

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 7
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-008776- -00015-0000

Fecha: 2009-08-21 17:11:25 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 4

Tramite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

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

Referencia : Expediente No. 04008776
Asunto : Solicitud de patente para: **MÉTODO PARA LA
PREPARACIÓN DE ESCITALOPRAM**
Solicitante : H. LUNDBECK A/S
Clase : C07B 057/000, C07D 307/087
Fecha solicitud: 4 de febrero de 2004

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado de la sociedad solicitante en el asunto antes identificado me refiero al oficio No. 5935 notificado por fijación en lista del 22 de mayo de 2009.

2. Mediante oficio No. 5935 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1 Análisis de patentabilidad

2.1.1 Nivel inventivo

En esta oportunidad el Examinador ha objetado nuevamente el nivel inventivo de la presente solicitud, citando nuevamente los documentos D1 y D2. Se señala que el estado de la técnica más cercano es D1, donde se describe un proceso para la separación y posterior determinación analítica de los enantiómeros de citalopram y sus metabolitos en plasma humano. De acuerdo con los argumentos expuestos, la única diferencia del método reivindicado con el documento D1 es que el primero puede además resolver mezclas racémicas de intermediarios. El examinador afirma que el documento D2 sugiere cómo realizar dicha diferencia. Por lo tanto la combinación de dichos documentos llevaría al técnico versado en la materia a obtener la presente invención de manera obvia.

3. Con el fin de superar las objeciones expuestas por el Examinador, se presentan los siguientes argumentos:

3.1 Análisis de patentabilidad

3.1.1 Nivel inventivo

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486:

Artículo 18.- 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.

A este respecto, consideramos que un documento o una combinación de éstos sólo deben ser considerados válidos para la afectación de este requisito, cuando una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras sobre la manera como se resuelve el problema técnico, es decir, sobre la invención tal como se encuentra reivindicada.

Para los anteriores efectos, el método problema solución enseña que el primer paso en el estudio del nivel inventivo de una invención es determinar cuál es el estado del arte más próximo a la invención frente al cual ésta última debe ser comparada.

Dicho estado del arte más próximo es, de acuerdo con el Manual Andino de Patentes, aquel que resuelve el mismo problema técnico que pretende resolver la invención bajo estudio. Lo anterior, por cuanto esta sería la información a la cual normalmente accedería quien pretende resolver dicho problema técnico.

En el presente caso deseamos expresar nuestro desacuerdo con los argumentos del Examinador, toda vez que la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 no permite a un técnico versado en la materia obtener de manera obvia la presente invención.

En primer lugar es relevante poner de presente que el documento D1 sólo describe la determinación analítica de los enantiómeros de citalopram y no una separación preparativa de los enantiómeros. El

CAVELIER

ABOGADOS

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.

Adicionalmente, la técnica HPLC quirál es altamente impredecible y no es posible determinar a partir de la separación de los enantiómeros de una mezcla racémica como se indica en D1, que otra mezcla racémica relacionada estructuralmente puede también ser separada, independientemente de cuán relacionadas puedan estar dichas estructuras. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia no puede esperar o derivar a partir de D1 que los enantiómeros de los intermediarios reivindicados pueden ser determinados analíticamente por medio de la técnica HPLC quirál y mucho menos que pueden ser separadas preparativamente a escala industrial.

Por su parte, tal como se indicó en respuesta al oficio No. 14732, 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.

Finalmente con respecto al comentario realizado por el examinador, respecto a que la presente solicitud no representa ninguna ventaja desde un punto de vista económico, mi representada desea aclarar que el método reivindicado comprende como único método para la preparación del escitalopram la separación de los enantiómeros de un intermedio diol de fórmula VI, en donde $X = CN$ y $Z = OH$ en el sistema de lecho móvil simulado (SMB por sus siglas en inglés). Por lo tanto dicha aseveración no es válida, por cuanto el método reivindicado sí conlleva una ventaja desde el punto de vista económico.

