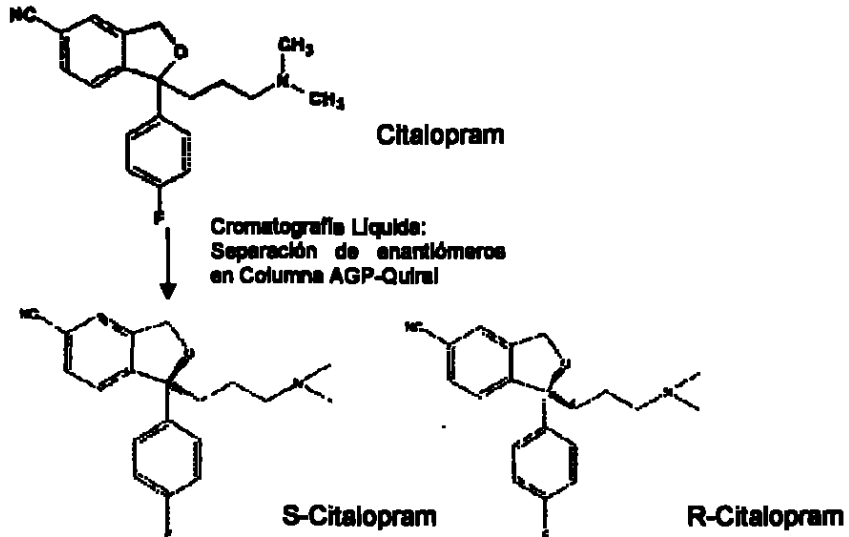
y que comprende la separación de los enantiómeros de un compuesto como Citalopram



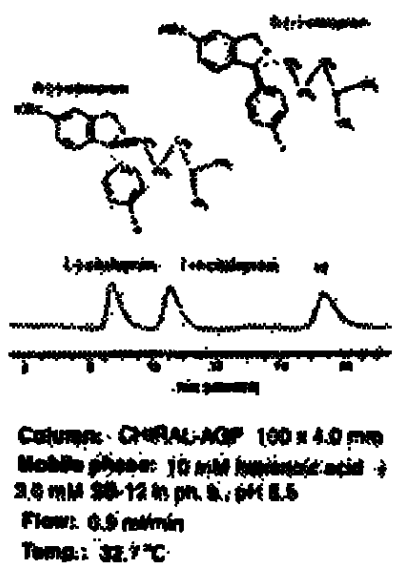
(1) en donde dicha separación se lleva a cabo mediante separación por cromatografía de líquidos de los enantiómeros usando una fase quiral, carece de Novedad y de Nivel inventivo puesto que antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran documentos diversos que afectan los mencionados requisitos de patentabilidad. Veamos:

A. En el Journal of Chromatography B, volumen 685(2) páginas 299-305, aparece un artículo titulado "DETERMINATION OF CITALOPRAM ENANTIOMERS IN HUMAN PLASMA BY LIQUID CHROMATOGRAPHIC SEPARATION ON A CHIRAL-AGP COLUMN" publicado el 25 de octubre de 1998, en el cual se revela un método de cromatografía líquida para el análisis cuantitativo de S(+) y R(-) Citalopram en plasma humano y cuya separación fue llevada a cabo sobre una columna AGP-Quiral con 3.0mM de N, N-dimethylamonio-3-

propanosulfato y 10mM de ácido hexanóico en buffer fosfato de pH 6.5 como fase móvil.



Citalopram (Ref. 145)



Citalopram Separation
Column: Chiral-AGP 100 x 4.0 mm
Mobile phase: 10 mM hexanoic acid + 3.0 mM SB-12 in ph. b., pH 6.5
Flow: 0.9 ml/min
Temp: 32.7 C
Regis Product Number: 732200
Reference: D. Haupt; Determination of Citalopram enantiomers in human plasma by liquid chromatographic separation on a Chiral AGP column; J Chromatography B, 685: 299-305 (1996)

<http://www.registech.com/chiral/applications/citalopram.htm>

B. En Chromatographia, An Internacional Journal for Rapid Communication in Chromatography, Electrophoresis, and Associated Techniques, Volumen 53,

aparece un artículo titulado "OPTIMIZATION AND CHARACTERIZATION OF THE CHIRAL SEPARATION OF CITALOPRAM AND ITS DEMETHYLATED METABOLITES BY RESPONSE-SURFACE METHODOLOGY" publicado en marzo de 2001, se describe la optimización y caracterización de la separación de los enantiómeros de Citalopram, desmetilcitalopram y didesmetilcitalopram sobre una columna β -ciclodextrin acetilada y donde se varió y se hizo la escogencia adecuada de las condiciones de separación como fase móvil conteniendo metanol, concentración de buffer, temperatura de la columna y pH.

