

invención tiene o no nivel inventivo y el cual está dirigido a contestar la siguiente pregunta:

"la pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de las reivindicaciones".

Por lo tanto, el Manual y el método problema-solución son muy claros en señalar que la conclusión sobre la falta de nivel inventivo de una invención solamente es posible si existen enseñanzas o sugerencias claras en el estado del arte sobre la invención, esto es, sobre la forma cómo se soluciona el problema técnico en cuestión.

El mismo Manual indica que algunos de los indicios para identificar la existencia de nivel inventivo son: i) el hecho de haber superado un prejuicio técnico anterior; ii) el hecho de haber superado dificultades técnicas reales y iii) el hecho de que la invención responda a una necesidad ya antigua, permanente y aún insatisfecha.

Ahora bien, se desea poner de presente que el bromhidrato de citalopram y el bromhidrato de escitalopram son dos compuestos diferentes con propiedades fisicoquímicas diferentes tales como la tendencia a la cristalización y el punto de fusión, tal como se ha descrito en documentos anteriores con respecto a este caso.

Por consiguiente, una persona medianamente versada en la materia no podría predecir la presente invención aún cuando el arte previo enseñe el bromhidrato de citalopram cristalino, es decir, a partir de los documentos D1 y D2 o su combinación, una persona medianamente versada en la materia no puede derivar la manera cómo obtener el bromhidrato de escitalopram cristalino.

En este caso particular se requirieron mediciones especiales para mantener el lote de cristalización seco, tal como se describe en los ejemplos de la solicitud, con el fin de obtener el bromhidrato de escitalopram cristalino.

CAVELIER

ABOGADOS

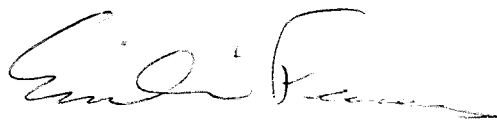
Adicional a lo anterior, es relevante mencionar que los intentos descritos en el arte previo, tales como los métodos descritos en D2, no habían sido exitosos para obtener el bromhidrato de escitalopram.

Por lo tanto, debe considerarse que la presente invención posee nivel inventivo sobre el arte previo.

Por lo tanto, D1 y D2 no son anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la presente solicitud y esta objeción se debe tener por superada.

7. 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. Sin embargo, en caso de que se considere que existen todavía objeciones sobre la claridad y concisión de la presente solicitud, solicito atentamente y en virtud del artículo 45 de la Decisión 486, expedir una nueva Acción oficial.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-03003-264-004-4

COLO-03003-264-005-1

COLO-03003-841-026-9

JMS\JMS\ID-157303\WPCL3003

No. M-2009-157303\JMS

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Publication number:

**0 347 066
A1**

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(21) Application number: 89305532.7

(51) Int. Cl. 4: **C07D 307/87 , A61K 31/34 ,
//C07B57/00, C07C121/80,
C07C143/68**

(22) Date of filing: 01.06.89

(30) Priority: 14.06.88 GB 8814057

(43) Date of publication of application:
20.12.89 Bulletin 89/51

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(71) Applicant: **H. LUNDBECK A/S**
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Kobenhavn-Valby(DK)

(72) Inventor: **Boegesoe, Klaus Peter**
15, Moelleaaparken
DK-2800 Lyngby(DK)
Inventor: **Perregaard, Jens**
22, Thyrasvej
DK-3630 Jaegerspris(DK)

(74) Representative: **Wilkinson, Stephen John et al**
c/o Stevens, Hewlett & Perkins 5 Quality
Court Chancery Lane
London WC2A 1HZ(GB)

(54) **New enantiomers and their isolation.**

(57) The novel (+)-enantiomer of 1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile as well as acid addition salts thereof are described as valuable antidepressants, geriatrics or in the treatment of obesity and alcoholism.

Novel intermediates and a method for the preparation of the (+)-enantiomer as well as the racemic mixture are described.

