

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2019/0011592

Asunto: Solicitud de patente para: PROCESO PARA LA FABRICACIÓN DE LA
FORMA ALFA DE VORTIOXETINA HBR

Solicitante: H. LUNDBECK A/S

Fecha de solicitud: 18 de octubre de 2019

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio **4063**, notificado el 25 de marzo de 2022.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aportó un nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por 13 reivindicaciones, en donde se realizaron los siguientes cambios:

- Se ha incorporado el contenido de la anterior Reivindicación 11 en la nueva Reivindicación 1, con el fin de definir un rango de temperatura para el paso b).
- Se ha incluido un rango de pureza para el tolueno, en la nueva Reivindicación 1, de conformidad con lo indicado en la Descripción, página 3, último párrafo.
- Teniendo en cuenta lo anterior, no se incluye la anterior Reivindicación 11 y se han reenumerado las Reivindicaciones restantes, así como sus dependencias.
- Se corrigió la medida de proporción en la Reivindicación 4, la cual indicaba (p/v), para indicar (p/p), de acuerdo con lo indicado por la Descripción, página 4, primer párrafo.

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

En primer lugar, se desea indicar que, la nueva Reivindicación 1 incluye un porcentaje de pureza para el tolueno, de conformidad con el soporte encontrado en la Descripción. A este respecto, se agradece tener en cuenta que el uso de la expresión *“más de un”* no afecta en absoluto la claridad de la Reivindicación, por cuanto resulta suficientemente claro que al indicar *“más de un 90%”*, se está haciendo referencia a un rango del 90% al 100%, ya que no existe un valor mayor. Lo anterior también aplica para la nueva Reivindicación 4.

De otro lado, la nueva Reivindicación 1 incluye un rango de temperatura para el paso b). Por lo tanto, esta Reivindicación ya no incluye la expresión *“superior a”*.

Ahora bien, en relación con las proporciones en las cuales se lleva a cabo el proceso, se desea manifestar que la Reivindicación 1, tal como se encuentra actualmente definida, tiene nivel inventivo sobre el Estado de la Técnica (según se demostrará más adelante). Por lo tanto, no se requiere incluir las proporciones en dicha Reivindicación, teniendo en cuenta que el concepto técnico inventivo, según se define, cumple con los requisitos establecidos en la Decisión 486. En todo caso, es importante señalar que las reivindicaciones dependientes definen características técnicas adicionales del proceso.

Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado según se adjunta, cumplen con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

III. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

No	Documento	Titulo	Fecha de publicación
D1	WO2007144005	"1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl) - phenyl] piperazine as a compound with combined serotonin reuptake, 5-ht3 and 5-ht1a activity for the treatment of cognitive impairment"	27 de diciembre de 2007
D2	ES2379200	"1-[2-(2,4-Dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina como compuesto con recaptación de serotonina combinada con actividad 5-HT3 y 5-HT1A para el tratamiento del deterioro cognitivo"	8 de abril de 2009

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de D1 y D2. Respetuosamente difiero de la opinión del Examinador por las siguientes razones:

En primer lugar, se desea llamar la atención del Examinador frente al hecho que el documento D2 corresponde al mismo D1, tratándose de la patente validada en España. Por lo tanto, se hará referencia únicamente a D1 como documento citado.

El documento D1 se refiere a compuestos que exhiben actividad de inhibición de la recaptación de serotonina combinada con una actividad sobre el receptor de serotonina 1A (5-HT1A) y el receptor de serotonina 3 (5-HT3), y que como tales son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el SNC.

El Ejemplo 4a de D1, según citó el Examinador, describe un método para la preparación de la forma α de vortioxetina HBr, mediante la disolución de vortioxetina en acetato de etilo seguido de la adición de 48 % en peso de HBr (acuoso) y filtración para obtener la forma α de vortioxetina HBr, con un rendimiento del 80 %.