Lo anterior permitió encontrar que fueron adecuados para la selectividad dentro de un par de enantiómeros pero no para la selectividad entre pares de enantiómeros, lo que permite decir, que las mismas condiciones no son aptas para determinar la selectividad dentro de par y entre par y que es necesario el uso un diseño experimental que permita entender los mecanismos de la separación dentro y entre para Citalopram, Desmetilcitalopram y didesmetilcitalopram.

- C. En Chirality 1995; 7(6):389-95 (publicado como su nombre lo indica en 1995) aparece un artículo de título: "DETERMINATION OF THE ENANTIOMERS OF CITALOPRAM, ITS DEMETHYLATED AND PROPIONIC ACID METABOLITES IN HUMAN PLASMA BY CHIRAL HPLC", que revela un ensayo de HPLC estereoselectiva para analizar los enantiómeros de Citalopram y de sus tres metabolitos en plasma después de la separación sobre una columna Chiracel OD. La identificación de los enantiómeros fue realizada con un detector de rotación óptica el cual muestra que los enantiómeros invierten su rotación dependiendo de la polaridad y naturaleza del solvente.

También se describe que, bajo variación de condiciones, un estudio de racemización ha mostrado que los enantiómeros puros de Citalopram y sus metabolitos demetilados son configuracionalmente estables.

- D. En el J Chromatogr B Biomed Sci Appl 1998 Nov 20; 719(1-2): 234-8 aparece un artículo de título: "ANALYSIS OF THE ENANTIOMERS OF CITALOPRAM AND ITS DEMETHYLATED METABOLITES USING CHIRAL LIQUID CHROMATOGRAPHY", que revela un procedimiento que usa una columna

Chirobiotic V la cual muestra la separación de los enantiómeros de Citalopram y de sus dos metabolitos N-demetilados. Este método reemplaza un procedimiento de HPLC altamente sensible y selectivo descrito anteriormente, el cual usa una columna 3-cyclobond acetylated, la cual debido a problemas de manufactura, ya no se usa en la separación de enantiómeros de Citalopram y de sus metabolitos.

Es importante analizar, que la solicitud colombiana en trámite no se refiere a un método novedoso de fabricación de Escitalopram ((S)-Citalopram) como quiere hacerlo ver el solicitante sino que se refiere a un método analítico de separación quiral por cromatografía líquida tal como lo demuestran los cuatro artículos mencionados anteriormente, ya que ellos describen métodos de resolución quiral mediante HPLC y el uso de columnas quirales como fase fija para la separación de los enantiómeros de Citalopram.

Ahora, en cuanto al cierre de la molécula de fórmula (VII) descrito en la reivindicación 5 para formar el compuesto de fórmula (IV), quiero referirme a que este "cierre" carece de Novedad y Nivel Inventivo ya que como el mismo solicitante lo afirma en la página 13 líneas 8 y 9: "El cierre del anillo es análogo al proceso descrito en la patente americana US 4.943.590".

En lo que se refiere a las fases fijas quirales reveladas en las reivindicaciones 8 a 15, las cuales son derivados de polisacáridos derivados de amilosa (Chiralpak™) o de celulosa Chiracel™), me permito afirmar que este tipo fases quirales, es especial la última, ya habían sido reveladas por obra de los artículos científicos tantas veces mencionados, en especial, el publicado en Chirality 1995; 7(6):389-95 donde la separación de los enantiómeros de Citalopram se hace sobre una columna Chiracel OD; en el mismo aspecto, los otros tres artículos hacen uso de columnas de Chiral-AGP (α -1-Glicoproteína ácida) o de β -ciclodextrinas acetiladas como por ejemplo Cyclobond-acetylated o macrocicloglicoproteínas de alta pureza como Chirobiotic V, que si bien es cierto no son iguales a las otras preferidas en la solicitud colombiana en trámite, permiten la separación enantiomérica de los enantiómeros de Citalopram.

Ahora bien, si lo que se busca según el solicitante es proveer un método cromatográfico económico mediante el uso de columnas como la de Chiralpak o

161

de Chiracel, me permito llamar la atención de este Despacho a lo descrito en el ejemplo N° 1 de la WO 03/006449 equivalente a la solicitud colombiana en trámite 04-008-776, en donde se observa que se usan Chiralpack como material de empaque de la columna y que emplean "8 columnas" en una configuración 2-2-2-2- (negrita y comillas fuera del texto); no resultaría lo anterior contradictorio, puesto que se pretende demostrar que el método cromatográfico es económico?; si se están usando "8" columnas para la separación de los enantiómeros de Citalopram, esto representaría economía en el proceso?.

