

AVISO DE NOTIFICACION

CORREO CERTIFICADO

185 180

Radicación :	0-28929- -11-0 Fecha: 2006-05-02 08:23:32
Trámite :	2 PATENTES
Evento :	1 REGDEPOSITO
Actuación :	432 COMUNICACTOADM
Destinatario :	GERMAN CASTILLO GRAU Folios 1

Señor (a) (es)
GERMAN CASTILLO GRAU
CRA 13 # 37-43 PISO 12
BOGOTA D.C.

REF.RESOLUCION :11056

FECHA : 28/04/2006
Expediente : 0-28929
Trámite : 2 PATENTES DE INVENCION
Evento : 1 REGISTRO/DEPOSITO/CONCESION/DEPOSITO
Actuación : 432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO

Comedidamente le solicito presentarse a este Despacho ubicado en la Carrera 13 No. 27 - 00 Piso Quinto (5), de la ciudad de Bogotá D.C., dentro del término de cinco (5) días hábiles contados a partir del envío de la presente citación, en horario de 8:30 a.m. a 5:00 p.m. jornada continua, con el fin de notificarle personalmente el contenido de la resolución de la referencia proferida dentro del expediente tramitado con el número de radicación citado en el asunto.

De no hacerse presente en el término indicado anteriormente, la providencia en mención se notificará por edicto, el cual se fijará por el término de diez (10) días en el Centro de Documentación e Información. Para su comodidad el texto completo de la resolución se encontrará disponible en la página web de la Entidad, desde el día hábil siguiente al que se desfije el edicto.

La consulta del listado notificación y del acto administrativo puede ser realizada desde un computador con acceso a Internet, en la página web www.sic.gov.co, con el número de resolución a través de la opción servicios en línea - caracter general - consulta actos administrativos.

Secretaría General
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Señora Jefe
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Bogotá, D.C.

Re.: Código 02-01-389
Expediente No. 00-28.929
Solicitud de Patente
SMITHKLINE BEECHAM p.l.c.

En relación con el Expediente de la referencia por medio del presente escrito me permito manifestarle que me doy por notificado **POR CONDUCTA CONCLUYENTE** de la Resolución No. 11056 de Abril 28 de 2006.

En consecuencia, le agradeceré ordenar a quien corresponda hacerme entrega de una copia auténtica de la misma para así interponer los recurso del caso.

De Usted Atentamente,

GERMAN CASTILLO GRAU
C.C. No. 17.017.671 de Bogotá
T.P. No. 2.978 del C.S.J.

El anterior memorial fué presentado personalmente por

German Castillo Grant

quien se identificó con la C. de C. No. 17.017674

de Bogotá

Tarjeta Profesional No. 2978 CSJ

Bogotá, D.C. 98 MAYO 2006

El Notario Veintiseis

Gustavo Samper Rodríguez



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 11056

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-028929

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en los artículos 4, numeral 24 del decreto 2153 de 1992 y 50 del Código Contencioso Administrativo, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución 25367 de 30 de septiembre de 2005, la Superintendencia de Industria y Comercio negó el privilegio de patente de invención a la creación denominada: 'NUEVOS COMPUESTOS ANTIDIABETICOS CON BASE EN SALES DEL ACIDO MALEICO'.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta entidad el 09 de noviembre de 2005 bajo el número 00028929 00000009, el doctor Germán Castillo Grau, en su calidad de apoderado de la sociedad SMITHKLINE BEECHAM PLC y SMITHKLINE BEECHAM (CORK) LIMITED, interpuso recurso de reposición contra la decisión contenida en la citada resolución, con el objeto de que se revoque la mencionada providencia y, en su lugar, se conceda el privilegio de patente solicitado.

TERCERO: Que el recurso a que hace referencia el ordinal anterior se fundamentó, en síntesis, de la siguiente manera:

Manifiesta el recurrente que "El rechazo de esta solicitud se basa en un cierto número de asunciones hechas por el examinador que de hecho son equivocadas. Por ejemplo, en la página 5, primer párrafo, el examinador sostiene:

'Se concluye, además, que el ser un polimorfo es una característica inherente al compuesto y el hecho de definir ahora en esta solicitud no lo hace nuevo'.

"Esto es incorrecto, si siendo un polimorfo era inherente, cualquier compuesto podría existir alguna vez en un estado único 'polimórfico'. Es evidente que esto no es correcto y que es una contradicción en términos. En el caso de la sal de ácido maleico de 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-Pyridilo)amino)ethoxy]benzyl] Thiazolidina-2, 4-dione, hay varias formas polimórficas diferentes. Polimorfismo no es predecible ni inherente.

"El examinador también afirmó en la página 11, renglón cuatro (a continuación de la cita), que lo que fue obtenido 'no se obtuvo de forma pura, o que por alguna razón se obtuvo otro compuesto diferente después del proceso de síntesis'.

"Esta afirmación es incorrecta y sugiere que el examinador no entiende polimorfismo o su análisis. Como el término para presentar este recurso es extremadamente corto,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 11056

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-028929

habida cuenta además de la distancia, deseamos referir al examinador a la publicación de Tecnología Farmacéutica publicada en agosto del 2004 y que puede ser localizado en la siguiente página web: ... en la cual claramente se observa que diferentes polimorfos del mismo compuesto tendrán diferentes espectra y contornos XRPD. Por lo que se puede afirmar que aunque los polimorfos tengan la misma estructura y el mismo nombre, difieren su spectra y patrones XRPD.

"Polimorfismo es la existencia de diferentes clases de arreglos cristalinos del mismo compuesto químico. Como tal, es inevitable y de sentido común que los polimorfos del mismo compuesto químico tengan la misma estructura y el mismo nombre. La afirmación formulada por el examinador de que el polimorfo reivindicado carece de novedad y/o altura inventiva sobre el estado de la técnica porque el compuesto reivindicado tiene el mismo nombre que el arte conocido no tiene simplemente ningún sentido. El solicitante está reclamando un polimorfo específico que no esta revelado en el estado de la técnica ni tampoco se sugiere su existencia en lo conocido.

"D1 no enseña el mismo compuesto como el que se reivindica actualmente. Por los datos físicos presentados, es claro que revela una forma polimórfica diferente. Lo mismo ocurre con los demás estados de la técnica citados.

"El examinador está equivocado cuando afirma que 'de este compuesto ya se conocía su existencia'.

"Mi cliente se encuentra en posición de suministrar otros comentarios adicionales ya que los argumentos de rechazo del examinador parecen estar basados en malos entendidos de la química de polimorfos".

CONCLUSIÓN: Que para atender lo señalado en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo es preciso resolver todas las cuestiones que hayan sido planteadas y los que aparezcan con motivo del recurso, en los siguientes términos:

LEY APLICABLE

El artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina establece: "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".

Con relación a la novedad dispone el artículo 16 de la misma normativa comunitaria: "Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 11056

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-028929

otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

"Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se esté examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Por su parte, el artículo 18 de la Decisión 486 señala: "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".

EL CASO EN ESTUDIO

Examinado nuevamente el expediente al que se refiere este trámite administrativo se advierte que el objeto de la solicitud lo constituye un polimorfo de la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona y un proceso para preparar un polimorfo que se caracteriza por la disolución del compuesto en acetona a elevada temperatura o siembra en etanol desnaturalizado a elevada temperatura de cristales del polimorfo y posterior enfriamiento de manera que se produce la cristalización del polimorfo después de lo cual se recupera.

El problema técnico planteado con la solicitud en estudio consiste en la necesidad de obtener un producto farmacéutico para tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus. Para resolver dicho problema se propone un polimorfo de la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona.

Según el recurrente, el examinador sostiene que "(...) el ser un polimorfo es una característica inherente al compuesto y el hecho de definirla ahora en esta solicitud no lo hace nuevo" y añade "Esto es incorrecto, si siendo un polimorfo era inherente, cualquier compuesto podría existir alguna vez en un estado único 'polimórfico'. Es evidente que esto no es correcto y que es una contradicción en términos. En el caso de la sal de ácido maleico de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-Piridilo)amino)ethoxy]benzyl] Thiazolidina-2, 4-dione, hay varias formas polimórficas diferentes. Polimorfismo no es predecible ni inherente".

Según esta manifestación del recurrente debe decirse que, contrario a lo manifestado por el recurrente, cuando se disuelve un compuesto y se deja en reposo el mismo empieza a

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 11056

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-028929

cristalizar espontáneamente, es decir que sus moléculas se organizan dentro de unidades cristalinas siguiendo la ley de la termodinámica, según la cual un cuerpo busca siempre permanecer en el estado de más baja energía, sin que se dé actividad humana alguna.

Ahora bien, si el compuesto se disuelve en un solvente se obtendrá un tipo de cristal, si se disuelve en otro tipo de solvente se obtendrá otro tipo de cristal, es decir un polimorfo. Debido a que el polimorfo mencionado en la solicitud actual se obtiene siguiendo los mismos pasos y partiendo del mismo tipo de materiales, utilizando el mismo tipo de solvente (etanol), entonces se logra el mismo resultado, es decir, el mismo polimorfo. Si el solvente es acetona, se puede obtener el mismo u otro polimorfo, según las características químicas del compuesto, de manera que el polimorfo ahora mencionado, obtenido por cristalización en etanol o acetona, no constituye un aporte especial a la técnica sino que es un resultado esperado a partir de una serie de pasos definidos en el tratamiento de un compuesto con el fin de obtenerlo en forma pura y se realiza para lograr que cada lote de producto sintetizado cumpla con los parámetros requeridos.

El recurrente cita un artículo sobre espectroscopia NMR en estado sólido para análisis de compuestos farmacéuticos y añade que, según este, diferentes polimorfos tendrán diferentes espectros y patrones de difracción de rayos X. Al respecto se tiene que el artículo en mención enseña, en síntesis, que la RMN puede diferenciar metilos y carbonos cuaternarios de metinos y metilenos. Esto se debe a que el espectro RMN es una de las 'propiedades químicas' del compuesto que lo caracteriza y las bandas (picos o desplazamientos) que lo caracterizan provienen de cada grupo químico que contiene el compuesto (CH, CH₂, CH₃, CO, etc.), de manera que a una misma estructura química se obtiene un mismo espectro.

Por otra parte, los picos (bandas o desplazamientos) del espectro obtenido por medio del análisis 1HNMR delta (d6-DMSO) mencionado en la anterioridad son diferentes de los obtenidos por medio de RMN C[sup.13] en estado sólido que se utiliza en esta solicitud. Es obvio que los datos del espectro 1HNMR delta (d6-DMSO) sean diferentes de los datos del espectro RMN C[sup.13] en estado sólido, porque los primeros se refieren a los enlaces C-H del compuesto, mientras que los segundos se refieren a los enlaces C-C del mismo compuesto. Así las cosas, tratándose de un mismo compuesto, el hecho de realizar dos tipos de exámenes diferentes dará como resultado dos espectros diferentes, pero el compuesto, como ya se dijo, sigue siendo el mismo, por lo tanto no hay novedad en dicho objeto reivindicado.

Lo anterior se aprecia también en el hecho de que el compuesto mencionado tiene el mismo tipo de actividad farmacológica, esto es en el tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 11056

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-028929

En cuanto se refiere a la manifestación de que las anterioridades no enseñan el compuesto ahora reivindicado, debe decirse que, contrario a lo señalado por el recurrente, en el antecedente WO 95/21608 (D3), concretamente en los folios 122 y 123 (reivindicación 8), se enseña el compuesto 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona y especialmente la sal del ácido málico que es el mismo compuesto de la reivindicación 1 de la solicitud en estudio. En efecto, el citado antecedente divulga la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona, sus formas tautómeras y las sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo la sal del ácido málico y los solvatos farmacéuticamente aceptables de este compuesto (ver folios 117 a 123).

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto materia de esta solicitud no cumple los requisitos de patentabilidad y, en consecuencia, no resulta procedente acceder a la revocatoria invocada.

RESUELVE

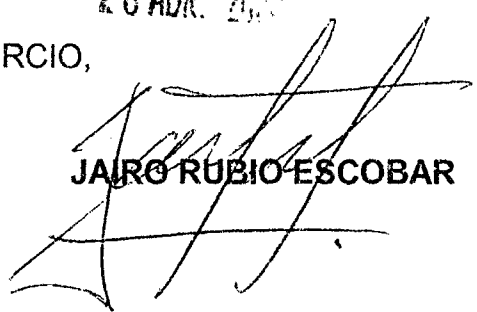
ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución 25367 de 30 de septiembre de 2005 por medio de la cual se negó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Germán Castillo Grau, en su calidad de apoderado de SMITHKLINE BEECHAM PLC y SMITHKLINE BEECHAM (CORK) LIMITED, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D. C., a los **28 ABR. 2006**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIRO RUBIO ESCOBAR

Doctor
Germán Castillo Grau
Carrera 13 No 37-43, piso 12
Bogotá D. C.

