



No. 06-088181-00007-0000

Fecha: 2008-04-16 17:24:14 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Evt: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 5

SEÑOR

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: Expediente 06-088-181

**TÍTULO SOLICITADO: "COMPOSICIÓN CRISTALINA QUE CONTIENE
ESCITALOPRAM."**

**PUBLICACIÓN: Gaceta 581 de 31 de Octubre de 2007, N° de
publicación 665.**

PRIORIDAD: DK PA200400382 del 05/03/2004

SOLICITANTE: H. LUNDBECK A/S.

APODERADO: EMILIO FERRERO

TRÁMITE: SUSTENTACION DE OPOSICIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **LAFRANCOL S.A.**, dentro del trámite de la referencia, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 inciso 2º de la Decisión 486 de 2000, por medio del presente escrito, procedo a sustentar y complementar la oposición presentada en los siguientes términos:

I. RATIFICACIÓN

Comedidamente me permito insistir en los argumentos planteados en la oposición referida, los cuales, como se dijo en su momento, demuestran que la solicitud de la referencia incumple los requisitos de patentabilidad establecidos por los

264
788

artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000, y que por ello no merece recibir el beneficio patentario.

- Primero que todo, el principio activo ESCITALOPRAM, **incluyendo en general sus sales ácidas de adición**, ciertos procesos de obtención y de cristalización, al igual que su utilidad y empleo como antidepresivo, han sido revelados al menos desde la publicación de la patente americana US 4,650,884 en **17-03-1987**; la generalidad de esta documento permite concluir que **la sal oxalato** que ahora se pretende, en tanto **es una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable**, ya había sido revelada en el documento reseñado, razón por la cual su conocimiento afecta la **novedad** de la solicitud en curso.
- La patente DE 2657013 equivalente a la US 4136193 presentada el 7 de junio de 1977 y publicada el **23 de enero de 1979**, de título "Anti-depressive substituted 1-Dimethylaminopropyl-1-Phenyl Phthalans" revela la mezcla racémica o a Citalopram, específicamente describe compuestos seleccionados del grupo de phthalanos de fórmula (I), entre los que se encuentra 1-[4'-fluorophenyl] -1-[3-[Dimethyl-amino] propyl]- -5-phthalan carbonitrile (Citalopram) o una sal de adición ácida del mismo farmacéuticamente aceptable. Más específicamente se describe que el **Citalopram preparado fue aislado en forma cristalina como sal Oxalato**, Bromhidrato y Clorhidrato; y también se revelan composiciones farmacéuticas en forma de tabletas para el tratamiento de la depresión.
- La patente US 4,943,590, publicada el **24/07/1990**, titulada "Pharmaceutically useful (+)- 1-(3-(dimethylaminopropyl) -1-(4'-fluorophenyl) -1,3-dihydro-benzofuran-5-carbonitrile and non-toxic acid addition salts thereof" revela sales farmacéuticamente aceptables de los enantiómeros de Citalopram formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. La posibilidad de formar la sal de Oxalato de Citalopram mediante la reacción de Citalopram con el ácido Oxálico está claramente expuesta en este documento, razón por la cual, la sal revelada en la solicitud colombiana en curso carece por completo, una vez más, del requisito de **Novedad**.