En consecuencia, la solicitud carece tanto de Novedad como de Nivel inventivo teniendo en cuenta lo revelado en los documentos de los literales A, B, C y D, puesto que en ellos se revelan métodos de separación de los enantiómeros de Citalopram mediante cromatografía líquida utilizando una fase fija quiral.

Así las cosas, y con fundamento en los argumentos expuestos a lo largo del presente escrito, respetuosamente reitero la solicitud para que su despacho se abstenga de conceder el privilegio de patente solicitado, y ordene en consecuencia el archivo del expediente respectivo.

II. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales, sin perjuicio de que el Despacho considere oficiosamente, las siguientes:

- Copia del artículo "DETERMINATION OF CITALOPRAM ENANTIOMERS IN HUMAN PLASMA BY LIQUID CHROMATOGRAPHIC SEPARATION ON A CHIRAL-AGP COLUMN" publicado en Journal of Chromatography B, volumen 685(2) páginas 299-305, publicado el 25 de octubre de 1996.
- Copia del artículo "OPTIMIZATION AND CHARACTERIZATION OF THE CHIRAL SEPARATION OF CITALOPRAM AND ITS DEMETHYLATED METABOLITES BY RESPONSE-SURFACE METHODOLOGY", publicado en Chromatographia, An International Journal for Rapid Communication in Chromatography, Electrophoresis, and Associated Techniques, Volumen 53, marzo de 2001.

- 162
- Copia del artículo "DETERMINATION OF THE ENANTIOMERS OF CITALOPRAM, ITS DEMETHYLATED AND PROPIONIC ACID METABOLITES IN HUMAN PLASMA BY CHIRAL HPLC", publicado en Chirality 1995; 7(6):389-95.
 - Copia del artículo "ANALYSIS OF THE ENANTIOMERS OF CITALOPRAM AND ITS DEMETHYLATED METABOLITES USING CHIRAL LIQUID CHROMATOGRAPHY", publicado en el J Chromatogr B Biomed Sci Appl 1998 Nov 20; 719(1-2): 234-8.

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén
T.P.A. 44.655 del C.S.J.



A service of the National Library of Medicine
and the National Institutes of Health

My NCBI
[Sign In] [Register]

All Databases

PubMed

Nucleotide

Protein

Genome

Structure

OMIM

PMC

Journals

Book

Search PubMed

for determination of citalopram enantiomers

Go

Clear

Limits

Preview/Index

History

Clipboard

Details

About Entrez
NCBI Toolbars

Text Version

Entrez PubMed
Overview
Help | FAQ
Tutorials
New/Noteworthy
E-Utilities

PubMed Services
Journals Database
MeSH Database
Single Citation Matcher
Batch Citation Matcher
Clinical Queries
Special Queries
LinkOut
My NCBI

Related Resources
Order Documents
NLM Mobile
NLM Catalog
NLM Gateway
TOXNET
Consumer Health
Clinical Alerts
ClinicalTrials.gov
PubMed Central

Note: Performing your original search, *determination of citalopram enantiomers*, in PubMed will retrieve 24 citations.

Display Abstract

Show: 20

Sort by

Send to

All: 1 Review: 0

1: J Chromatogr B Biomed Appl. 1996 Oct 25;685(2):299-305.

Related Articles
Links

Determination of citalopram enantiomers in human plasma by liquid chromatographic separation on a Chiral-AGP column.

Haupt D.

Uppsala University, Biomedical Centre, Sweden.

A liquid chromatographic method for the quantitative analysis of S-(+)- and R-(-)-citalopram in human plasma has been developed and validated. The enantiomers of citalopram and the internal standard, R-(+)-propranolol, were extracted from alkaline plasma with 2% n-butanol in n-hexane. After a clean-up step, the organic phase was evaporated and the residues dissolved in 50-100 microliters of 0.001 M HCl. The separation was performed on a Chiral-AGP column with 3.0 mM N-dodecyl-N,N-dimethylammonio-3-propanesulfonate and 10 mM hexanoic acid in phosphate buffer pH 6.5 as the mobile phase. The limit of detection was estimated to be 1 ng/ml (S/N approximately equal to 3) for each enantiomer monitoring UV absorption at 240 nm. In the range studied, 2.31-191 ng/ml, the recoveries were quantitative and the coefficients of variations were between 2.47% and 11.5%.