Por su parte, el ejemplo 23 de D1, según citó el Examinador, describe la preparación de vortioxetina HBr sólida disolviendo vortioxetina en tolueno, añadiendo 48% en peso de HBr (acuoso) y agua, enfriando y filtrando. Este ejemplo no describe qué forma polimórfica de vortioxetina HBr se obtiene. Sin embargo, el ejemplo 23 de D1 corresponde al método descrito en el ejemplo de referencia 4 de la presente invención, el cual revela la obtención de una mezcla de la forma α de vortioxetina HBr y vortioxetina HBr hidratada, es decir, el

método descrito en el ejemplo 23 de D2 no es adecuado para obtención de la forma α de HBr de vortioxetina pura.

Tal como puede establecer una persona del oficio normalmente versada en la materia, los ejemplos de referencia de la presente invención muestran y enfatizan la combinación inesperada de características para resolver el problema de proporcionar un método para la preparación de la forma α de vortioxetina pura, con altos rendimientos:

Una comparación del ejemplo 12 y el ejemplo de referencia 14 o el ejemplo de referencia 11 muestra que a 10°C se produce la forma gamma no deseada o la forma beta no deseada, mientras que a temperatura ambiente se produce la forma α deseada.

Los ejemplos 6-10 comparados con los ejemplos de referencia 1-5 muestran que el uso de ácido acético conduce a la forma α deseada.

Una comparación de los ejemplos 6 a 10 con los ejemplos de referencia 1 a 4 muestra que el uso de un disolvente que es una mezcla de tolueno y agua conduce a mezclas de polimorfos, es decir, no se obtiene la forma α pura deseada.

Una comparación de los ejemplos 6 - 10 con el ejemplo de referencia 2 muestra que el uso de bromhidrato de vortioxetina como material de partida conduce a la forma beta no deseada.

En resumen, cada una de las características del proceso reivindicado actualmente (presencia de un ácido carboxílico, tolueno como disolvente y temperatura definida) conduce a un resultado inesperado en términos de proporcionar un método para la preparación de la forma α de vortioxetina HBr.

Además, el método de la presente invención proporciona la forma α de vortioxetina HBr pura, con rendimientos muy altos en comparación con D1:

Ejemplo Presente Solicitud	Rendimiento de la forma α de vortioxetina HBr (g)	Rendimiento de la forma α de vortioxetina HBr (mmol)	Rendimiento de la forma α de vortioxetina HBr (%)
Ejemplo 6	23.77g	62.7 mmol	94%
Ejemplo 7	375.4g	99.1 mmol	98%
Ejemplo 8	2.41g	6.3 mmol	95%
Ejemplo 9	2.44g	6.4 mmol	96%
Ejemplo 10	2.3g	6.1 mmol	91%
Ejemplo 12	2.15g	5.7 mmol	85%
Ejemplo 13	1.91g	5.0 mmol	75%

No existe información en el documento citado que hubiese llevado a la persona del oficio normalmente versada en la materia a obtener, de forma obvia, la combinación única de características reivindicadas para preparar la forma α de vortioxetina HBr pura, con rendimientos muy altos. En consecuencia, la presente invención tiene nivel inventivo sobre el Estado de la Técnica, es decir D1 (y, por ende, D2).

Por último, dado que las reivindicaciones 2 a 13 dependen de la Reivindicación 1, es posible establecer que éstas también resultan inventivas sobre el Estado de la Técnica.

Vale igualmente mencionar que, a pesar de reconocerse la autonomía que tiene la Oficina para el estudio y decisión sobre las solicitudes de patente, la presente invención ha obtenido el privilegio de patente en los siguientes países/jurisdicciones: Australia, Europa, Estados Unidos, Chile, India, Sudáfrica y Singapur. Lo anterior, es considerado un antecedente relevante que demuestra la patentabilidad de la solicitud.

V. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.
2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, solcito se requiera un examen de fondo adicional de conformidad con lo dispuesto en el numeral 1.2.2.5.1. del Título X de la circular única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

VI. ANEXOS

1. Nuevo Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 13 reivindicaciones
2. Pago por concepto de modificaciones voluntarias

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-03003-0841-0177-0
JMS\JMS\ID-309202\WPCL3003
No. M-2022-309202\JMS