Honorables Magistrados
Sala de lo Contencioso Administrativo
Sección Primera
CONSEJO DE ESTADO
E.S.D.

*Expediente
00028929
Cambio de domicilio
vence DIC 19/06*

Ref: Acción de nulidad y restablecimiento
del derecho contra unos actos de orden
Nacional expedidos por la Superintendencia
de Industria y Comercio.
Actor: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

GERMÁN CASTILLO GRAU, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado con cédula de ciudadanía número 17.017.671 de Bogotá y Tarjeta Profesional de Abogado número 2978 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi calidad de apoderado de las sociedades SMITHKLINE BEECHAM P.L.C., Y SMITHKLINE BEECHAM (CORK) LIMITED con domicilio en Brentford, Middlesex, Inglaterra, y Carrigaline, Country Cork, Irlanda, respectivamente, según se desprende del poder que me ha sido otorgado, acude ante esa corporación para que, en ejercicio de la acción de Nulidad y Restablecimiento del derecho prevista en el artículo 85 del Código Contencioso Administrativo, previa citación y audiencia del señor Superintendente de Industria y Comercio y del señor Fiscal del Ministerio Público delegado ante esa Corporación, de se resuelva sobre lo siguiente:

I. PRETENSIONES

1. Que se declare nula la resolución número 25367 del 30 de Septiembre de 2005, en virtud de la cual el Superintendente de Industria y Comercio negó el privilegio de patente de invención a la creación denominada: NUEVOS COMPUESTOS ANTIDIABETICOS CON BASE EN SALES DEL ACIDO MALÉICO, solicitada por las sociedades SMITHKLINE BEECHAM P.L.C., y SMITHKLINE BEECHAM (CORK) LIMITED con domicilio en Brentford, Middlesex, Inglaterra.
2. Que igualmente, se declare nula la resolución número 11056 del 28 de Abril de 2006, proferida por el Superintendente de Industria y Comercio y que resolvió el recurso de reposición interpuesto en

Castillo Grau & Asociados
ABOGADOS

contra de la resolución número 25367 del 30 de Septiembre de 2005, confirmándola en todas sus partes.

3. Consecuentemente y a título de restablecimiento del derecho en beneficio de las sociedades SMITHKLINE BEECHAM P.L.C., y SMITHKLINE BEECHAM (CORK) LIMITED con domicilio en Brentford, Middlesex, Inglaterra, y Carrigaline, Country Cork, Irlanda, respectivamente, solicito que se hagan las siguientes declaraciones:
 - 3.1 Que se ordene al Superintendente de Industria y Comercio, conceder el privilegio de patente de Invención a la creación denominada: NUEVOS COMPUESTOS ANTIDIABETICOS CON BASE EN SALES DEL ACIDO MALÉICO.
 - 3.2 Que se comuniquen la sentencia a la Superintendencia de Industria y Comercio y se expida copia de la misma para su publicación en la Gaceta de la Propiedad Industrial, conforme a lo establecido en el Decreto Legislativo N° 209 de 1957.
 - 3.3 Que se ordene a la Superintendencia de Industria y Comercio dictar dentro de los treinta (30) días siguientes a la comunicación del fallo, la resolución correspondiente, en la cual se adopten las medidas necesarias para su cumplimiento, tal como se establece en el artículo 176 del Código Contencioso Administrativo.
4. Que se condene en costas a la entidad demandada.

Las pretensiones anteriores se fundamentan en los siguientes hechos:

II. HECHOS

1. El día 19 de Abril de 2000 actuando como representante legal y apoderado de las sociedades SMITHKLINE BEECHAM P.L.C., y SMITHKLINE BEECHAM (CORK) LIMITED con domicilio en Brentford, Middlesex, Inglaterra, y Carrigaline, Country Cork, Irlanda, respectivamente, presenté ante la Superintendencia de Industria y Comercio, División de Nuevas Creaciones, una solicitud de patente de invención bajo el título NUEVO COMPUESTO FARMACEUTICO, reivindicando prioridad de las solicitudes de Gran Bretaña N° 9909473.2 de Abril 23 de 1999

y N° 9912196.4 de Mayo 25 de 1999. A esta solicitud le correspondió la radicación número 000028929.

2. Realizado el primer examen de forma la División de Nuevas Creaciones requirió para que en un plazo de 30 días hábiles cumpliera con los requisitos jurídicos y técnicos, en particular que:

2.1. Se modificara el título de la invención, debido a que el título debe mencionar el tipo de químico que caracteriza el nuevo producto farmacéutico inventado.

2.2. Reemplazara los folios borrosos.

2.3. Incluyera en la descripción y en las reivindicaciones, la fórmula estructural del compuesto farmacéutico inventado.

2.4. Adjuntara arte final de la figura característica en papel fotográfico.

3. Mediante escrito radicado el 30 de Octubre de 2000 estando dentro del término de la prórroga solicitada, di respuesta al requerimiento en los siguientes términos:

- Con el fin de dar cumplimiento a lo preceptuado por el artículo 4 literal d) del Convenio de París, presenté la copia certificada de las solicitudes de patente N° solicitud de patente básica inglesa N° 9909473.2 de las cuales se reivindicó prioridad.
- Acompañé el arte final por triplicado.
- Debidamente legalizado y oficialmente traducido, acompañé el poder de la sociedad SMITHKLINE BEECHAM (CORK) LIMITED.
- Se modificó el título de la invención a: NUEVOS COMPUESTOS ANTIDIABÉTICOS CON BASE EN SALES DEL ÁCIDO MALÉICO".
- Acompañé un nuevo texto de la descripción, reivindicaciones, extracto y dibujos.

- Se modificó la reivindicación 14.

4. El extracto de la solicitud de patente de invención NUEVOS COMPUESTOS ANTIDIABETICOS CON BASE EN SALES DEL ACIDO MALÉICO, fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial número 517 del 27 de Junio de 2002, página 227, sin que se presentaran observaciones por parte de terceros, por lo que la División procedió a realizar el estudio de fondo.
5. Mediante oficio N° 013792 del 19 de Mayo de 2005, notificado por fijación en lista de la misma fecha, la Jefe de la División de Nuevas Creaciones (e) requirió para que, en el término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de la notificación, se hicieran valer los argumentos y aclaraciones respecto a la patentabilidad de la solicitud, por cuanto el examinador técnico de patentes consideró que los requisitos novedad y nivel inventivo de la solicitud se encontraban afectados por las siguientes anterioridades:

No.	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que afecta
D1	EPO 306228	1 a 12 y 14	Novedad y Nivel inventivo
D2	WO 9405659	1 a 12 y 14	Novedad y Nivel inventivo
D3	WO 95210608	1 a 12 y 14	Novedad y Nivel inventivo

D5	Libro (*)	1 a 12 y 14	Novedad y Nivel inventivo
D6	Libro (**)	1 a 12 y 14	Novedad y Nivel inventivo

6. El día 9 de Agosto de 2005, di respuesta al concepto técnico N° 650 presenté argumentos en defensa de esta solicitud de patente.

7. Mediante resolución número 25367 del 30 de Septiembre de 2005, notificada por edicto fijado el 19 de Octubre de 2005 y desfijado el 1 de Noviembre de 2005, el Superintendente de Industria y Comercio, resolvió negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada NUEVOS COMPUESTOS ANTIDIABETICOS CON BASE EN SALES DEL ACIDO MALÉICO, y fundamentó su decisión de negativa en lo siguiente, lo cual transcribo en su parte pertinente:

“Se aclara al solicitante que debido a que D4 enseña el fundamento del proceso de cristalización reivindicado, es decir que cuando la solución del compuesto se hace sobresaturada, el compuesto puede precipitar o cristalizar y que este proceso depende de tres estados sucesivos: un estado de sobresaturación (superenfriamiento), formación de núcleos y crecimiento de cristales ó de partículas amorfas. Y cuando existe polimorfismo, suele ser necesario un control cuidadoso de la temperatura y realizar una siembra con la forma de cristal deseada. Y de la misma manera D5 enseña que por lo general el calor aumenta el poder disolvente y el exceso de sólido disuelto (es decir, que ayuda para poner tener una solución sobresaturada) a esta temperatura, separa al enfriarse, en forma de cristales; entonces las enseñanzas de cualquiera de estas dos anterioridades junto con lo dicho en D1,D2 ó D3, hace obvio y evidente el proceso reivindicado en esta solicitud.

Dice el solicitante en el folio 139, que el polimorfo mencionado en esta solicitud es apropiado para manejo a granel y es más estable.

Se aclara al solicitante que como se explicó, puesto que este compuesto ya existía, las características de ser apropiado para manejo a granel y ser estable ya las tenía el compuesto que es el mismo que se enseñaba en la anterioridad.

En conclusión, no obstante los comentarios formulados por el solicitante con motivo de la notificación de fondo, la invención definida por las reivindicaciones 1 a 12 y 14 a 19 de la solicitud, no cumple con lo dispuesto en los artículos 16 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.”

Castillo Grau & Asociados
ABOGADOS

8. Estando dentro del termino legal para hacerlo, interpuse recurso de reposición contra la resolución número 25367 del 30 de Septiembre de 2005, en el que se expusieron los motivos por los cuales la patente de invención correspondiente a NUEVOS COMPUESTOS ANTIDIABETICOS CON BASE EN SALES DEL ACIDO MALÉICO sí constituye un paso más allá de lo existente, ya que la composición reivindicada no solamente es nueva, sino que también posee ALTURA INVENTIVA.
9. Mediante resolución número 11056 del 28 de Abril de 2006, notificada mediante memorial del día 10 de Mayo de 2006, El Superintendente de Industrial y Comercio, desata el recurso de reposición en forma desfavorable, confirmando el acto recurrido en todas sus partes, y al considerar los motivos que tuvo para confirmar la resolución N° 25367 del 30 de Septiembre de 2005, expresó lo siguiente, lo cual transcribo en su parte pertinente:

“.. Ahora bien, si el compuesto se disuelve en un solvente se obtendrá un tipo de cristal, si se disuelve en otro tipo de solvente se obtendrá otro tipo de cristal, es decir un polimorfo. Debido a que el polimorfo mencionado en la solicitud actual se obtiene siguiendo los mismos pasos y partiendo del mismo tipo de materiales, utilizando el mismo tipo de solvente (etanol), entonces se logra el mismo resultado, es decir, el mismo polimorfo. Si el solvente es acetona, se puede obtener el mismo u otro polimorfo, según las características químicas del compuesto, de manera que el polimorfo ahora mencionado, obtenido por cristalización en etanol o acetona, no constituye un aporte especial a la técnica sino que es un resultado esperado a partir de una serie de pasos definidos en el tratamiento de un compuesto con el fin de obtenerlo en forma pura y se realiza para lograr que cada lote de producto sintetizado cumpla con los parámetros requeridos.

El recurrente cita un artículo sobre espectroscopia NMR en estado sólido para análisis de compuestos farmacéuticos y añade que, según este, diferentes polimorfos tendrán diferentes espectros y patrones de difracción de rayos X. Al respecto se tiene que el artículo en mención enseña, en síntesis, que la RMN puede diferenciar metilos y carbonos cuaternarios de metinos y metilenos. Esto se debe a que el

Castillo Grau & Asociados
ABOGADOS

espectro RMN es una de las propiedades químicas del compuesto que lo caracteriza y las bandas (picos o desplazamientos) que lo caracterizan provienen de cada grupo químico que contiene el compuesto (CH, CH₂, CH₃, CO, etc.), de manera que a una misma estructura química se obtiene un mismo espectro.

Por otra parte, los picos (bandas o desplazamientos) del espectro obtenido por medio del análisis ¹HNMR delta (d₆-DMSO) mencionado en la anterioridad son diferentes de los obtenidos por medio de RMN C^[sup.13] en estado sólido que se utiliza en esta solicitud. Es obvio que los datos del espectro ¹HNMR delta (d₆-DMSO) sean diferentes de los datos del espectro RMN C^[sup.13] en estado sólido, porque los primeros se refieren a los enlaces C-H del compuesto. Así las cosas, tratándose de un mismo compuesto, el hecho de realizar dos tipos de exámenes diferentes dará como resultado dos espectros diferentes, pero el compuesto, como ya se dijo, sigue siendo el mismo, por lo tanto no hay novedad en dicho objeto reivindicado.

Lo anterior se aprecia también en el hecho de que el compuesto mencionado tiene el mismo tipo de actividad farmacológica, esto es el tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus.