- Las **partículas cristalinas** de Oxalato de escitalopram pertenecen al estado del arte puesto que la anterioridad US 4,943,590 en el ejemplo 2 se describe que: **La sal del ácido oxálico** del isómero (+) ó del isómero (-) -1-(3-(dimethylamino-propyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydrobenzofuran-5-carbonitrile **cristaliza** desde acetona, obteniéndose una sal con MP: 147°-148°C, $[\alpha]_D = +12.31^\circ$ (c=1, CH₃OH) ó una sal con MP: 147°-148°C, $[\alpha]_D = +12.08^\circ$ (c=1, CH₃OH), respectivamente.
- Si el fundamento de invención de la solicitud en trámite estuviera dado por los tamaños de partículas proporcionados y la posibilidad de usar tales cristales con esos tamaños en **compresión directa** –tal como se afirma en la parte descriptiva de la solicitud colombiana en trámite-, me permito decir que desde 1990 era posible la fabricación de tabletas donde el principio activo corresponde a (+) Citalopram en la forma de una sal ácida de adición (entre las que puede encontrarse Oxalato de Citalopram), al parecer viables y aptas para el consumo humano, como quiera que entre los objetivos de la anterioridad mencionada está en obtener un producto final sea cual fuere el proceso para llegar a el, que satisfaga al humano luego de la administración del mismo. Del igual manera, la publicación británica GB 2 357 762 A publicada el **04/07/2001**, revela que las formulaciones de Citalopram pueden ser preparadas por compresión directa, en consecuencia, podría pensarse que para esa fecha, es decir para 2001, el problema técnico planteado en la solicitud colombiana en trámite ya había sido resuelto puesto que *“este proceso es mucho más simple y económico que aquellos procesos que involucran granulación”*. Si una persona medianamente versada en la materia, conociendo la sustancia en cuestión desde hace más de 20 años, y deduciendo en consecuencia las eventuales dificultades en materia de formulación y en especial de compresión debido entre otras razones al tamaño de partícula, necesariamente iniciaría actividades experimentales orientadas a solucionar los problemas en cuestión.
- El método planteado para la manufactura de las partículas cristalinas de Oxalato de Escitalopram el cual comprende (reivindicaciones 26 a 35) en una de sus etapas, un enfriamiento gradual de la solución que contiene dicho principio activo en un sistema solvente adecuado (alcohol y opcionalmente agua, o preferiblemente etanol), carece de nivel inventivo puesto que, es ampliamente conocido que para efectuar la cristalización de un sólido hay que

partir de una Solución Sobre-Saturada, la cual se puede obtener por enfriamiento de la solución o por la eliminación de una parte del Disolvente (por ejemplo: por evaporación) a fin de aumentar la concentración del soluto, otra forma consiste en añadir un tercer componente que tenga una mayor solubilidad que el componente que se desea cristalizar. Luego de esto, la rapidez del enfriamiento juega un papel importante puesto que ella definirá el tamaño de los cristales resultantes, un enfriamiento rápido producirá cristales pequeños, mientras que un enfriamiento lento producirá cristales grandes; es por esto que el método de la solicitud colombiana hace un **enfriamiento gradual** de la solución que contiene Oxalato de Escitalopram donde se espera que se genere un cristal más grande que pueda tener mejores propiedades de flujo. También es importante recordar que el crecimiento cristalino se inicia cuando un cristal diminuto que se haya formado extrae de su entorno más material de su misma constitución; a veces, en ausencia de este primer cristal, o semilla, la cristalización no se produce, y la solución queda supersaturada. Por lo tanto, y en algunas ocasiones es necesario adicionar un cristal de dicha sustancia o núcleo de crecimiento en la etapa enfriamiento para que puedan ser generados los cristales de interés, en consecuencia, el método propuesto en la solicitud colombiana en trámite (reivindicaciones 28 a 37) no cumple con el requisito de nivel inventivo puesto que la etapa de adición de un cristal con el fin de producir la nucleación y formación de los cristales finales es ampliamente reconocido en el estado del arte.

- Para terminar, la publicación internacional WO 03/000672 titulada "PROCESS FOR THE PREPARATION OF RACEMIC CITALOPRAM AND/OR S-CITALOPRAM BY SEPARATION OF A MIXTURE OF R- AND S-CITALOPRAM" revela claramente la obtención de oxalato de escitalopram, y más específicamente, la obtención de R y S-citalopram a través del cierre del anillo de la mezcla de R y S-4-[4-dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-hidroxi-butyl]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo bajo condiciones ácidas (presencia de ácido sulfúrico); así mismo, la anterioridad nos deja ver que el S-citalopram es aislado del licor madre por un determinado método, lo que en consecuencia permite desvirtuar el nivel inventivo de la solicitud colombiana en trámite, específicamente en lo referente a sus reivindicaciones 37, 38 y 46.