EP 0 347 066 A1

D2-279

(19)  **Europäisches Patentamt**
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) **EP 1 152 000 A1**

(12) **EUROPEAN PATENT APPLICATION**

(43) Date of publication:
07.11.2001 Bulletin 2001/45

(51) Int Cl.7: **C07D 307/87**

(21) Application number: **01108914.1**

(22) Date of filing: **10.04.2001**

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR
Designated Extension States:
AL LT LV MK RO SI

- **Aral, Nobuhiro, Sumika Fine Chem.,**
Centr.Res.Labs.
Osaka-shi, Osaka 555-0021 (JP)
- **Igi, Masami, Sumika Fine Chem.Co.,**
Centr.Res.Labs.
Osaka-shi, Osaka 555-0021 (JP)

(30) Priority: **02.05.2000 JP 2000133995**

(71) Applicant: **SUMIKA FINE CHEMICALS Co., Ltd.**
Osaka-shi, Osaka 555-0021 (JP)

(72) Inventors:
• **Ikemoto, Tetsuya, Sumika Fine Chem.,**
Centr.Res.Lab
Osaka-shi, Osaka 555-0021 (JP)

(74) Representative:
von Kreisler, Alek, Dipl.-Chem. et al
Patentanwälte,
von Kreisler-Selting-Werner,
Bahnhofsvorplatz 1 (Deichmannhaus)
50667 Köln (DE)

(54) **Citalopram hydrobromide crystal and method for crystallization thereof**

(57) According to the present invention, citalopram hydrobromide dissolved in a solvent containing at least one member selected from the group consisting of alcohol having 1 - 3 carbon atoms, water and acetone is crystallized or recrystallized while controlling the cooling rate, thereby to 1) provide an industrial method for crys-

tallizing citalopram hydrobromide, which enables easy control of the crystal characteristics, such as particle size, particle size distribution and aspect ratio and the like of the crystal, and 2) provide citalopram hydrobromide crystal having crystal characteristics useful as a pharmaceutical bulk.

EP 1 152 000 A1

Description

TECHNICAL FIELD OF THE INVENTION

[0001] The present invention relates to a method for crystallizing citalopram hydrobromide useful as an antidepressant and citalopram hydrobromide having specific crystal properties.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] Citalopram hydrobromide is useful as an antidepressant. When it is used as a pharmaceutical bulk for the preparation of a pharmaceutical agent, particle size, particle size distribution and aspect ratio of the crystal are the important crystal characteristics. However, there is no teaching as to what crystal characteristics of citalopram hydrobromide are required as a beneficial pharmaceutical bulk, or a method for achieving such beneficial crystal characteristics.

[0003] According to US4650884, for example, a method for crystallizing citalopram hydrobromide comprises, crystallization in a single solvent of acetone, first recrystallization in a single solvent of water, second recrystallization in a mixed solvent of methanol and isopropyl alcohol, and third recrystallization in a mixed solvent of methanol, acetone and hexane. This method aims at purification of citalopram crystals but not at controlling particle size, particle size distribution or aspect ratio of crystals, not to mention a method for controlling these.

[0004] When citalopram hydrobromide is crystallized according to the method described in this publication, fine crystals having a particle size of less than 5 μm are formed in a large amount (41.9% of the total amount). When fine crystals are contained in a large amount, filtering performance after crystallization for medicament production is degraded. In addition, the fine particles scatter and the workers are exposed thereto during production of pharmaceutical preparations, which is an unpreferable aspect as a pharmaceutical bulk.

[0005] When citalopram hydrobromide is crystallized according to the method described in this publication, crystals having a smaller average aspect ratio of less than 2 are produced. Such crystals cause problems such as poor filtering performance after crystallization for the preparation of a pharmaceutical agent and poor fluidity when crystals are being taken out, which is not preferable as a pharmaceutical bulk.