En vista de los argumentos expuestos, consideramos que un técnico versado en la materia no podría derivar de manera obvia la presente invención a partir de los documentos D1 y D2, esto, teniendo en cuenta que no es posible predecir a partir de D1 que la separación de una mezcla racémica tal como se realiza en la presente invención puede ser llevada a cabo mediante la técnica HPLC quirál.

De la misma manera si D2 no menciona en absoluto la separación en fases fijas quirales no se entiende cómo un técnico versado en la materia podría derivar de manera obvia la invención a partir de la

CAVELIER

ABOGADOS

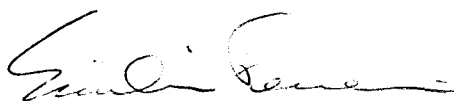
combinación de estos dos documentos. Obvia sería la invención si en los documentos citados por el Examinador las enseñanzas fueran claras y solamente hubiera sido necesario aplicarlas directamente para obtener el método reivindicado. Obvia es cualquier invención cuando el análisis se realiza a posteriori y se tiene en cuenta la solución dada al problema técnico cuando se realiza el estudio de patentabilidad.

Sin embargo, la tarea del Examinador debe estar encaminada a ponerse en el lugar del inventor en el momento de pensar cómo resolver el problema técnico. Tal como se indica en la descripción de la presente solicitud, páginas 3 y 4, no existe (para el momento en el cual se realizó la invención) método alguno que permita a priori, predecir qué fase fija quirál será efectiva para la separación de un par determinado de enantiómeros y que dicha fase debe ser determinada mediante una ardua tarea de ensayos de fases fijas quirales seleccionadas entre la vasta cantidad de fases fijas quirales disponibles.

Por lo tanto, la invención acá reivindicada es el resultado de una serie de experimentos que resuelven un problema técnico existente para ese momento y que no puede ser obvia a la luz de los documentos D1 y D2, ya que éstos no poseen enseñanzas claras que resuelven por completo el método reivindicado. Solicitamos atentamente tener esta objeción por superada.

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

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-03003-234-006-6

COLO-03003-234-007-4

COLO-03003-841-012-9

JMS\JMS\ID-156500\WPCL3003

No. M-2009-156500\JMS

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

Radicación No. 04 08776

Clasificación Internacional (IPC): C07D 307/87 y A61K 31/345

Concepto Técnico No. 3145

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒

No. Sol. Internacional

PCT/DK02/00491

Fecha de Presentación Internacional.

12/07/2002

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:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios 51 a 72 como se radicó inicialmente

Reivindicaciones: Folios 208 a 216 modificado.

Oposiciones: Folios 93 a 135 Gynopharm S.A.
Folios 137 a 167 Tecnoquímicas S.A.

Prioridad: Folio 1 DK PA200101101 del 13/07/2001

Respuesta del solicitante: Folios 222 a 225.

2. Objeto de la invención

Título: METODO PARA LA PREPARACION DE ESCITALOPRAM.

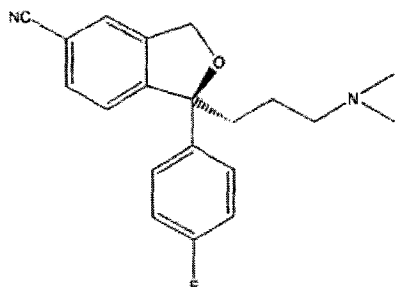
Objeto de la invención:

El objeto de la solicitud consiste en 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 la solicitud es proveer un nuevo método de preparación de escitalopram a partir de los enantiómeros del citalopram y sus intermediarios.

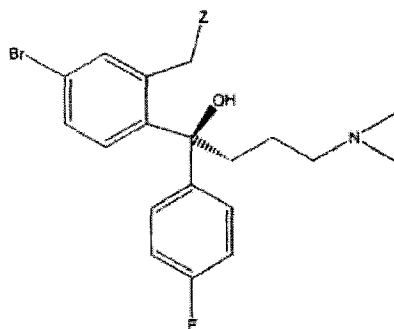
Para solucionar este problema técnico la solicitud proporciona un método que comprende la separación de los enantiómeros del citalopram o uno de sus intermediarios mediante cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral.

Reivindicaciones 1 a 18: 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.