En cuanto se refiere a la manifestación de que las anterioridades no enseña el compuesto ahora reivindicado, debe decirse que, contrario a lo señalado por el recurrente, en el antecedente WO 95/21608 (D3), concretamente en los folios 122 y 123 (reivindicación 8), se enseña el compuesto 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona y especialmente la sal de ácido maléico que es el mismo compuesto de la reivindicación 1 de la solicitud en estudio. En efecto, el citado antecedente divulga la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona, sus formas tautómeras y las sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo la sal del ácido maléico y los solvatos farmacéuticamente aceptables de este compuesto (ver folios 117 a 123).

10. Las decisiones acusadas perjudican la actividad comercial de mi cliente, toda vez que se ha visto privado de la protección que la Ley otorga respecto a las nuevas creaciones, toda vez que la

creación titulada: NUEVOS COMPUESTOS ANTIDIABETICOS CON BASE EN SALES DEL ACIDO MALÉICO no cuenta con la protección necesaria frente a las leyes colombianas, lo que pone en peligro la actividad industrial que desarrolla.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

1. NORMAS VIOLADAS

Con la expedición de los actos recurridos, se violaron las siguientes disposiciones legales: artículos 14, 16, 18 y 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones.

2. CONCEPTO DE LA VIOLACIÓN

2.1. VIOLACIÓN DIRECTA DE LA LEY POR FALSA INTERPRETACIÓN DE LOS ARTÍCULOS 16, 18 y 19 DE LA DECISIÓN 486 DE LA COMISIÓN DE LA COMUNIDAD ANDINA DE NACIONES.

Establece el artículo 16 de la Decisión que: “ Una invención se considerará nueva cuando no está comprendido en el estado de la técnica.

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción escrita u oral, por una utilización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”

Por su parte el artículo 18 dice:

“ 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”.

Y el artículo 19 establece que

“ Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido o

Castillo Grau & Asociados

ABOGADOS

utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios"

Los actos administrativos acusados violan los artículos 14, 16, 18 y 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones, por las siguientes razones:

La nueva creación correspondiente a NUEVOS COMPUESTOS ANTIDIABETICOS CON BASE EN SALES DEL ACIDO MALÉICO es novedosa, tiene nivel inventivo y es susceptible de aplicación industrial y por lo tanto debe otorgársele la protección establecida en la ley para las patentes.

Con el fin de respaldar la NOVEDAD del polimorfo de la reivindicación 1. en mi escrito de la respuesta al concepto técnico presenté un documento, que debe ser considerado al resolver esta nulidad, y que contenía un trazado de la calorimetría de barrido diferencial (DSC por sus siglas en inglés) del Polimorfo novedoso. El trazado a todas luces muestra que la fusión se inicia a los 127,4°C. Los datos que aparecen en WO 94/05659 (D2) revelan puntos de fusión en 119-119,5°C y 120-121°C para el Compuesto I de D2 lo que el Polimorfo reivindicado es claramente diferente del Compuesto I de D2 y, por ende, es novedoso.

La sal polimórfica del ácido maleico específica y novedosa de la presente invención no se revela en EP 0 306 228 (D1) y la tiazolidinediona de D1 tiene un punto de fusión de 153-5°C, lo cual la diferencia con claridad del polimorfo novedoso de la presente invención. Además, la RMN infrarroja de estado sólido y los espectros de Raman y el patrón de difracción del polvo a los rayos X del polimorfo de la presente invención arrojan valores claramente diferentes de los encontrados en el estado de la técnica.

De manera parecida, el antecedente citado WO 95/21608 (D3) tampoco tiene relevancia para el caso, ya que el Polimorfo novedoso de la presente invención no se revela, sugiere ni enseña en éste.

Reconocemos que las preparaciones que contiene diferentes sales de compuestos farmacéuticamente activos son de conocimiento común. No obstante, el estado de la técnica citado se refiere a formas polimórficas o sales de tiazolidinediona diferentes de las de la presente invención. El Examinador reconoce que "si el espectro

Castillo Grau & Asociados

ABOGADOS

del compuesto [conforme a la presente invención] fuese novedoso, entonces el compuesto mismo también lo sería". Los espectros sí muestran que el compuesto mismo es novedoso. Los datos de DSC también muestran que el compuesto de la Reivindicación 1 es novedoso con respecto al estado de la técnica.

Come se afirma en la página 1, líneas 12-15 de la solicitud original de patente PCT (WO 00/64893), el Polimorfo novedoso es especialmente apropiado para la preparación y el manejo a granel ya que es posible prepararlo mediante un proceso eficiente, económico y reproducible que es muy adecuado para la preparación en gran escala. Éste es un efecto inesperado con respecto al estado de la técnica, el cual no enseña ni sugiere dichos efectos.

Además los datos de DSC demuestran que el Polimorfo novedoso es más estable desde el punto de vista termodinámico que los compuestos revelados por el estado de una técnica. No podría haberse predicho a partir del estado de la técnica que un polimorfo novedoso con mayor estabilidad iba a poderse preparar y que dicho polimorfo sería especialmente idóneo para la preparación y manejo a granel.

Consideramos que en este asunto de patente se equivocó la Superintendencia de Industria y Comercio al señalar que, "el ser un polimorfo es una característica inherente al compuesto y el hecho de definirla ahora no es nuevo".

La apreciación anterior *de/cpto. no de todo* es incorrecta, debido a que si siendo un polimorfo era inherente, cualquier compuesto podría existir alguna vez en un estado único "polimórfico". Es evidente que esto no es correcto y que es una contradicción en términos. En el caso de la sal de ácido maleico de 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridilo)amino)ethoxy]benzyl] Thiazolidina-2, 4-dione, hay varias formas polimórficas diferentes. Polimorfismo no es predecible no inherente.

Señala también la Superintendencia de Industria y Comercio que lo que fue obtenido: "no se obtuvo de forma pura, o que por alguna razón se tuvo otro compuesto diferente después del proceso de síntesis"

Tal afirmación es incorrecta y sugiere que el Examinador en definitiva no entiende polimorfismo o su análisis. Solicitamos a la Corporación tener en cuenta la publicación de Tecnología

Farmacéutica publicada en Agosto del 2004 y que fue citado en el recurso de reposición. En este artículo se observa claramente, que diferentes polimorfos del mismo compuesto tendrán diferentes espectral y contornos XRPD. Por lo que se puede afirmar que aunque los polimorfos tengan la misma estructura y el mismo nombre, difieren su spectra y patronos XRPD.

Poliformismo es la existencia de diferentes clases de arreglos cristalinos del mismo compuesto químico. Como tal, es inevitable y de sentido común que los polimorfos del mismo compuesto químico tengan la misma estructura y el mismo nombre. La afirmación formulada por el Examinador de que el polimorfo reivindicado carece de novedad y/o altura inventiva sobre el estado de la técnica porque el compuesto reivindicado tiene el mismo nombre que el arte conocido no tiene simplemente ningún sentido.

La actora está reclamando un polimorfo específico que no está revelado en el estado de la técnica ni tampoco se sugiere su existencia en lo conocido.

D1 no enseña el mismo compuesto como el que se reivindica actualmente. Por los datos físicos presentados, es claro que revela una forma polimórfica diferente. Lo mismo ocurre con los demás estados de la técnica citados.

El Examinador está equivocado cuando afirma que "de este compuesto ya se conocía su existencia" y solo me queda aclarar que, la actora no se encuentra en posición de suministrar otros comentarios adicionales ya que los argumentos de negación por parte de la Superintendencia de Industria y Comercio parecen estar basados en malos entendidos de la química de polimorfos.

Como conclusión de este cargo, dejo demostrado que los actos administrativo acusados violan de manera directa la ley por falsa interpretación de los artículos 14,16 y 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones.

IV INTERPRETACIÓN PREJUDICIAL

Solicito que, en la oportunidad procesal correspondiente, se disponga la aplicación de lo previsto en la ley 17 de 1980, aprobatoria del

Tratado de Creación del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, en cuyo artículo XXIX, se dispone que en aquellos procesos cuya sentencia no sea susceptible de recurso alguno en el derecho interno, y que deban aplicarse normas que integran el ordenamiento jurídico del Acuerdo de Cartagena, debe ordenarse su suspensión cuando el proceso se encuentre pendiente de dictar sentencia y solicitarse en todo caso interpretación prejudicial a dicho Tribunal de Justicia, en nuestro caso particular en lo referente a la precisión del contenido, alcance y aplicación de la Decisión 486 De la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones, en cuanto al caso en estudio.

V. NATURALEZA DE LA ACCIÓN

Se ejercita la acción de Nulidad y restablecimiento del derecho prevista en el artículo 85 del Código Contencioso Administrativo.

VI. OPORTUNIDAD

La resolución número 11056 del 28 de Abril de 2006, que desató el recurso de reposición fue notificada mediante memorial suscrito el día 10 de Mayo de 2006; por lo tanto, de conformidad con lo señalado en el artículo 136 del Código Contenciosos Administrativo estoy en tiempo de formular la presente demanda.

VII COPIAS DE LOS ACTOS ACUSADOS

Con la presente demanda se acompañan copias de los siguientes documentos:

1. Resolución número 25367 del 30 de Septiembre de 2005, por medio de la cual el Superintendente de Industria y Comercio, negó la solicitud de patente de invención para NUEVOS COMPUESTOS ANTIDIABETICOS CON BASE EN SALES DEL ACIDO MALÉICO, solicitada por las sociedades SMITHKLINE BEECHAM P.L.C., y SMITHKLINE BEECHAM (CORK) LIMITED con domicilio en Middlesex, Inglaterra.

Castillo Grau & Asociados
ABOGADOS

Solicito que la Corporación proceda a designar dos peritos expertos en el campo de la química para que rindan un dictamen pericial en el que determinen lo siguiente:

1. Si de acuerdo a sus conocimientos científicos, para el 23 de Abril de 1999, fecha de radicación de la solicitud prioritaria, la invención NUEVOS COMPUESTOS ANTIDIABETICOS CON BASE EN SALES DEL ACIDO MALÉICO, era novedosa, tenía altura inventiva y por lo tanto es susceptible de aplicación industrial.
2. Que indique si para una persona versada en la materia, es claro que, por el hecho de que el polimorfo reivindicado por el hecho de tener el mismo nombre que el arte conocido, carece de novedad y/o altura inventiva sobre el estado de la técnica, siendo que, es cierto que, poliformismo es la existencia de diferentes clases de arreglos cristalinos del mismo compuesto químico y como tal Como tal, es inevitable y de sentido común que los polimorfos del mismo compuesto químico tengan la misma estructura y el mismo nombre.

XI ANEXOS

- El poder que me faculta para actuar.
- (4) *Cuatro* copias de la demanda con sus anexos, para surtir los respectivos traslados, y una copia simple para el archivo de la Corporación.

XII PARTES

- El demandante: las sociedades SMITHKLINE BEECHAM P.L.C., Y SMITHKLINE BEECHAM (CORK) LIMITED con domicilio en Brentford, Midlesex, Inglaterra; su apoderado, el suscrito, en virtud del poder que me ha sido otorgado.

- La demandada: La Nación – Ministerio de Desarrollo Económico – Superintendencia de Industria y Comercio, representada por el señor Superintendente de Industria y Comercio, doctor, Jairo Rubio Escobar, o por quien haga sus veces.
- De la presente demanda deberá correrse traslado al señor fiscal del Ministerio Público delegado ante la Corporación.

XIII NOTIFICACIONES

El demandante: las sociedades SMITHKLINE BEECHAM P.L.C., y SMITHKLINE BEECHAM (CORK) LIMITED con domicilio en LIMITED con domicilio en Brentford, Midlesex, Inglaterra, y Carrigaline, Country Cork, Irlanda, respectivamente a través de su apoderado, el suscrito, en virtud del poder que me ha sido otorgado, recibirá notificaciones en la secretaría de la Corporación o en mi oficina de abogados, ubicada en la carrera 13 N° 37 – 43 piso 12, en Bogotá, D.C.

La demandada: La Nación – Ministerio de Desarrollo Económico – Superintendencia de Industria y Comercio, representada por el señor Superintendente de Industria y Comercio, doctor, Jairo Rubio Escobar, o por quien haga sus veces. Recibirá notificaciones en la carrera 13 N° 27- 00 piso 5°, en Bogotá, D.C.

Ruego a los honorables Consejeros reconocerme personería y darle al presente asunto el trámite de rigor.

Atentamente,

GERMÁN CASTILLO GRAU
C.C. 17.017.671 de Bogotá
T.P. 2978 del CSJ

202
375
287

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RESPUESTA AL CONSEJO DE ESTADO

REFERENCIA: EXPEDIENTE 00 028 929

TÍTULO: "Nuevos compuestos antidiabéticos con base en sales del ácido maléico".