PMID: 8953171 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Display Abstract

Show: 20

Sort by

Send to

Write to the Help Desk

NCBI | NLM | NIH

Department of Health & Human Services

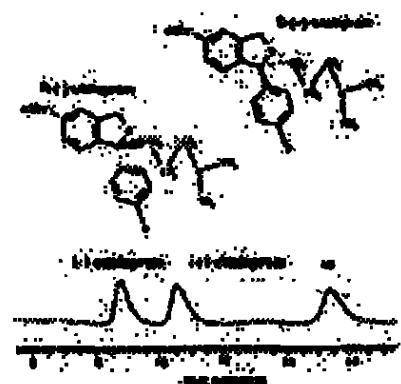
Privacy Statement | Freedom of Information Act | Disclaimer

1/1/2006 04:30:34

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8... 10/02/2006



Citalopram (Ref. 145)



Column: Chiral-AGP 100 x 4.0 mm

Mobile phase: 10 mM hexanoic acid +

3.0 mM SB-12 in ph.b., pH 6.5

Flow: 0.9 ml/min

Temp: 32.7°C

Citalopram Separation

Column: Chiral-AGP 100 x 4.0 mm

Mobile phase: 10 mM hexanoic acid + 3.0 mM SB-12 in ph.b., pH 6.5

Flow: 0.9 ml/min

Temp: 32.7°C

Regis Product Number: 732200

Reference: D. Haupt; Determination of Citalopram enantiomers in human plasma by liquid chromatographic separation on a Chiral AGP column; J Chromatography B, 685: 299-305 (1996)

165

CHROMATOGRAPHIA

Abstracts

Volume (Issue): 53 March (5/6) 2001

[Previous Issue](#) | [Issue Listing](#) | [Next Issue](#)

Optimization and Characterization of the Chiral Separation of Citalopram and its Demethylated Metabolites by Response-Surface Methodology

B. Carlsson /
B. Norlander

266

Response-surface modelling and sequential optimization have been used for optimization and characterization of the separation of the enantiomers of citalopram, desmethylocitalopram, and didesmethylcitalopram on an acetylated β -cyclodextrin column. In the model chosen the separation conditions mobile phase methanol content, buffer concentration, column temperature, and pH were varied to investigate their influence on the chromatography.

It was found that what is good for selectivity within an enantiomer pair is bad for selectivity between enantiomer pairs. Because within-pair and between-pair selectivity does not reach 1st optimum at the same conditions, a middle course approach has to be followed.

Use of an experimental design for this investigation enabled understanding of the mechanisms of within- and between-pair separation for citalopram, desmethylocitalopram, and didesmethylcitalopram. Sequential optimization can be a quicker means of optimizing a chromatographic separation; response-surface modelling, in addition to enabling optimization of the chromatographic process, also serves as a tool for learning more about the separation mechanism.

166

A service of the National Library of Medicine
and the National Institutes of Health

www.pubmed.gov

My NCBI
[\[Sign In\]](#) [\[Register\]](#)

All Databases

PubMed

Nucleotide

Protein

Genome

Structure

OMIM

PMC

Journals

Book

Search PubMed

for

Go

Clear

Limits

Preview/Index

History

Clipboard

Details

Display Abstract

Show: 20

Sort by

Send to

About Entrez
NCBI Toolbar

Text Version

Entrez PubMed

Overview

Help | FAQ

Tutorials

New/Noteworthy

E-Utilities

PubMed Services

Journals Database

MeSH Database

Single Citation Matcher

Batch Citation Matcher

Clinical Queries

Special Queries

LinkOut

My NCBI

Related Resources

Order Documents

NLM Mobile

NLM Catalog

NLM Gateway

TOXNET

Consumer Health

Clinical Alerts

ClinicalTrials.gov

PubMed Central

1: [Chirality](#). 1995;7(6):389-95.[Related Articles](#), [Links](#)**Determination of the enantiomers of citalopram, its demethylated and propionic acid metabolites in human plasma by chiral HPLC.****Rochat B, Amey M, Van Gelderen H, Testa B, Baumann P.****Departement Universitaire de Psychiatrie Adulte, Prilly-Lausanne, Switzerland.**