[0006] It is therefore an object of the present invention to provide

- (1) a method for industrially crystallizing citalopram hydrobromide, which method affords easy control of crystal characteristics, such as particle size, particle size distribution and aspect ratio of the crystals, and
- (2) citalopram hydrobromide crystals having crystal characteristics useful as a pharmaceutical bulk.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0007] Such object can be achieved by the present invention. According to the present invention, citalopram hydrobromide dissolved in a specific solvent is crystallized or recrystallized while controlling the cooling rate, thereby to control the particle size, particle size distribution and aspect ratio of citalopram hydrobromide crystals. It has been also found that citalopram hydrobromide crystals containing crystals having a particle size of less than 5 μm in a proportion of 35% at most and citalopram hydrobromide crystals having an average aspect ratio of not less than 4.5 and not more than 6.0, which are obtained by this method, are advantageous as a pharmaceutical bulk.

[0008] Accordingly, the present invention provides the following.

- (1) Citalopram hydrobromide crystals containing crystals having a particle size of less than 5 μm in a proportion of 35% at most,
- (2) Citalopram hydrobromide crystals containing crystals having a particle size of less than 5 μm in a proportion of 35% at most, and containing crystals having a particle size of not less than 20 μm in a proportion of not less than 10%, or having an average aspect ratio of not less than 2.0 and not more than 9.0, or having an average aspect ratio of not less than 2.5 and less than 4.5, or having an average aspect ratio of not less than 4.5 and not more than 6.0,
- (3) Citalopram hydrobromide crystals having an average aspect ratio of not less than 2.0 and not more than 9.0,
- (4) Citalopram hydrobromide crystals having an average aspect ratio of not less than 2.5 and less than 4.5,
- (5) Citalopram hydrobromide crystals having an average aspect ratio of not less than 4.5 and not more than 6.0,
- (6) A method for crystallizing citalopram hydrobromide, which comprises the steps of

(A1) dissolving, by heating, citalopram hydrobromide in a solvent containing at least one member selected from the group consisting of alcohol having 1 to 3 carbon atoms, water and acetone and

281

20)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
EMILIO FERRERO
Apoderado

ASUNTO

Radicación	05-067473
Trámite	002
Evento	001
Actuación	430
Oficio	08773
Folios	07

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/DK2003/000902
Fecha de Presentación Internal. 18/12/2003

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios 24 a 31 y 33 como se radicó inicialmente

Reivindicaciones: Folios 32 como se radicó inicialmente
Folios 217 modificados

Oposiciones: Folios 54 a 86 José Luis Reyes Villamizar-Lafranco
30/07/2007
Folios 87 a 177 Laura Catalina Silva Barrera-Procaps
31/07/2007

Prioridad: Folios: 01
23/12/2002, DK, PA 2002 02005

Respuesta del solicitante: Folios 200 a 215, Folios 274 a 277

2. Objeto de la Invención

Titulo de la invención: "Bromhidrato de escitalopram y composiciones que lo contienen" Modificado (Ver Folio 216)

Problema Técnico Planteado: obtener el compuesto bromhidrato de escitalopram en su forma cristalina

Solución: bromhidrato de escitalopram en su forma cristalina

IPC: CO7D 307/87, A61K 31/343

3. De la solicitud de Patente

Descripción (artículo 28 D. 486)

No se encuentra sustentada la caracterización del compuesto S-Bromhidrato de escitalopram en su forma cristalina.

Sólo se encuentra sustentado en los ejemplos de la descripción, el proceso de preparación.

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 1 se encuentra caracterizada por su forma cristalina y su punto de fusión, de forma general y amplia sin delimitar sus elementos esenciales técnicos que lo diferencian del estado de la técnica.

4. Oposiciones

El respectivo análisis de oposiciones se realiza en el concepto técnico 0921.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 18 de Diciembre de 2003

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 18/12/2003 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	EP 0347066	New enantiomers and their isolation	20/12/89
D2	EP 1152000	Citalopram hydrobromide cristal and meted for crystallization thereof	07/11/2001

6. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1 se encuentra referida a:

Bromhidrato de escitalopram en forma cristalina cuyo punto de fusión está entre 131° y 134°C.