En atención al Consejo de Estado, se hacen las siguientes aclaraciones:

Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el nuevo capítulo descriptivo comprendido en los folios 74 – 84, el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 142 – 145 y la demanda ante el Consejo de estado de la solicitud en estudio.

El objeto de la solicitud es:

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Las reivindicaciones 1 - 8, 11, 12, se refieren a un polimorfo de la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona.

Las reivindicaciones 9 y 14 - 19 mencionan un proceso para preparar un polimorfo que se caracteriza por la disolución del compuesto en acetona a elevada temperatura ó siembra en etanol desnaturalizado a elevada temperatura, de cristales del polimorfo y posterior enfriamiento de manera que se produce la cristalización del polimorfo, después de lo cual se recupera.

La reivindicación 10 se refiere a una composición que contiene un polimorfo de la reivindicación 1 y un vehículo.

La reivindicación 13 se refiere al uso del polimorfo.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar un nuevo producto farmacéutico para tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un polimorfo de la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A 23 K 31/12 // 31/425 // 31/44; C 07 D 417/12; A 61 P 3/10.

También se reivindica prioridad de las Solicitudes de Patente de Gran Bretaña 9909473.2 de abril 23 de 1999 y 9912196.4 de mayo 25 de 1999. De acuerdo con el folio 99, no se tiene en cuenta la prioridad invocada porque no se presentó de conformidad con lo solicitado en el folio 29.

Respuesta a los argumentos del solicitante

En atención a los argumentos del solicitante se hacen las siguientes aclaraciones:

Dice el solicitante que los compuestos reivindicados, sales del ácido maléico son nuevos.

Se aclara al solicitante que D2 y D3 mencionan concretamente el compuesto 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona y su sal de ácido maléico, como se observa en los folios 112, 120 y 122. Lo cual destruye la novedad.

Dice el solicitante que los compuestos son nuevos por los datos de la RMN.

Se aclara al solicitante que la **RMN puede diferenciar metilos y carbonos cuaternarios de metinos y metilenos**. Esto se debe a que el espectro RMN expresa una de las "propiedades químicas" del compuesto que lo caracteriza. Y las bandas (picos ó desplazamientos) que lo caracterizan provienen de cada grupo químico que contiene el compuesto (CH, CH₂, CH₃, CO, etc). De manera que, a una misma estructura química, se obtiene un mismo espectro.

Ahora bien, los picos (bandas ó desplazamientos) del espectro obtenido por medio del análisis **1HNMR delta (d6-DMSO)** mencionado en la anterioridad son diferentes de los obtenidos por medio de **RMN C[sup.13] en estado sólido** que se utiliza en esta solicitud. Es obvio que los datos del espectro **1HNMR delta (d6-DMSO)** sean diferentes de los datos del espectro **RMN C[sup.13] en estado sólido**. Porque los primeros se refieren a los enlaces C-H del compuesto, mientras que los segundos se refieren a los enlaces C-C **del mismo compuesto**. Así que, tratándose de un mismo compuesto, el hecho de realizar dos tipos de exámenes diferentes dará como resultado dos espectros diferentes, pero el compuesto, como ya se explicó, sigue siendo el mismo. Así que no hay novedad.

Lo anterior se aprecia también en el hecho de que el compuesto mencionado tiene el mismo tipo de actividad farmacológica, que es el tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus.

Dice el solicitante que el polimorfo mencionado en esta solicitud es apropiado para manejo a granel y es más estable.

2009 204

Se aclara al solicitante que como se explicó, puesto que este compuesto ya existía, las características de ser apropiado para manejo a granel y ser estable ya las tenía el compuesto que es el mismo que se enseñaba en la anterioridad.

Dice el solicitante que el ser polimorfo no es una característica inherente al compuesto y que si así fuese, cualquier compuesto podría únicamente tener existencia en un único estado polimórfico.

Se aclara que una cosa no tiene relación con la otra. Lo que debe entenderse es que existen **ciertos** compuestos que tienen la capacidad de cristalizar de varias maneras, es decir de ser polimorfos: por lo cual **es** una característica inherente a tales compuestos. Cuando se disuelve un compuesto así y se deja en reposo, empieza a cristalizar espontáneamente; es decir que sus moléculas se organizan dentro de unidades cristalinas no dirigidas por la creatividad humana sino siguiendo la ley de la termodinámica según la cual un cuerpo siempre busca permanecer en el estado de más baja energía. Ahora bien, si el compuesto se disuelve en un solvente, se obtendrá un tipo de cristal. Si se disuelve en otro tipo de solvente, se obtendrá otro tipo de cristal, es decir un polimorfo. Debido a que el polimorfo mencionado en esta solicitud se obtiene de la misma manera y utilizando el mismo tipo de solvente (etanol); siguiendo los mismos pasos y partiendo del mismo tipo de materiales, se logra el mismo resultado, es decir el mismo polimorfo. Como ya se explicó, si el solvente es acetona, se puede obtener el mismo u otro polimorfo, según las características químicas del compuesto. Así que el polimorfo aquí mencionado, obtenido por cristalización en etanol ó acetona no está haciendo un aporte especial a la técnica sino que es el resultado esperado a partir de una serie de pasos definidos en el tratamiento de un compuesto con el fin de obtenerlo en forma pura. Y se realiza para lograr que cada lote de producto sintetizado cumpla con los parámetros requeridos. La expresión “cualquier compuesto podría únicamente tener existencia en un único estado polimórfico” encierra una contradicción porque no puede existir un único estado polimórfico porque la palabra “único” es contraria a la palabra “poliformo”, que significa “varios”.

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda negar el privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 a 19, folios 142 – 145.

CONCEPTO TECNICO	EXAMINADOR TECNICO DE
1954	PATENTES
	202007



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

205

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 00-28.929-

54. **TITULO** NUEVOS COMPUESTOS ANTIDIABETICOS CON BASE EN SALES DEL ACIDO MALEICO

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** SMITHKLINE BEECHAM PLC
SMITHKLINE BEECHAM (CORK) LIMITED

DOMICILIO BRENTFORD, MIDDLESEX, INGLATERRA
CARRIGALINE, COUNTRY CORK, IRLANDA

74. **APODERADO** GERMAN CASTILLO GRAU

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** _____

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
N° Radicación	00 028 929	Fecha de presentación	19-04-2000
N° Prioridad	GB 9909473.2 GB 9912196.4	Fecha de Prioridad	23-04-1999 25-05-1999

Palabras clave	Tiazolidindiona	Cristalización
----------------	-----------------	----------------

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA			
A 61 K 31/12 //	31/425 // 31/44	C 07 D 417/12	A 61 P 3/10

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES	
Patente Original	
Otros	

BASES DE DATOS CONSULTADAS			
OEPM	Epoline	Espacenet	Oficina US

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Documento	Fecha	Reiv. Afectadas

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento de Patentes	Reiv. Afectadas	Relevancia
EP 0 306 228	1 a 12 y 14	Novedad y nivel inventivo
WO 94 05659	1 a 12 y 14	Novedad y nivel inventivo
WO 95 210608	1 a 12 y 14	Novedad y nivel inventivo

LITERATURA NO PATENTES		
Documento no Patentes	Reiv. Afectadas	Relevancia
(*) GENNARO, Alfonso. "Remington Farmacia". Ed Panamericana. 19ª ed. Argentina, 1995.	1 a 12 y 14	Novedad y nivel inventivo
(**) HISCOX-HOPKINS. "Gran Enciclopedia Práctica de Recetas Industriales y Fórmulas Domésticas". Ediciones Gilli S. A. México, 1995.	1 a 12 y 14	Novedad y nivel inventivo

Observaciones	
---------------	--

Fecha del examen	Mayo 3 de 2005
------------------	----------------

N° 2008-CDEQ-07-03-2006-0290.

Señores
Consejo de Estado
Ciudad

Honorables magistrados
Consejo de Estado
Sala de lo Contencioso Administrativo
Sección Primera
Magistrado ponente: Marco Antonio Velilla Moreno.

Ref.: Proceso 2006-0290.
Actor: Smithkline Becham
Asunto: Dictamen pericial.

Respetuosamente con el presente acorde con lo citado en la referencia, doy cumplimiento a lo solicitado por ustedes y al respecto comunico:

1. ANTECEDENTES

1.1. Encyclopedia of Chemical Technology.

Kirk Othmer incluye el artículo Cristal Engineering y se hace una referencia a la Ingeniería de Cristales y Polimorfismo, de la cual al traducir se extrae:

Es apropiado mencionar que en muchos casos los procesos de cristalización, no hay una respuesta única en la formación del cristal. El polimorfismo, que es la existencia de más de un arreglo condensando para la misma sustancia (s) molecular o iónica, podría ser un mayor inconveniente para la construcción propuesta en base a sólidos funcionales.

SIN EMBARGO, AUNQUE EL DESCUBRIMIENTO DE POLIMORFOS DE CRISTALES MOLECULARES O DE SUS DIVERSAS FORMAS DE SOLVATO (PSEUDO-POLIMORFOS) ES A MENUDO ACCIDENTAL; LOS

Dictamen pericial
contestación tres (3) días
Vence agosto 20/08

Expediente 000028929
Interro

CRISTALES POLIMORFOS PUEDEN, EN ALGUNA MAGNITUD, SER CONTROLADOS.

Las modificaciones polimórficas y pseudo-polimórficas de la misma sustancia también pueden obtenerse por tratamiento térmico y mecánico y por solvatación* y desolvatación*. Una importante discriminación está entre los polimorfos que se interconvierten a través de una transición sólido-sólido (sistemas enantiotropicos*) y aquellos que funden (pasan de sólido a líquido) antes de la interconversión*.

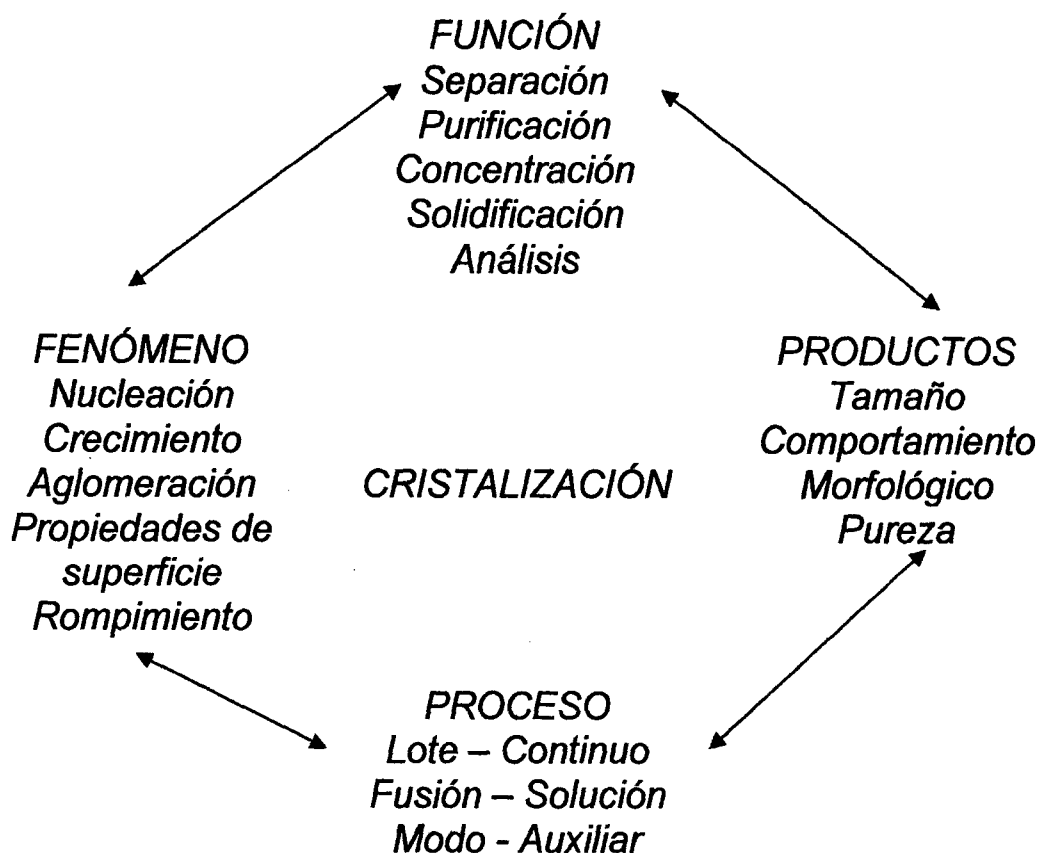
El polimorfismo conformacional* ocurre cuando una molécula posee espacios internos que permiten la existencia de diferentes estructuras de baja-energía como en las especies orgánicas, o diferentes disposiciones relativas de ligandos*, en las especies organometálicas. El polimorfismo conformacional* es una característica común de especies de coordinación y organometálicas*, debido a la frecuente naturaleza deslocalizada (fuera de su posición) de las interacciones de ligando-metal (unido a un metal) y la consecuente alta libertad conformacional. Los polimorfos concomitantes son aquéllos obtenidos del mismo proceso de cristalización. El pseudo-polimorfismo se refiere a los casos en que una sustancia dada se conoce cristaliza con cantidades o tipos diferentes de moléculas solventes. **AUNQUE LAS MODIFICACIONES POLIMÓRFICAS CONTIENEN EXACTAMENTE LA MISMA SUSTANCIA, ELLOS NORMALMENTE DIFIEREN EN PROPIEDADES QUÍMICAS Y FÍSICAS COMO LA DENSIDAD, PATRÓN DE DIFRACCIÓN, ESPECTROSCOPIA DE ESTADO SÓLIDO, PUNTO DE FUSIÓN, ESTABILIDAD, REACTIVIDAD, Y PROPIEDADES MECÁNICAS.**

El mismo autor en su artículo Cristallization dice:

LOS DETERMINANTES IMPORTANTES DE CALIDAD DEL PRODUCTO SON LA CLASIFICACIÓN SEGÚN TAMAÑO LA DISTRIBUCIÓN (INCLUYENDO TAMAÑO MEDIO DE CRISTAL Y VARIACIÓN), LA MORFOLOGÍA (INCLUSO FRECUENCIA O FORMA Y FORMULA), Y PUREZA. DE ÉSTOS, SÓLO EL ÚLTIMO ES IMPORTANTE CON OTROS PROCESOS DE LA SEPARACIÓN.

