

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 74041

Ref. Expediente N° NC2019/0011592

*Por la cual se otorga una Patente de Invención*

**EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E)**

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

**CONSIDERANDO:**

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 18 de octubre de 2019, con el N° NC2019/0011592, por H. LUNDBECK A/S, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "PROCESO PARA LA FABRICACIÓN DE LA FORMA ALFA DE VORTIOXETINA HBR", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2018/060192 del 20 de abril de 2018.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 876 el 31 de octubre de 2019 habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.,

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N°4063, notificado el 25 de marzo de 2022, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2019/0011592 el 16 de junio de 2022, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 13 que reemplazan las originalmente presentadas, sin embargo, no fueron aceptadas porque no se realizó el pago de la tasa correspondiente. Posteriormente, mediante escrito radicado bajo el N° NC2022/0008557 el 17 de junio de 2022, el solicitante presentó las reivindicaciones 1 a 13 para que sean tenidas en cuenta al momento de realizar el examen definitivo de la solicitud. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*.

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 13 incluidas en el radicado bajo el N° NC2022/0008557 el 17 de junio de 2022, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que refieren a un proceso para la fabricación de la forma alfa de la vortioxetina HBr cristalina que difiere del estado de la técnica más cercano, WO2007144005, en que la reacción entre la vortioxetina y el HBr se lleva a cabo en tolueno y un ácido carboxílico C<sub>1-3</sub> a una temperatura entre 10°C y 40°C. Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia el efecto relacionado con un rendimiento del producto de más del 90%. Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.



Resolución N° 74041

Ref. Expediente N° NC2019/0011592

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 13 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

**Análisis de la Oposición presentada por LAFRANCOL**

El Opositor manifestó en su escrito que los documentos del estado del arte WO03029232, WO2007144005 y WO2008113359 podían afectar el nivel inventivo de la materia reclamada en esta solicitud indicando en cada caso que:

El documento WO03029232 del 10/04/2003 divulgaba de manera particular el compuesto: 1-[2-(2,4-Dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, correspondiente a la vortioxetina, y explicando que:

*“La memoria descriptiva, señala las siguientes arilpiperazinas y aril[1,4] diazepanos se prepararon de forma análoga:*

*1h, 1- [2- (2, 5-dimetilfenilsulfanil) fenil] piperazina: LC / MS (m / z) 299 (MH +); RT = 2,46; pureza (UV, ELSD): 97%, 100%; rendimiento: 1 mg (4%).*

*Este antecedente le resta nivel inventivo al proceso de síntesis revelado en la solicitud de expediente NC20190011592.”*

Enseguida citó el documento WO2007144005 del 21/12/2007, explicando que allí se revelaba el 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)-fenil]piperazina y sus sales farmacéuticamente aceptables, entre las cuales se estaba la sal de hidrobromuro. Se indicó que dicho documento era divulgado como cristalino como se muestra en las figuras 1-17. Adicionalmente se explicó que:

*“La memoria descriptiva indica el Ejemplo 4a Preparación de la forma alfa de la sal de hidrobromuro del compuesto I. Se disolvieron 2,0 gramos de 1-[2-(2,4- dimetilfenilsulfanil)-fenil]piperazina en 30 ml de acetato de etilo caliente y se añadieron 0,73 ml de HBr al 48% en peso (aq).*

*Esta adición provocó la formación de una suspensión espesa y se añadieron 10 ml adicionales de acetato de etilo para tener una agitación adecuada. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La filtración y el secado al vacío (20°C) durante la noche produjeron 2,0 gramos del producto como un sólido blanco (80%). RMN cumple con la estructura. Análisis elemental: 57.05% C, 7.18% N, 6.16% H (Teoría para la sal 1:1:56.99% C, 7.39% N, 6.11%.*

*Por su parte, el ejemplo 4b revela la caracterización de la forma alfa del hidrobromuro del compuesto I La forma alfa del hidrobromuro, como se preparó en el ejemplo 4a, es cristalina (XRPD) - ver Figura 2. Tiene un punto de fusión de ~226 °C. Absorbe aproximadamente 0.3% de agua cuando se expone a una humedad relativa alta y tiene una solubilidad de 2 mg/ml en agua.”*

Finalmente citó el documento WO2008113359 del 25/09/2008, explicando que era relevante para afectar el nivel inventivo porque divulgaba un método para el tratamiento del dolor o síntomas residuales en la depresión mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de 1- [2- (2,4- dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables (compuesto I) a un paciente que lo necesite, siendo el compuesto I la sal de adición de ácido HBr. Se indicó específicamente que:



Resolución N° 74041

Ref. Expediente N° NC2019/0011592

*“La memoria descriptiva, señala Ejemplo 3a Preparación de la forma alfa de la sal de hidrobromuro del compuesto I. 2,0 gramos de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)-fenil]piperazina en 30 ml de acetato de etilo caliente y se añadieron 0,73 ml de peso al 48% HBr (aq). Esta adición provocó la formación de una suspensión espesa y se añadieron 10 ml adicionales de acetato de etilo para tener una agitación adecuada. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La filtración y el secado al vacío (20°C) durante la noche produjeron 2,0 gramos del producto como un sólido blanco (80%). RMN cumple con la estructura. Análisis elemental: 57.05% C, 7.18% N, 6.16% H (Teoría para la sal 1: 1: 56.99% C, 7.39% N, 6.11% H)*

*Ejemplo 3b Caracterización de la forma alfa del bromhidrato del compuesto I. La forma alfa del hidrobromuro, como se preparó en el ejemplo 3a, es cristalina (XRPD) - ver Figura 2. Tiene un punto de fusión de ~226 °C. Absorbe aproximadamente 0.3% de agua cuando se expone a una humedad relativa alta y tiene una solubilidad de 2 mg/ml en agua.”*