A stereoselective HPLC assay has been developed to analyze the enantiomers of citalopram and of its three main metabolites in plasma after their separation on a Chiracel OD column. Using a fluorescence detector, the limit of quantification in plasma samples was 15, 4, 5 and 2 ng/ml for the enantiomers of citalopram (CIT), desmethylcitalopram (DCIT), didesmethylcitalopram (DDCIT), and for the citalopram propionic acid derivative (CIT-PROP), respectively. Except for CIT, all metabolites were derivatized with achiral reagents. Identification of the enantiomers was realized with an optical rotation detector which showed that the enantiomers invert their rotation depending on the polarity and nature of the solvent. Under varying conditions, a racemization study has shown that the pure enantiomers of CIT and its demethylated metabolites are configurationally stable. Preliminary results obtained with five patients treated with CIT show a mean S/R ratio of 0.7 for both CIT and its active metabolite DCIT and of 3.6 for CIT-PROP in plasma. This suggests that the pharmacologically relevant (+)-(S)-isomers of CIT and DCIT could be preferentially and stereoselectively metabolized to CIT-PROP.

PMID: 7577348 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Display Abstract

Show: 20

Sort by

Send to

[Write to the Help Desk](#)[NCBI](#) | [NLM](#) | [NIH](#)[Department of Health & Human Services](#)[Privacy Statement](#) | [Freedom of Information Act](#) | [Disclaimer](#)

11

162

A service of the National Library of Medicine
and the National Institutes of Health

www.pubmed.gov

My NCBI
(Sign In) (Reset)

All Databases

PubMed

Nucleotide

Protein

Genome

Structure

OMIM

PMC

Journals

Book

Search PubMed

for

Go

Clear

Limits

Preview/Index

History

Clipboard

Details

Display Abstract

Show 20

Sort by

Send to

All: 1

Review: 0

About Entrez
NCBI ToolBar

Text Version

Entrez PubMed
Overview
Help | FAQ
Tutorial
New/Joseworthy
E-UtilitiesPubMed Services
Journals Database
MeSH Database
Single Citation Matcher
Batch Citation Matcher
Clinical Queries
Special Queries
LinkOut
My NCBIRelated Resources
Order Documents
NLM Mobile
NLM Catalog
NLM Gateway
TOXNET
Consumer Health
Clinical Alerts
ClinicalTrials.gov
PubMed Central

1: J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 1998 Nov 20;719(1-2):234-8.

Related Articles
Links**Analysis of the enantiomers of citalopram and its demethylated metabolites using chiral liquid chromatography.****Kostel M, Eap CB, Amey M, Baumann P.**Unite de Biochimie et Psychopharmacologie Clinique, Departement
Universitaire de Psychiatrie Adulte, Prilly-Lausanne, Switzerland.

A procedure using a chirobiotic V column is presented which allows separation of the enantiomers of citalopram and its two N-demethylated metabolites, and of the internal standard, alprenolol, in human plasma. Citalopram, demethylcitalopram and didemethylcitalopram, as well as the internal standard, were recovered from plasma by liquid-liquid extraction. The limits of quantification were found to be 5 ng/ml for each enantiomer of citalopram and demethylcitalopram, and 7.5 ng/ml for each enantiomer of didemethylcitalopram. Inter- and intra-day coefficients of variation varied from 2.4% to 8.6% for S- and R-citalopram, from 2.9% to 7.4% for S- and R-demethylcitalopram, and from 5.6% to 12.4% for S- and R-didemethylcitalopram. No interference was observed from endogenous compounds following the extraction of plasma samples from 10 different patients treated with citalopram. This method allows accurate quantification for each enantiomer and is, therefore, well suited for pharmacokinetic and drug interaction investigations. The presented method replaces a previously described highly sensitive and selective high-performance liquid chromatography procedure using an acetylated 3-cyclobond column which, because of manufactural problems, is no longer usable for the separation of the enantiomers of citalopram and its demethylated metabolites.

PMID: 9869386 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Display Abstract

Show 20

Sort by

Send to

Write to the Help Desk

NCBI | NLM | NIH

Department of Health & Human Services

168

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Emilio Ferrero
Apoderado

Oficio N°: 3809

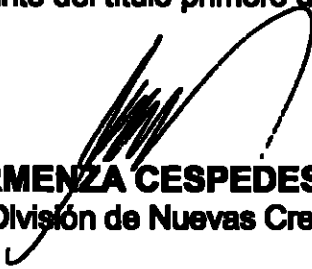
ASUNTO:

Radicación PCT N°	04-8778
Trámite	011
Evento	379
Actuación	440
Folios	008

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por el doctor Reinaldo Pinilla Moreno, en su calidad de apoderado de Gynopharm S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

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 N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

31 MAR 2006

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, _____.

202021