La distribución del tamaño de cristal, incluso el problema de finos (polvo), determina variantes de proceso importante y propiedades del producto, incluso la apariencia de cristal, la separación de cristales del licor, reacciones, disolución, y otros procesos y propiedades que involucran el área de la superficie del producto cristalino, el transporte y el almacenamiento de cristal.

Los fenómenos críticos en la cristalización son, la generación de supersaturación, nucleación* y cinética de crecimiento, los fenómenos de interfase*, rotura, y aglomeración. La nucleación lleva a la formación de cristales, o de una solución o una fusión. El crecimiento es el grado de cristales causados por la deposición de material sólido en una superficie existente.



Las proporciones relativas a que ocurren la nucleación y crecimiento determinan cualitativamente la cristalización, cuando la proporción de nucleación es la parte alta a la proporción de crecimiento, los cristales formados es pequeño y numeroso. La aglomeración es la formación

de una partícula más grande a través de dos o más partículas pequeñas (cristales) juntos. Es prevaeciente en muchos procesos, y la aglomeración puede ser esencial para la separación sólido-líquido o pueden ser indeseables porque puede afectar adversamente la calidad de cristal.

La rotura de cristales casi siempre es indeseable porque es perjudicial a la apariencia de cristal y pueden llevar a la falla excesiva y pueden tener un efecto nocivo en la pureza del cristal. Los fenómenos de Interfase influyen en separación sólido-líquido, el flujo, las características de lodos, aglomeración, y la morfología de cristal.

El éxito de la morfología (incluso forma de cristal), distribución del tamaño, aglomeración y pureza de materiales cristalinos se puede determinar cumpliendo las condiciones específicas de la cristalización.

La morfología de un cristal son las unidades muy organizadas y constitutivas, que puede ser átomos, moléculas, o iones, posicionadas en un modelo tridimensional (3D) periódico llamado un grupo espacial.

Si se tratan los átomos, moléculas, o iones de una celda unidad como los puntos, la estructura entera del cristal se muestre para ser una multiplicación en tres dimensiones de la célula de la unidad. Sólo 14 posibles redes (llamadas las redes de Bravais) pueden ser de tres dimensiones. Éstos pueden ser clasificados en siete grupos basados adelante sus elementos de simetría. Es más, examen de los elementos de simetría (sobre un punto, una línea, o un vértice) para un muestras de cristal que hay 32 diferente combinaciones (las clases) eso puede agruparse en siete sistemas. La correspondencia de estos siete sistemas a los siete grupos de la celda se muestra en tabla1. La forma general de un cristal es llamado su crista. La apariencia del producto cristalino y sus características del proceso (como lavado y filtración) es afectado por el tipo de cristal. El crecimiento relativo tasa de las caras de un cristal determina su forma. Más rápidamente caras crecientes se vuelven más pequeño que más lentamente las caras crecientes y, en el caso extremo, puede desaparecer del cristal en total. Las proporciones de crecimiento dependen de la presencia de impurezas, las

proporciones de enfriamiento, la temperatura, solvente, mezclando, y supersaturación. Además, la importancia de cada uno de estos factores puede variar de una cara de cristal a otro. Estos resultados consideran para la forma de cristal larga exhibida por el heptahidrato de sulfato de magnesio cristales. Además, los efectos de supersaturación y temperatura son diferentes en las proporciones de crecimiento de las dos caras estudiadas. Tal conducta lleva a los cambios en el cristal como la temperatura y/o se cambian los supersaturación en un cristalizador

Tabla 1. Las 14 redes de Bravais

Tipo de Simetría	Enrejado	Sistema Cristalino	Ver figura
Cubico	Cubico Cubico Centrado en el Cuerpo Cubico Centrado en las Caras	Regular	1
Tetragonal	Prisma Cuadrado Prisma Cuadrado Centrado en el Cuerpo	Tetragonal	2
Ortorrómbico	Prisma Rectangular Prisma Rectangular Centrado en el Cuerpo Prisma Rómbico Prisma Rómbico Centrado en el Cuerpo	Ortorrómbico	3
Monoclínico	Paralelepípedo Monoclínico Clinorómbico	Monoclínico	4
Triclínico	Paralelepípedo Triclínico	Triclínico	5
Romboédrico	Romboedro	Triclínico	5
Hexagonal	Prisma Hexagonal	Hexagonal	6

FIGURAS

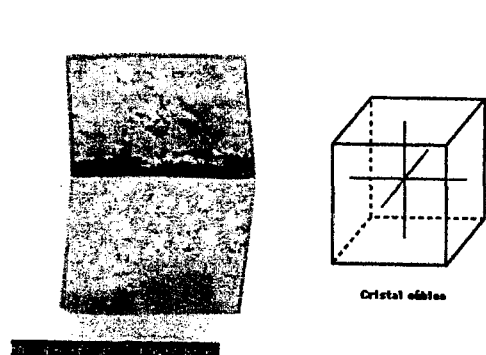


Figura 1. Cristal Cúbico

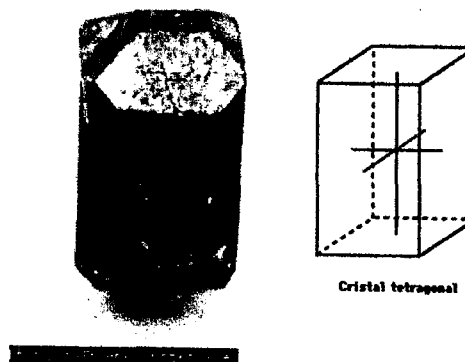


Figura 2. Cristal Tetragonal

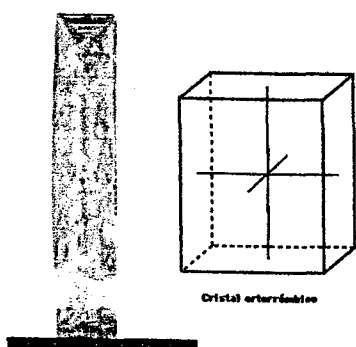


Figura 3. Cristal Ortorrómbico

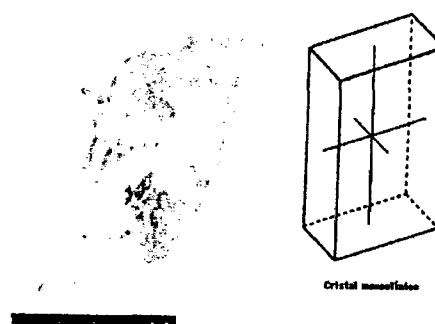


Figura 4. Cristal Monoclínico

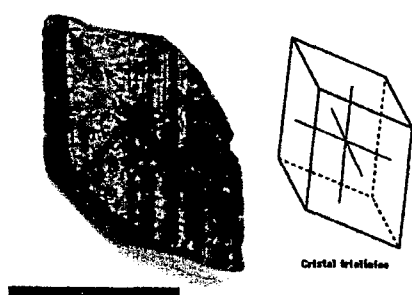


Figura 5. Cristal Triclínico

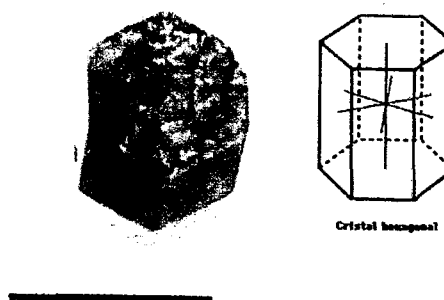


Figura 6. Cristal Hexagonal

Polimorfismo es una condición en que las sustancias químicamente idénticas pueden cristalizar en formas diferentes. Cada forma es, sin embargo, sólo estable (termodinámicamente) en un cierto rango de temperatura y presión. En el caso de presión ambiente, ejemplo, el nitrato del amonio exhibe cuatro cambios en el forma entre - 18 - y 1258C:

Líquido $\xleftrightarrow{169;6^{\circ}}$ cúbico $\xleftrightarrow{125;2^{\circ}C}$ trigonal
 $\xleftrightarrow{84;2^{\circ}C}$ ortorrómbico I $\xleftrightarrow{2;3^{\circ}C}$ ortorrómbico II
 $\xleftrightarrow{-18^{\circ}C}$ tetragonal

Las transiciones de un polimorfo a otro puede acompañarse por los cambios en las condiciones del proceso (la temperatura, presión, composición de la solución), las transiciones de un polimorfo es una condición en que las sustancias químicamente idénticas pueden cristalizar en formas diferentes. Cada forma es, sin embargo, sólo estable (termodinámicamente) en un cierto rango de temperatura y presión. Las transiciones de un polimorfo en otro y llevan a la formación de un producto sólido con propiedades únicas (ejemplo, punto de fusión o velocidad de disolución).

Un polimorfo específico puede ser completamente esencial para un producto cristalino, ejemplo, un polimorfo puede tener un color más deseable o la dureza mayor o pueden dispersar en el agua más fácilmente que otro polimorfo. Un acercamiento interesante a guardar en un polimorfo termodinámicamente no estable de transformar al estable, pero menos deseable, las formas polimórficas usan un aditivo para bloquear la reestructuración de la estructura molecular que lleva a la forma no deseada. Los pseudo polimorfos son los solvatos* o en el caso de agua como solvente, hidratos, que significa cristales que no colocan las moléculas solventes en el entramado del cristal.

Los pseudo polimorfos exhiben diferentes formas de cristal y/o las densidades diferentes, las solubilidades, las proporciones de disolución, los colores, la dureza, etc. Comparado con los polimorfos, hay un grado de libertad adicional (a la temperatura y presión), que medios un solvente diferente o incluso la humedad del

aire que podría cambiar la región de estabilidad del pseudo polimorfo.

1.2 Polimorfismo en la industria farmacéutica

De acuerdo con el Instituto de Ciencia de Materiales de Barcelona, se presenta a continuación un artículo sobre el Polimorfismo en la Industria Farmacéutica.

R. Prohens y C. Puigjaner
Unitat de Química Fina. Serveis Científicotècnics.
Universitat de Barcelona.
Correo electrónico: rafel@sct.ub.es y cris@sct.ub.es

En la industria química y farmacéutica, es frecuente llevarse sorpresas cuando uno se topa con el fenómeno del polimorfismo durante la obtención de un producto o de un principio activo. Normalmente, estas sorpresas están relacionadas con el comportamiento del sólido obtenido, ya sea durante su caracterización química o durante el procesado y almacenamiento. Un punto de fusión variable según el lote, una inesperada insolubilidad del producto en disolventes habitualmente utilizados sin problema, lotes de producto con propiedades físicas inconsistentes o variaciones en el color o en la forma de los sólidos cristalinos obtenidos pueden ser, entre otros, indicios de la presencia de un fenómeno de polimorfismo (figura 1).



Figura 6. Pastillas

El polimorfismo se define como la habilidad que posee una sustancia de existir en varias formas cristalinas con una diferente disposición espacial de las moléculas que forman el cristal. Los polimorfos tienen diferentes propiedades físicas en fase sólida, pero se comportan de igual manera en disolución.