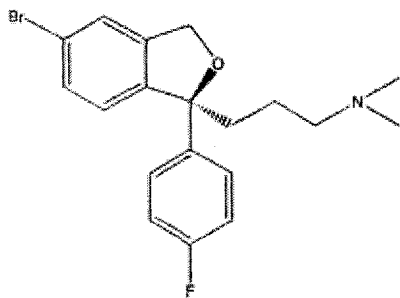
(III)

Reivindicación 19: Un intermediario de fórmula (VIII) o una sal del mismo.



(VIII)

Reivindicación 20: Un intermediario de fórmula (IX) o una sal del mismo.



(IX)

Se catalogó el objeto de la invención según la IPC en las categorías C07D 307/87 y A61K 31/345.

3. Análisis de las Oposiciones: (artículo 43 D 486)

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 25/10/1996. 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.

Además del documento anterior, 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 "Chirasel 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 ya 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 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 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 4943590"

El solicitante, en su 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 los argumentos anteriores, es evidente que los documentos presentados por los opositores son relevantes y se tendrán en cuenta para la evaluación de la Novedad y el Nivel inventivo de la presente solicitud.

4. 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 13/07/2001, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud

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

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

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 1
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-008776- -00015-0000

Fecha: 2009-08-21 17:11:25 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE I y II Eje: 379 FASE NACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 4

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

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

Referencia : Expediente No. 04008776
Asunto : Solicitud de patente para: **MÉTODO PARA LA
PREPARACIÓN DE ESCITALOPRAM**
Solicitante : H. LUNDBECK A/S
Clase : C07B 057/000, C07D 307/087
Fecha solicitud: 4 de febrero de 2004

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado de la sociedad solicitante en el asunto antes identificado me refiero al oficio No. 5935 notificado por fijación en lista del 22 de mayo de 2009.

2. Mediante oficio No. 5935 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1 Análisis de patentabilidad

2.1.1 Nivel inventivo

En esta oportunidad el Examinador ha objetado nuevamente el nivel inventivo de la presente solicitud, citando nuevamente los documentos D1 y D2. Se señala que el estado de la técnica más cercano es D1, donde se describe un proceso para la separación y posterior determinación analítica de los enantiómeros de citalopram y sus metabolitos en plasma humano. De acuerdo con los argumentos expuestos, la única diferencia del método reivindicado con el documento D1 es que el primero puede además resolver mezclas racémicas de intermediarios. El examinador afirma que el documento D2 sugiere cómo realizar dicha diferencia. Por lo tanto la combinación de dichos documentos llevaría al técnico versado en la materia a obtener la presente invención de manera obvia.

3. Con el fin de superar las objeciones expuestas por el Examinador, se presentan los siguientes argumentos:

3.1 Análisis de patentabilidad

3.1.1 Nivel inventivo

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486:

Artículo 18.- 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.

A este respecto, consideramos que un documento o una combinación de éstos sólo deben ser considerados válidos para la afectación de este requisito, cuando una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras sobre la manera como se resuelve el problema técnico, es decir, sobre la invención tal como se encuentra reivindicada.

Para los anteriores efectos, el método problema solución enseña que el primer paso en el estudio del nivel inventivo de una invención es determinar cuál es el estado del arte más próximo a la invención frente al cual ésta última debe ser comparada.

Dicho estado del arte más próximo es, de acuerdo con el Manual Andino de Patentes, aquel que resuelve el mismo problema técnico que pretende resolver la invención bajo estudio. Lo anterior, por cuanto esta sería la información a la cual normalmente accedería quien pretende resolver dicho problema técnico.

En el presente caso deseamos expresar nuestro desacuerdo con los argumentos del Examinador, toda vez que la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 no permite a un técnico versado en la materia obtener de manera obvia la presente invención.

En primer lugar es relevante poner de presente que el documento D1 sólo describe la determinación analítica de los enantiómeros de citalopram y no una separación preparativa de los enantiómeros. El

CAVELIER

ABOGADOS

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.