**Respuesta del solicitante al opositor**

El solicitante respondió a los argumentos del opositor indicando que en ninguno de los documentos citados se divulgaba o sugería un proceso para la obtención de la forma  $\alpha$  de vortioxetina HBr cristalina que incluyera las etapas de mezclar una solución de vortioxetina en tolueno esencialmente puro, mezclar dicha solución con HBr y un ácido carboxílico C<sub>1-3</sub> a una temperatura por encima de 10°C. Argumentó en cada caso que:

*Aunque el documento WO03029232 “haga referencia a una forma farmacéutica de la vortioxetina, D1 es completamente silencioso en cuanto a su proceso de producción o método de obtención. En el presente caso, la mención simple y no relacionada de algunas características en el arte previo, no orienta inmediatamente la persona del oficio normalmente versada en la materia a obtener la invención con los efectos específicos conseguidos”.*

*En cuanto al documento WO2007144005 indicó que “este documento divulga el compuesto 1-[2-(2,4- dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, de igual forma, establece que la vortioxetina HBr existe en varias formas cristalinas y provee un proceso de obtención de la forma  $\alpha$  y  $\beta$  de la vortioxetina, ejemplos 4a y 4b de D2. Adicionalmente, D2 establece que la forma cristalina  $\beta$  es la forma cristalina más estable para formulaciones farmacéuticas. Página 7, líneas 1-5 de D2. Sin embargo, las condiciones de obtención de la forma cristalina reclamada en la presente invención y D2 difieren considerablemente, a saber, D2 no contempla una solución de tolueno en el proceso de disolución de la vortioxetina y no muestra ninguna enseñanza acerca de un proceso fácil de escalar para la obtención de la forma  $\alpha$  de vortioxetina HBr cristalina”.*

*En cuanto al documento WO2008113359 explicó que este “se refiere únicamente a métodos de tratamiento y usos terapéuticos de las formas cristalinas de la vortioxetina HBr. D3 es completamente silencioso en cuanto a la elucidación de un compuesto de vortioxetina HBr cristalino y su proceso de obtención. De acuerdo a lo anteriormente mencionado, D3 no es un documento que guíe a una persona versada a la materia a proveer un proceso de obtención de una forma específica cristalina como la reclamada en la presente invención”.*

**Respuesta de esta Superintendencia**

Teniendo en cuenta que la materia reclamada hace referencia a:

Resolución N° 74041

Ref. Expediente N° NC2019/0011592

*“Un proceso para la fabricación de la forma  $\alpha$  de vortioxetina HBr cristalina, comprendiendo el proceso los pasos de*  
*a) obtener una solución de vortioxetina en tolueno, en donde el tolueno es más de un 90% puro;*  
*b) mezclar dicha solución obtenida en el paso a) con HBr y ácido carboxílico C1-C3 para obtener la mezcla b) a una temperatura entre 10°C y 40 °C; y*  
*c) recoger el precipitado obtenido en el paso b)”.*

Esta Oficina observa que ninguno de los documentos citados por el señor Opositor WO03029232, WO2007144005 y WO2008113359 divulga o sugiere un método de síntesis de la forma alfa de vortioxetina HBr que involucre tolueno como solvente de reacción en mezcla con HBr y ácido carboxílico C<sub>1-3</sub>, si bien es cierto, los documentos citados dan cuenta de la existencia de dicha molécula en su forma cristalina alfa, ninguno de ellos revela o sugiere un proceso de síntesis como el acá reclamado. Se aclara que la materia reclamada no incluye el compuesto propiamente dicho, únicamente su proceso de fabricación. En este orden de ideas y teniendo en cuenta que se obtienen rendimientos de proceso mejorados, lo cuales superan el 90%, esta Oficina considera que la materia reclamada no es obvia e involucra un efecto técnico inesperado o sorprendente que se considera un salto cualitativo en la técnica.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio (E),

**RESUELVE**

**ARTÍCULO 1:** Declarar infundada la oposición presentada por LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S. de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

**ARTÍCULO 2:** Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

***“PROCESO PARA LA FABRICACIÓN DE LA FORMA ALFA DE VORTIOXETINA HBR”***

***Clasificación IPC:*** C07D 295/06

***Reivindicaciones:*** 1 a 13 incluidas en el radicado bajo el No NC2022/0008557 el 17 de junio de 2022.

***Titular:*** H. LUNDBECK A/S.

***Domicilio:*** Ottiliavej 9, 2500, Valby VALBY KØBENHAVN DINAMARCA.

***Inventor:*** Hans PETERSEN.

***Prioridad N°:*** 25/04/2017, DK (DINAMARCA), PA201700264.

***Solicitud internacional N°:*** PCT/EP2018/060192      ***Fecha:*** 20 de abril de 2018.

***Vigente desde:*** 20 de abril de 2018      ***Hasta:*** 20 de abril de 2038.



Resolución N° 74041

Ref. Expediente N° NC2019/0011592

**ARTÍCULO 3:** El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

**ARTÍCULO 4:** Notificar el contenido de la presente resolución a H. LUNDBECK A/S, y en calidad de Opositor a LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S., advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

**NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE**

Dada en Bogotá D.C., el 24 de octubre de 2022



Firmado digitalmente  
por: JUAN CAMILO  
DURAN TELLEZ  
Fecha: 2022.10.24  
09:01:37 COT  
Razón: Validez jurídica.  
Ubicación: Bogotá,  
Colombia.