Cada forma cristalina tiene una estructura única y se trata, por tanto, de un material con propiedades físicas y químicas propias¹. En cualquier proceso industrial, se requiere una serie de operaciones dirigidas a la obtención de un material de una pureza determinada según las exigencias del mercado.

La cristalización es una operación fundamental para ello, pero en un sistema polimórfico esta técnica puede llevar a la obtención de una mezcla de polimorfos.

Por tanto, se hace necesario disponer de suficiente información sobre los procesos de nucleación y crecimiento cristalino, así como de técnicas que permitan la caracterización de los diferentes polimorfos.

Asimismo, existe otro estado en que un producto químico o un principio activo pueden existir: se trata del estado amorfo, que se caracteriza por una solidificación de una manera desordenada de las moléculas que forman la estructura del sólido. Si bien los sólidos amorfos poseen propiedades interesantes desde un punto de vista farmacéutico, como por ejemplo una mayor solubilidad, no acostumbran a ser comercializados debido a su inferior estabilidad química, su mayor higroscopicidad y su tendencia a cristalizar. Aun así, existen honrosas excepciones de principios activos comercializados en su forma amorfa debido a su mayor biodisponibilidad*. **Tal es el caso del Novobiocin; en su forma cristalina, esta sustancia es poco absorbida por el organismo y llega a alcanzar niveles en sangre insuficientes, en claro contraste con la elevada velocidad de absorción de la forma amorfa.**

Existe una tercera posibilidad en la que un principio activo puede ser obtenido. Ésta obedece al nombre de «seudopolimorfismo» y se aplica a los «solvatos», es decir, fases sólidas en las que moléculas de disolvente ocupan posiciones regulares dentro de la estructura cristalina. Algunos tipos de medicamentos como los esteroides, antibióticos y sulfonamidas son especialmente tendientes a formar solvatos. Especial atención merecen los hidratos, puesto que es frecuente la presencia de agua en procesos de cristalización que hace que muchos principios activos se comercialicen en

esta forma. El agua, al ser una molécula pequeña y con una gran capacidad de formación de puentes de hidrógeno, puede fácilmente formar parte de la estructura cristalina del principio activo, aportando incluso cierta estabilidad adicional (figura 2).

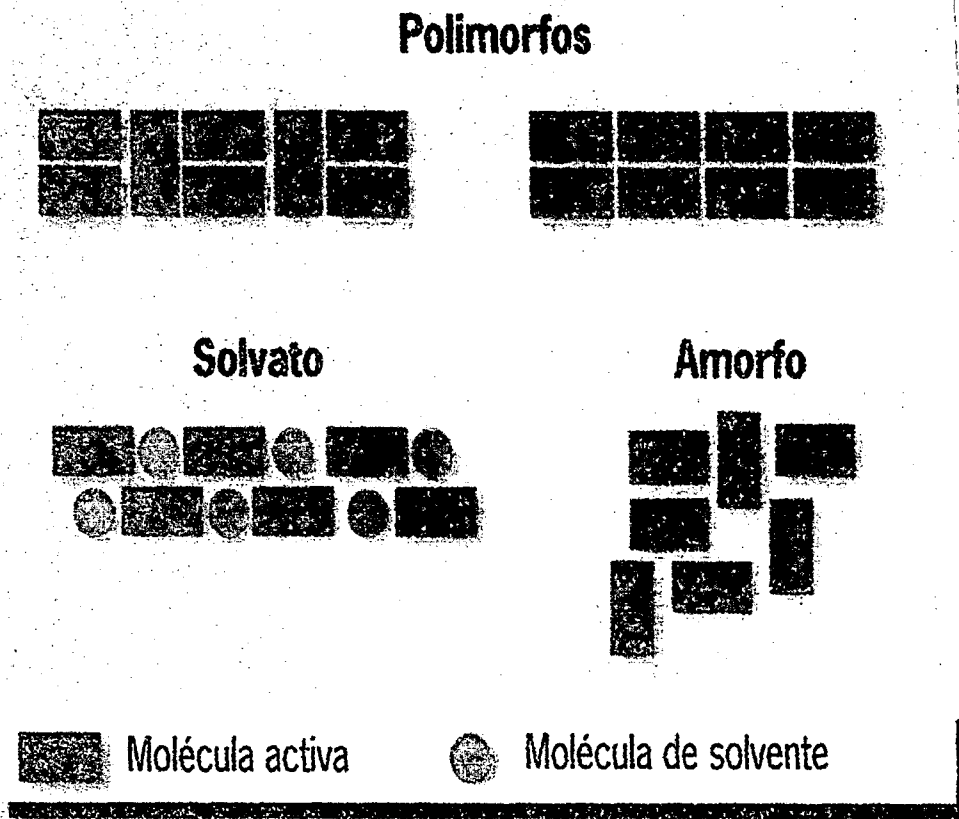


Figura 2. Diferentes formas sólidas en que se puede encontrar un principio activo

Figura 7. Representación del Polimorfismo

El fenómeno del polimorfismo tiene importantes implicaciones en la industria farmacéutica: en primer lugar, puede afectar a la estabilidad química del principio activo, ya que, al tener propiedades físicas diferentes, los polimorfos pueden ser más o menos inertes a diferentes condiciones de humedad y temperatura. Además, la velocidad de absorción (biodisponibilidad) también se ve afectada, mostrando algunos polimorfos del mismo compuesto una actividad muy baja frente a otros con superiores velocidades de disolución.

«El polimorfismo se define como la habilidad que posee una sustancia de existir en varias formas cristalinas con una diferente disposición espacial de las moléculas que forman el cristal»

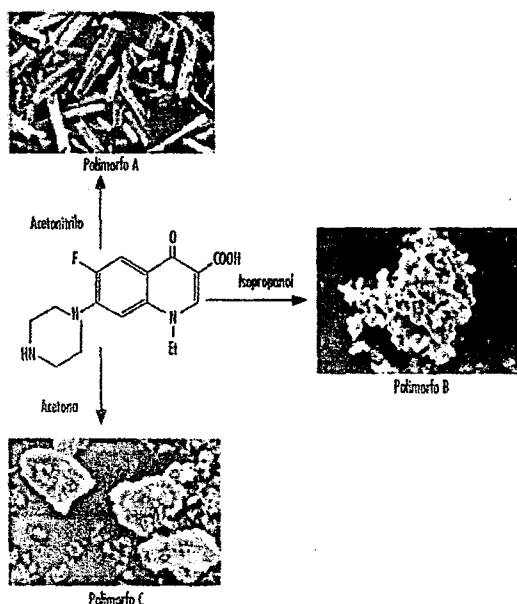


Figura 3. Diferentes morfologías observadas a través de microscopia electrónica de rastreo (SEM), correspondientes a los tres polimorfos del antibiótico Norfloxacin obtenidos por cristalización¹⁷

Figura 8. Polimorfos del Norfloxacin

Así, pues, la aplicación farmacéutica de un principio activo en una única forma polimórfica depende de una serie de factores: que el polimorfo en cuestión sea suficientemente estable, soluble y que sobreviva en la misma forma a las condiciones de procesado y fabricación del comprimido sin experimentar ninguna transformación polimórfica.

Por tanto, para poder evaluar estos factores es necesario conocer el número de polimorfos del principio activo, la estabilidad relativa de todos ellos y si las formas metaestables pueden ser estabilizadas.

¿Es estable mi polimorfo?

Todos y cada uno de los polimorfos de un mismo compuesto tienen energías diferentes, ya que la disposición de las moléculas en la red cristalina es distinta. Esto hace que sólo uno de todos los posibles polimorfos sea el termodinámicamente estable y, por tanto, el resto de los polimorfos tenderán a transformarse en él. Asimismo, es posible que la transformación de una fase metaestable a la fase termodinámicamente estable posea una energía de activación elevada y permita la existencia, en la práctica, de formas metaestables que no se transformen en

periodos de tiempo largos, es decir, que posean una elevada estabilidad cinética.

En cualquier caso, se puede definir la estabilidad relativa entre dos polimorfos como una relación monotrópica, si a cualquier temperatura uno de los dos polimorfos es siempre más estable, o enantiotrópica, si existe una temperatura de transición en la que la estabilidad relativa se invierte. Es importante conocer esta relación, puesto que, en el caso de monotropía, nunca será posible obtener una forma metaestable a partir de la estable, mientras que en el de enantiotropía es posible obtener cualquiera de los dos polimorfos en función de la temperatura.

A la hora de cristalizar un sólido, se pueden aplicar condiciones experimentales «termodinámicas» que permitan la obtención de formas estables, así como condiciones «cinéticas» que permitan la obtención de formas metaestables.

Un caso paradigmático que ilustra este concepto es el de Ritonavir, un medicamento para el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA)⁵. Éste había sido producido y comercializado durante 18 meses, hasta que se detectó, durante la producción, un nuevo polimorfo más estable y la mitad de soluble que el anterior. El laboratorio se vio forzado a retirar el medicamento del mercado, puesto que su menor biodisponibilidad hacía que las dosis prescritas fueran insuficientes desde un punto de vista terapéutico. Naturalmente, las pérdidas económicas fueron muy cuantiosas, y el fabricante se vio obligado a cambiar la formulación, teniendo que suministrar el medicamento como un gel líquido con el principio activo predisoluelto para evitar el problema.

¿Afecta el polimorfismo a la actividad terapéutica de un medicamento?

La solubilidad y la velocidad de disolución son factores cruciales en la elección de una forma cristalina para la formulación de un fármaco. Estos dos factores tienen un papel importante en la determinación de la biodisponibilidad de una sustancia. La absorción fisiológica de una forma sólida suele implicar la

disolución del sólido en el estómago, siendo a menudo su velocidad y extensión los factores limitantes en dicho proceso. Diferentes formas cristalinas pueden tener diferentes cinéticas de disolución y, por tanto, estas propiedades han de ser estudiadas siempre con gran detalle para cada fármaco, siendo la caracterización de las sustancias polimórficas muy crítica. La forma física (polimorfo, grado de cristalinidad y estado de solvatación) de un principio activo (API) puede influir significativamente en la estabilidad y las condiciones de administración. Una apropiada forma física de un API puede no mantenerse en el producto final farmacéutico, ya que situaciones de estrés experimentadas durante el procesado, así como las interacciones con otros componentes de la formulación, pueden ocasionar transformaciones de fase no deseadas. El comportamiento del compuesto farmacéutico resultante dependerá del alcance de una posible transformación y de las propiedades de la fase obtenida. Por tanto, es de vital importancia la detección y cuantificación, así como la comprensión de las implicaciones que tales transformaciones de fase puedan tener en la calidad del producto final.

«El fenómeno del polimorfismo tiene importantes implicaciones en la industria farmacéutica»

Procesos como la liofilización y el secado pueden conducir a la obtención de una forma amorfa. Además, procesos de estrés mecánico, como la trituración o la molienda y compactación, pueden acelerar las transformaciones polimórficas. El alcance de estas transformaciones depende de la estabilidad relativa de los polimorfos, de las barreras energéticas de dichas transformaciones y del tipo y grado de las fuerzas mecánicas. Por tanto, teniendo en cuenta las potenciales transformaciones polimórficas, es aconsejable trabajar con la forma más estable termodinámicamente. Sin embargo, puede ser justificable la elección de una forma metaestable* o de una forma amorfa, con el fin de mejorar la biodisponibilidad* de un producto. Además, para las empresas innovadoras, las nuevas formas cristalinas ofrecen la posibilidad de fabricar fármacos con mejores propiedades, mientras que, para las compañías de genéricos, las nuevas formas cristalinas representan la

oportunidad de una rápida introducción en el mercado. De todos modos, es necesario apuntar que los polimorfos con diferentes solubilidades no necesariamente son «bioinequivalentes*». La velocidad y el grado de absorción oral de un fármaco dependen no sólo de la disolución, sino también de la permeabilidad, la estabilidad metabólica y otros factores fisiológicos⁷. Por ejemplo, en el caso de ranitidina, cuya absorción se ve limitada por la permeabilidad intestinal, ambos polimorfos I y II son bioequivalentes. En cambio, en el caso de carbamazepina, cuya absorción está limitada por su disolución, los polimorfos I y II y la forma dihidratada no son bioequivalentes.

¿Cómo se obtienen diferentes polimorfos?

La cristalización de un sólido cristalino a partir de una disolución es un fenómeno complejo que implica que un número considerable de moléculas, inicialmente con una distribución desordenada, se organicen espontáneamente para formar una estructura perfectamente definida. Las condiciones experimentales bajo las que este fenómeno se produce (disolvente, temperatura, velocidad de evaporación o de enfriamiento) son infinitas y, por tanto, es posible, en principio, elegir las que nos permitan obtener el polimorfo deseado. Naturalmente, un conjunto de condiciones de cristalización puede no ser exclusivo de un polimorfo y, en consecuencia, hacer que se obtengan mezclas, pero si se obtienen unas condiciones que sean exclusivas de un polimorfo, entonces eso se convierte en una gran ventaja a la hora de diseñar un proceso robusto de obtención de una especie polimórfica pura.