Adicionalmente, la técnica HPLC quirál es altamente impredecible y no es posible determinar a partir de la separación de los enantiómeros de una mezcla racémica como se indica en D1, que otra mezcla racémica relacionada estructuralmente puede también ser separada, independientemente de cuán relacionadas puedan estar dichas estructuras. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia no puede esperar o derivar a partir de D1 que los enantiómeros de los intermediarios reivindicados pueden ser determinados analíticamente por medio de la técnica HPLC quirál y mucho menos que pueden ser separadas preparativamente a escala industrial.

Por su parte, tal como se indicó en respuesta al oficio No. 14732, 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.

Finalmente con respecto al comentario realizado por el examinador, respecto a que la presente solicitud no representa ninguna ventaja desde un punto de vista económico, mi representada desea aclarar que el método reivindicado comprende como único método para la preparación del escitalopram la separación de los enantiómeros de un intermedio diol de fórmula VI, en donde $X = CN$ y $Z = OH$ en el sistema de lecho móvil simulado (SMB por sus siglas en inglés). Por lo tanto dicha aseveración no es válida, por cuanto el método reivindicado sí conlleva una ventaja desde el punto de vista económico.

En vista de los argumentos expuestos, consideramos que un técnico versado en la materia no podría derivar de manera obvia la presente invención a partir de los documentos D1 y D2, esto, teniendo en cuenta que no es posible predecir a partir de D1 que la separación de una mezcla racémica tal como se realiza en la presente invención puede ser llevada a cabo mediante la técnica HPLC quirál.

De la misma manera si D2 no menciona en absoluto la separación en fases fijas quirales no se entiende cómo un técnico versado en la materia podría derivar de manera obvia la invención a partir de la

CAVELIER

ABOGADOS

combinación de estos dos documentos. Obvia sería la invención si en los documentos citados por el Examinador las enseñanzas fueran claras y solamente hubiera sido necesario aplicarlas directamente para obtener el método reivindicado. Obvia es cualquier invención cuando el análisis se realiza a posteriori y se tiene en cuenta la solución dada al problema técnico cuando se realiza el estudio de patentabilidad.

Sin embargo, la tarea del Examinador debe estar encaminada a ponerse en el lugar del inventor en el momento de pensar cómo resolver el problema técnico. Tal como se indica en la descripción de la presente solicitud, páginas 3 y 4, no existe (para el momento en el cual se realizó la invención) método alguno que permita a priori, predecir qué fase quiral será efectiva para la separación de un par determinado de enantiómeros y que dicha fase debe ser determinada mediante una ardua tarea de ensayos de fases fijas quirales seleccionadas entre la vasta cantidad de fases fijas quirales disponibles.

Por lo tanto, la invención acá reivindicada es el resultado de una serie de experimentos que resuelven un problema técnico existente para ese momento y que no puede ser obvia a la luz de los documentos D1 y D2, ya que éstos no poseen enseñanzas claras que resuelven por completo el método reivindicado. Solicitamos atentamente tener esta objeción por superada.

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

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-03003-234-006-6

COLO-03003-234-007-4

COLO-03003-841-012-9

JMS\JMS\ID-156500\WPCL3003

No. M-2009-156500\JMS

106

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

Radicación No. 04 08776

Clasificación Internacional (IPC): C07D 307/87 y A61K 31/345

Concepto Técnico No. 3145

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒

No. Sol. Internacional

PCT/DK02/00491

Fecha de Presentación Internacional.

12/07/2002

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:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios 51 a 72 como se radicó inicialmente

Reivindicaciones: Folios 208 a 216 modificado.

Oposiciones: Folios 93 a 135 Gynopharm S.A.
Folios 137 a 167 Tecnoquímicas S.A.

Prioridad: Folio 1 DK PA200101101 del 13/07/2001

Respuesta del solicitante: Folios 222 a 225.

2. Objeto de la invención

Título: METODO PARA LA PREPARACION DE ESCITALOPRAM.