El Estado de la Técnica más cercano es D1, que da a conocer el enantiómero(+) del compuesto 1-(3-dimetilaminopropil)-1,3-dihidrobenzofurano-5-carbonitrilo (en adelante: citalopram) y sus sales de adición (Ver resumen, página 2, líneas 1-15) y donde se incluye además las sales de los enantiómeros, las cuales incluyen las provenientes de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico entre otros (Ver página 2, líneas 29-31, página 9, líneas 55-58)

El compuesto bromhidrato de escitalopram, objeto de esta solicitud se diferencia de los compuestos de D1, en que se encuentran caracterizados por su forma cristalina y su punto de fusión.

El hecho de incluir la forma cristalina y el punto de fusión, para el compuesto bromhidrato de escitalopram se daba a conocer en D1, causa que el compuesto sea más estable y no higroscópico (Ver Folio 26).

El Problema Técnico Objetivo era cómo obtener formas cristalinas más estables, no higroscópicas del bromhidrato de escitalopram.

D2 describe una manera de solucionar el problema técnico, pues enseña que el compuesto bromhidrato de citalopram, el cual ya existe en una o más formas cristalinas y su proceso de preparación (Ver resumen, página 2, líneas 45-55), de forma que sea útil como materia prima farmacéutica (Ver página 2, líneas 30-33).

D2 por lo tanto ya divulgaba cristales de bromhidrato de citalopram, con fines industriales como materia prima farmacéutica, de forma tal que son estables y son manejables tecnológicamente en los procesos de manufactura.

La reivindicación es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de "cómo obtener formas cristalinas más estables, no higroscópicas del bromhidrato de escitalopram", aplicaría "el método de cristalización de la mezcla racémica del compuesto bromhidrato de citalopram, cómo se revela en D2, en el enantiómero (+) del bromhidrato de citalopram", que se enseña en D1, logrando de esta manera la forma cristalina del bromhidrato de escitalopram, objeto de esta solicitud; sin emplear por lo tanto actividad inventiva.

De acuerdo con lo anterior, la reivindicación 1 no tiene Nivel Inventivo.

Las reivindicación dependiente 2, no mencionan alguna característica que haga inventiva a las formas cristalinas de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP 0347066	1-2	Nivel inventivo
D2	EP 1152000	1-2	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante en el Folio 276 se refiere a: "si existen enseñanzas o sugerencias claras en el estado del arte sobre la invención, esto es, sobre la forma cómo se soluciona el problema técnico en cuestión"

Al respecto se aclara al solicitante que D2 ya resolvía el problema de obtener formas cristalinas de bromhidrato de escitalopram, en procesos industriales y siendo útiles para emplear en manufactura como materia prima farmacéutica. No se evidencia en la solicitud presentada, que las formas cristalinas a la luz de D2 presenten un efecto inesperado en su estabilidad e higroscopicidad, puesto que las formas cristalinas del compuesto en cuestión de acuerdo con las enseñanzas de D2, se pueden usar en procesos

farmacéuticos comunes de acuerdo con los conocimientos medios del experto en la materia.

No se evidencia además que esté superando un prejuicio técnico anterior, ni que supere dificultades técnicas reales, y que responda a una necesidad insastifecha.

El solicitante en el Folio 276, enuncia: "Se desea poner de presente que el bromhidrato de citalopram y el bromhidrato de escitalopram son dos compuestos diferentes con propiedades fisicoquímicas diferentes tales como la tendencia a la cristalización y el punto de fusión"

De acuerdo con lo anterior, en D1 ya se enseñaba el respectivo enantiómero de citalopram en su sal bromhidrato, el cual es conocido como escitalopram (Ver <http://en.wikipedia.org/wiki/Citalopram>), por lo tanto los compuestos tanto de la solicitud presentada, como de D1 y D2 poseen la misma estructura química (Ver Folios 24 y 25), lo único diferente es su forma cristalina y sus propiedades fisicoquímicas como solubilidad, punto de fusión, entre otros. Sin embargo en la solicitud no se evidencia que la forma cristalina obtenida, en sus demás propiedades posea un efecto técnico inesperado y superior, frente a las formas cristalinas ya conocidas del compuesto como enseñaba D1 o D2.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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 CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
09 JUL. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 01441

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202070