En general, las cristalizaciones realizadas mediante un lento enfriamiento o una lenta evaporación de una disolución saturada permiten la obtención de polimorfos termodinámicamente estables. En cambio, los enfriamientos o evaporaciones rápidas permiten obtener polimorfos metaestables (es decir, aquellos que se deberían acabar transformando con el tiempo en las forma estables). Existen otros métodos que permiten la transformación de una forma metaestable* en la forma estable, por ejemplo, una transición sólido-sólido o el equilibrado de una suspensión en la que están presentes los dos polimorfos y un disolvente, en el que

ambos son parcialmente solubles. Además, la presencia de impurezas, así como la humedad y la temperatura, pueden acelerar este proceso. Con frecuencia, es interesante obtener una forma metaestable*, debido a su mayor solubilidad y, aunque se trata de especies con tendencia a convertirse en otras más estables, pueden existir durante mucho tiempo sin transformarse, al menos si la barrera energética de la transformación es muy elevada (figura 3). En los últimos años, se han introducido nuevas metodologías de elevada eficacia (high-throughput en idioma inglés) para la cristalización de compuestos, usando un gran número de condiciones experimentales de concentración, temperatura y tipo de disolvente. Estas técnicas se han desarrollado con el objetivo de aportar una herramienta de exploración que permita la preparación de miles de experimentos de cristalización simultáneos. Si estos métodos se aplican en fases tempranas del desarrollo de un principio activo, la industria farmacéutica se puede beneficiar de una elección apropiada del polimorfo, tanto en términos de propiedad intelectual como de evitar indeseadas apariciones de otras fases cristalinas.

En principio, no es posible conocer cuántos polimorfos puede presentar un compuesto. Últimamente, se están invirtiendo grandes esfuerzos en desarrollar métodos teóricos destinados a la predicción del comportamiento polimórfico de una sustancia. Pese a que estos estudios son prometedores, aún no se dispone de las suficientes herramientas que permitan conocer a priori el número de polimorfos, ni su estabilidad relativa, existiendo una gran controversia en este campo. En cualquier caso, y citando textualmente una célebre máxima, «el número de formas obtenidas para un compuesto dado es proporcional al tiempo y dinero gastado en investigar dicho compuesto»(tabla 2).

Tabla 2. Algunos compuestos con elevado número de polimorfos

Producto	Número de polimorfos
Fenobarbital	13
Cimetidina	7
ROY14	9
Sulfatiazol	5
Carbamazepina	4
MK-996	9
MK-A	4

«Todos y cada uno de los polimorfos de un mismo compuesto tienen energías diferentes, a que la disposición de las moléculas en la red cristalinas distinta»

¿Cómo se analiza un polimorfo?

Cualquier propiedad física o química puede, a priori, variar entre los polimorfos de un material, dado que éstos consisten en diferentes estructuras cristalinas. Así, cualquier técnica que mida las propiedades de un material sólido puede, en principio, ser utilizada para la detección del fenómeno de polimorfismo y la caracterización de las diferencias entre las estructuras polimórficas. Algunas técnicas son más sensibles a estas diferencias en la estructura cristalina o en el entorno molecular y, por tanto, son más adecuadas. Tradicionalmente, los distintos polimorfos se han caracterizado mediante diversas técnicas, como difracción de rayos X, análisis térmico, espectroscopia vibracional, resonancia magnética nuclear (RMN) en estado sólido y microscopia (figura 9).

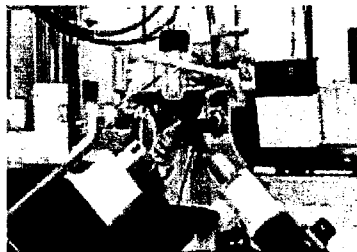


Figura 9. Difractómetro de monocristal Enraf-Nonius CAD-4.

La difracción de rayos X de monocristal conduce a la elucidación estructural de las moléculas en la red cristalina y, por tanto, proporciona la información clave para la identificación de los polimorfos. De hecho, el criterio definitivo para la aceptación de la existencia de polimorfismo es la demostración de estructuras cristalinas no equivalentes.

Sin embargo, un factor limitante de esta técnica es la necesidad de disponer de cristales de un tamaño adecuado para el análisis. Por otro lado, la técnica de difracción de rayos X en polvo permite distinguir fases sólidas partiendo de muestras en polvo. En algunos casos, esta técnica se ha utilizado para la determinación

de los parámetros de la celda unitaria y del grupo espacial, así como para la determinación de la estructura molecular. La difracción de rayos X en polvo también es útil en la determinación del grado de cristalinidad de una muestra y en el análisis cuantitativo de polimorfos (figura 10).

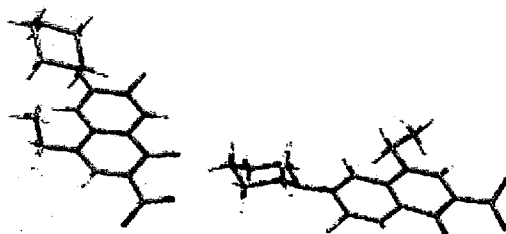


Figura 10. Estructura molecular de un polimorfo del antibiótico Norfloxacin, que cristaliza en forma de dímero, resuelta por difracción de rayos X de monocristal

«Las nuevas formas cristalinas ofrecen la posibilidad de fabricar fármacos con mejores propiedades»

Los métodos de análisis térmico y, en particular, la calorimetría diferencial de barrido (DSC), han sido los principales métodos utilizados en los estudios de polimorfismo, ya que proporcionan datos útiles tanto para la identificación como para la caracterización de las especies polimórficas. La técnica de DSC mide la potencia calorífica absorbida o generada por una muestra mientras se le aplica un programa de temperatura controlado en una atmósfera determinada.

La respuesta térmica más relevante en este contexto es la fusión, ya que diferentes polimorfos suelen mostrar diferentes puntos de fusión. La fusión es un proceso termodinámico de primer orden, y depende únicamente de la temperatura a una presión determinada. La técnica de DSC, además de emplearse para la diferenciación de polimorfos a partir de su punto de fusión, es útil también para el estudio de la transformación de formas metaestables y para la caracterización de la relación termodinámica entre las formas polimórficas.

Esta técnica ofrece también la posibilidad de monitorear diversas transformaciones entre polimorfos al calentar o

enfriar la muestra a una velocidad determinada: por un lado, pueden observarse transformaciones sólido-sólido endotérmicas (polimorfos enantiotrópicos) o bien exotérmicas (polimorfos monotrópicos); por otro, pueden verse transformaciones entre polimorfos a través de la recristalización del producto fundido, en que la fusión de una forma metaestable viene acompañada de la recristalización de una forma más estable, que finalmente funde. La velocidad de calentamiento desempeña un papel crucial en estos procesos, ya que las velocidades de calentamiento lentas proporcionan un periodo de tiempo mayor para que tengan lugar dichas transformaciones (figura 11).

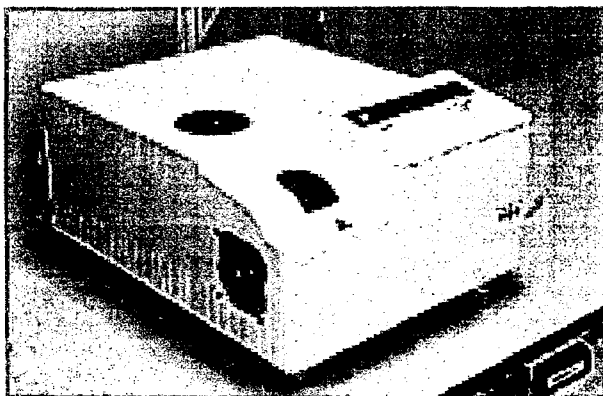


Figura 11. Calorímetro diferencial de barrido DSC822e, de Mettler Toledo

La técnica de análisis termogravimétrico permite determinar la pérdida de masa de una muestra al ser sometida a un programa de calentamiento en una atmósfera determinada (aire o nitrógeno). Esta técnica es útil en el estudio de hidratos y solvatos, también denominados pseudopolimorfos.

Los métodos espectroscópicos vibracionales incluyen la espectroscopia de infrarrojos (IR) y Raman. Ambos métodos ofrecen información sobre los modos vibracionales moleculares fundamentales y proporcionan espectros de las «huellas dactilares» de los sólidos farmacéuticos.

Estas técnicas se complementan, ya que la espectroscopia de IR permite observar los modos vibracionales que cambian el momento dipolar, mientras que la espectroscopia de Raman lo hace con los modos vibracionales que cambian la polarizabilidad.

Los espectros vibracionales son especialmente sensibles al entorno molecular y a las conformaciones y, por tanto, pueden distinguir diferentes formas polimórficas. La espectroscopia de Raman presenta una ventaja adicional respecto a la de IR, al no requerir preparación de la muestra previa a la medida. Este hecho facilita el examen de muestras in situ sin necesidad de manipularlas pulverizándolas o presionándolas previamente, evitándose así posibles cambios polimórficos. La resonancia magnética nuclear en estado sólido está siendo usada cada vez con mayor frecuencia en la identificación de polimorfos.

«La cristalización de un sólido cristalino a partir de una disolución es un fenómeno complejo que implica que un número considerable de moléculas se organicen espontáneamente para formar una estructura definida»

Es una técnica no destructiva y analiza toda la muestra simultáneamente, eliminando el inconveniente de analizar sólo una porción de la muestra. La mayoría de espectros de RMN en estado sólido de productos farmacéuticos se obtienen utilizando polarización cruzada con «ángulo mágico» (CPMAS). Esta técnica es útil en el estudio del polimorfismo, ya que pequeños cambios en la conformación y/o en la estructura local electrónica ocasionan diferencias de desplazamientos químicos apreciables. Diferentes formas cristalinas pueden dar lugar a grandes distinciones en el desplazamiento químico de algunos átomos de carbono.

Es necesario mencionar también que diferentes formas sólidas poseen diferentes propiedades ópticas (índice de refracción, color, ángulo de extinción y dispersión óptica) que pueden determinarse a través de métodos ópticos cristalográficos. La termo microscopía es especialmente útil en la observación de fenómenos inducidos de manera térmica, como fusiones, transformaciones polimórficas, desolvataciones y sublimaciones.

El estudio del polimorfismo de un principio activo requiere un acercamiento multidisciplinario. Los diferentes métodos analíticos proporcionan una variada información estructural y termodinámica, a menudo complementándose unos a otros, y conduciendo a un conocimiento de las relaciones entre las diversas fases.

¿Es posible patentar un polimorfo?

El polimorfismo se presenta como un gran desafío al sistema internacional de patentes. Debido al hecho de que diferentes modificaciones cristalográficas de una sustancia corresponden a diferentes estructuras cristalinas con propiedades potencialmente diferentes, el descubrimiento y la preparación de nuevas formas cristalinas ofrecen una oportunidad de reivindicación de una invención que, potencialmente, puede ser reconocida con la concesión de una patente.

La regulación de las patentes difiere de un país a otro. En términos generales, un polimorfo es patentable si reúne los tres requisitos siguientes: utilidad, novedad y no obviedad. Sin embargo, la interpretación de estos tres requisitos para cada forma cristalina específica ha hecho que, en muchas ocasiones, el tema del polimorfismo se convirtiera en una batalla legal. Esto es así porque el impacto económico que representa para la industria farmacéutica el descubrimiento de un nuevo polimorfo con diferentes propiedades puede llegar a ser de gran envergadura, ya que la aparición de nuevas formas cristalinas de un principio activo puede permitir a diferentes compañías farmacéuticas su introducción en el mercado antes de que la patente original del producto haya expirado.

«El impacto económico que representa para la industria farmacéutica el Descubrimiento de un nuevo polimorfo con diferentes propiedades puede llegar a ser de gran envergadura»

«La resonancia magnética nuclear en estado sólido está siendo usada cada vez con mayor frecuencia en la identificación de polimorfos»

Consideraciones finales

En los últimos años, la repercusión que ha tenido el fenómeno del polimorfismo en el sector químico-farmacéutico es producto de un gran avance tecnológico en las ciencias del estado sólido, también motivado por el enorme impacto económico. Todo ello se ha traducido en la continua aparición de patentes reivindicando nuevos polimorfos, así como en la

sh

creación de centros especializados en la realización de estudios de polimorfismo.