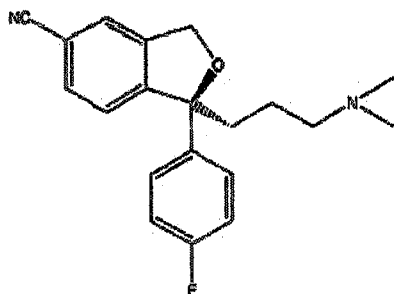
Objeto de la invención:

El objeto de la solicitud consiste en 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 la solicitud es proveer un nuevo método de preparación de escitalopram a partir de los enantiómeros del citalopram y sus intermediarios.

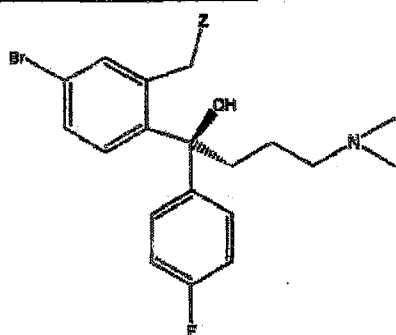
Para solucionar este problema técnico la solicitud proporciona un método que comprende la separación de los enantiómeros del citalopram o uno de sus intermediarios mediante cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral.

Reivindicaciones 1 a 18: 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.



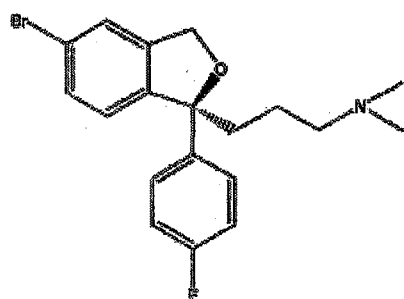
(III)

Reivindicación 19: Un intermediario de fórmula (VIII) o una sal del mismo.



(VIII)

Reivindicación 20: Un intermediario de fórmula (IX) o una sal del mismo.



(IX)

Se catalogó el objeto de la invención según la IPC en las categorías C07D 307/87 y A61K 31/345.

3. Análisis de las Oposiciones: (artículo 43 D 486)

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 25/10/1996. 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.

Además del documento anterior, 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 "Chirasel 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 ya 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 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 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 4943590"

El solicitante, en su 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 los argumentos anteriores, es evidente que los documentos presentados por los opositores son relevantes y se tendrán en cuenta para la evaluación de la Novedad y el Nivel inventivo de la presente solicitud.

4. 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 13/07/2001, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud

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

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

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D 486)

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial para establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud.

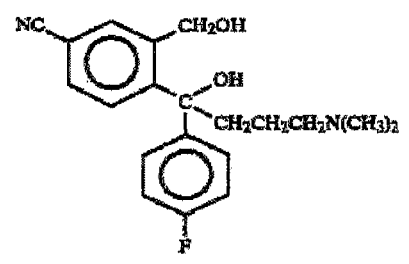
Nivel Inventivo: (artículo 18 D 486)

La reivindicación 1 de la solicitud reivindica 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.

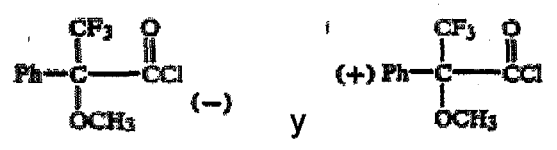
El estado de la técnica más cercano es D1 (citado en la oposición folio 166) donde se describe un proceso para la separación y posterior determinación analítica de los enantiómeros de citalopram y sus metabolitos en plasma humano mediante Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (HPLC), llevándose a 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 la 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:



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, vemos que la diferencia del método de la solicitud con respecto a D1, está claramente sugerida en D2 y aún así, 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, fundamentado 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 sus enseñanzas, lograría desarrollar de manera obvia el método y los intermediarios descritos en la solicitud, por lo tanto el objeto reivindicado no tiene nivel inventivo.

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante en su respuesta al concepto técnico número 1351 argumenta lo siguiente:

1. *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 (Chirocel 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.

2. *La técnica HPLC quiral es altamente impredecible y no es posible determinar a partir de la separación de los enantiómeros de una mezcla 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, este despacho considera 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 intermediarios de citalopram de la solicitud en estudio.

3. *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.*

Este despacho difiere de tal afirmación y considera que indiscutiblemente el documento D2 es relevante para la presente invención, 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.

4. *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 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.