Las perspectivas de futuro apuntan hacia el perfeccionamiento de las técnicas de cristalización (utilización de fluidos supercríticos, de sustancias en gel, síntesis en ausencia de solvente, reacciones entre cristales o bien entre cristales y gases...) y la obtención de estructuras moleculares a partir de difracción de rayos X de polvo y de microscopia electrónica. Asimismo, cabe esperar la existencia de avances en los métodos de predicción, aunque, posiblemente, éste es el aspecto más controvertido en este campo. J

2. PREMISAS

2.1- Las 14 redes de Bravais

3. ELEMENTOS DE ESTUDIO

3.1.	Documentación completa proceso Consejo de Estado 2006-0290
3.2.	Encyclopedia of Chemical Technology. Kirk-Othmer Copyright © 2001 by John Wiley & Sons, Inc. Last updated: 14 Sep 2007. Artículos Crystal engineering, volumen 8 paginas 65 a 94, Crystallization, volumen 8 página 95 a 147.
3.3.	Polimorfismo en la industria farmacéutica R. Prohens y C. Puigjaner Unitat de Química Fina. Serveis Científicotècnics. Universitat de Barcelona. Correo electrónico: rafel@sct.ub.es y cris@sct.ub.es publicado en la revista El farmacéutico No 373 de fecha abril 1 de 2007
3.4.	Encyclopedic Dictionary of Polymers Jan W. Gooch (Ed.) 2007 Springer Science+Business Media, LLC.
3.5.	Análisis enviado por la demandante con un comparativo de Espectros de Difracción de Rayos X de la formas I y III del Compuesto I de la patente WO-A9405659 (Forma I), del compuesto a patentar (Forma III) y el producto de slurry experimental a 30 °C,

4 LO SOLICITADO

Se transcribe al texto:

4.1 "1. Si de acuerdo a sus conocimientos científicos, para el 23 de abril de 1999, fecha de radicación de la

solicitud prioritaria, la invención **NUEVOS COMPUESTOS ANTIDIABETICOS CON BASE EN SALES DEL ÁCIDO MALEICO**, era novedosa, tenía altura inventiva y por lo tanto es susceptible de aplicación industrial."

- 4.2.** "2. Que indique si para una persona versada en la materia, es claro que, por el hecho de que el polimorfo reivindicado por el hecho de tener el mismo nombre que el arte conocido, carece de novedad y/o altura inventiva sobre el estado de la técnica, siendo que, es cierto que, el polimorfismo es la existencia de diferentes clases de arreglos cristalinos del mismo compuesto químico y como tal, es inevitable y de sentido común que los polimorfos del mismo compuesto químico tengan La misma estructura y el mismo nombre."

5. METODOLOGIA

5.1. Técnicas de análisis

- 5.1.1 Espectroscopia Infrarroja:** Técnica para identificar y determinar cuantitativamente muchas sustancias orgánicas como plásticos. Todos los compuestos químicos tienen movimientos vibratorios intramoleculares característicos y pueden absorber la energía radiante incidente si la tal energía es suficiente para incrementar los movimientos vibracionales de los átomos. Con la mayoría de las moléculas orgánicas, los movimientos de los grupos sustituyentes dentro de las moléculas coinciden con las frecuencias electromagnéticas de la región infrarroja. Un espectrofotómetro infrarrojo dirige la radiación IR a través de una película o capa o solución de la muestra y medir y registrar la cantidad relativa de energía absorbida por la muestra como una función de la longitud de onda o frecuencia de la radiación.

La gráfica producida se compara con las gráficas de sustancias conocidas para identificar la muestra. El área de la cresta es una medida del porcentaje de los varios compuestos presentes.

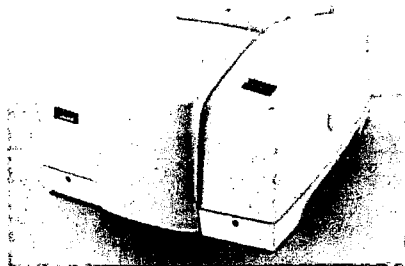


Figura 12. Espectroscopio infrarojo. (cortesía de Perkin Elmer Inc., MA, EE.UU.).

5.1.2 Espectroscopia de Raman (efecto Raman, y Raman normal disperso). Cuando la luz de una molécula es esparcida la mayoría de los fotones se esparce elásticamente. Los fotones esparcidos tienen la misma energía (frecuencia) y por consiguiente, longitud de onda, como los fotones incidentes. Sin embargo, un fragmento pequeño de luz (aproximadamente 1 en 10⁷ fotones) se esparce a frecuencias ópticas diferente de, y normalmente menor que, la frecuencia de los fotones incidentes. El proceso principal a este esparcimiento inelástico es el llamado efecto Raman. Los esparcimientos Raman pueden ocurrir con un cambio en la energía vibracional, rotacional, o electrónica de una molécula. Los Químicos se preocupa principalmente por el efecto Raman vibracional. Nosotros usaremos el término efecto Raman para significar sólo el efecto Raman vibracional. La diferencia en la energía entre el fotón incidente y el fotón Raman esparcido es igual a la energía de una vibración de la molécula esparcida. La espectroscopia Raman determina las magnitudes máximas teóricas a que, plásticos puede dibujarse cuando las fibras son hechas con alto el módulo de tensión. Smith E, Mella G (2004) La Espectroscopia Raman moderna. John Wiley e Hijos, Nueva York.

5.1.3 La Difracción de Rayos X. Cristales, cuyos espacios interatómicos son medibles con las longitudes de onda de algunos rayos X, puede actuar como una superficie pulida para rayos X. Cuando los rayos X e dirigen oblicuamente a la superficie de un cristal, y la radiación resultante se captura en la película fotográfica, se observa un modelo simétrico de manchas que está relacionado al posicionamiento de átomos en el cristal. Esta técnica ha sido útil hace más de 80 años estudiando la estructura cristalina en polímeros. Un poderoso archivo datos de Rayos X para materiales está

disponible de ASTM. Suryanarayana C, Norton MG (2003) la difracción de rayos X: un acercamiento práctico. Plenum Publishing Company, New York. Gooch JW (1997) El análisis y deformulación de materiales poliméricos. Plenum Press, Nueva York.

5.1.4 Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC): Un instrumento de que mide la velocidad de evolución de absorción de calor de un espécimen mientras está sufriendo un levantamiento de temperatura programada (Gooch, 1997). UN registrador muestra los datos como un trazo de aumento de calor por el aumento en la temperatura (dq/dT) contra la temperatura. Se muestra un ejemplo de un DSC el termograma del polipropileno. El DSC se ha usado para estudiar las reacciones de curando y las propiedades relacionadas de .las resinas termoestables, y calores de descomposición de resinas.

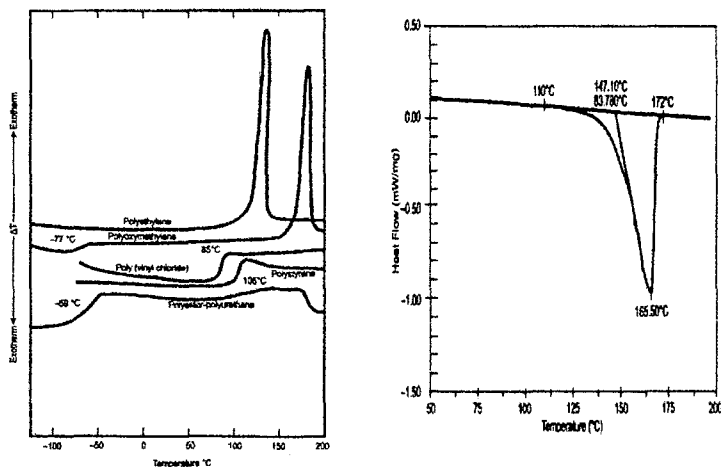


Figura 13. Termograma

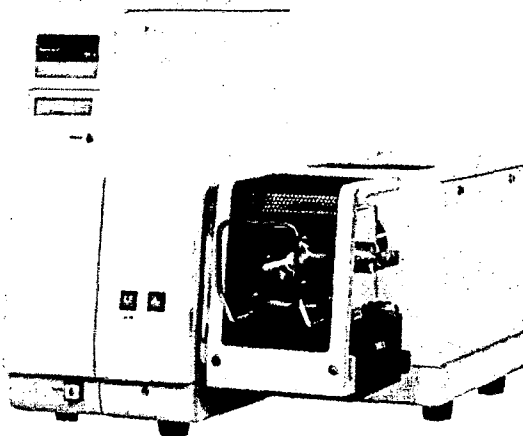


Figura 14. Calorimetro diferencial.

6. RESULTADOS

6.1. Definición

El polimorfismo es la capacidad que tiene un compuesto para cristalizar en más de una estructura cristalina. Por ejemplo, el carbono puede existir en forma de grafito o diamante pero también como fullereno y nanotubo que son formas recientemente descubiertas.

Además, en el caso de cristales obtenidos en solución, el solvente puede quedar incluido en el sólido cristalino, dando lugar a los llamados solvatos que pueden perder solvente debido a un calentamiento o bien simplemente con el paso del tiempo. Hablamos de solvatos polimórficos cuando una transformación hacia otra forma cristalina tiene lugar mediante la desolvatación y de pseudo polimorfismo si se mantiene la estructura cristalina.

El polimorfismo se da con mucha frecuencia en los fármacos. De hecho, se ha observado en el 67% de los esteroides, el 40% de las sulfamidas y el 63% de los barbitúricos y hay varias razones que hacen que los estudios de polimorfismo de fármacos sean de gran importancia para la industria farmacéutica.

Los diversos polimorfos de una determinada sustancia suelen presentar comportamientos físico-químicos diferentes en propiedades de interés farmacológico como por ejemplo la densidad, la dureza, su tendencia higroscópica, la velocidad de solubilización, la estabilidad térmica o el su comportamiento en suspensión, hecho que puede dar lugar a diferencias importantes en la eficacia del producto.

No obstante, puede resultar muy difícil producir un único polimorfo de forma selectiva, ya que las energías cristalinas varían muy poco entre polimorfos. Por esta misma razón, un polimorfo puede convertirse en otro en determinadas circunstancias.

Finalmente, hay que decir que también es aconsejable un estudio del polimorfismo de un producto previamente a registrarlo ya que desde el punto de vista de las patentes cada polimorfo se considera un fármaco distinto.

6.2. Identificación de polimorfos

En muchos casos, la presencia de diversos polimorfos en una muestra se puede poner de manifiesto

visualmente debido a diferencias en la coloración o el hábito cristalino de cada una de las diversas formas. No obstante, el polimorfismo también se puede detectar utilizando una gran variedad de técnicas experimentales que van desde las medidas más sencillas hasta los métodos de análisis más sofisticados como

Medidas del índice de refracción

Medidas de la velocidad de disolución

Análisis térmico

Observación al microscopio óptico de luz polarizada

Difracción de rayos X

Espectroscopia Raman e infrarrojo (IR)

Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (NMR)

Aunque cualquiera de las técnicas mencionadas podría ser utilizada, en principio, para detectar el polimorfismo, para hacer una descripción estructural detallada de las diferentes modificaciones de un polimorfo hay que utilizar la difracción de rayos X de monocristal aunque que pueda resultar muy difícil obtener monocristales lo bastante grandes y de suficiente calidad como para poder aplicar esta técnica.

Una vez se ha conseguido la identificación y caracterización de los diferentes polimorfos, es posible utilizar algunos métodos físicos para hacer una cuantificación de la composición polimórfica y del grado de cristalinidad de una muestra. Estas técnicas incluyen la difracción de rayos X de polvo, las espectroscopias NMR, Raman e IR así como la calorimetría diferencial de barrido (DSC). No obstante, cada sistema polimórfico presenta problemas particulares relacionados con el tipo de técnica cuantitativa utilizada ya que ninguna de ellas se puede aplicar de forma general. Por ejemplo, en la espectroscopia IR de transmisión, en que la muestra que se quiere estudiar se mezcla con polvo de KBr para fabricar un disco por compresión, se puede dar el caso que la compresión del polvo provoque las transformaciones polimórficas. También en el caso de muestras con determinadas morfologías (v.g. acicular) puede haber orientaciones cristalográficas preferenciales que invaliden el análisis cuantitativo con difracción de rayos X. En el caso de utilizar el DSC para la identificación de polimorfos, a menudo se da una

superposición de los picos correspondientes a las diferentes fases.

En cualquier caso, la difracción de rayos X resulta ser la técnica más útil para el estudio del polimorfismo de una muestra ya que los patrones de difracción de los diversos polimorfos siempre presentan notables diferencias. Eso se puede ver muy claramente en el caso del D-manitol, un excipiente muy utilizado del que se han descrito 3 polimorfos. Estos polimorfos han sido estudiados por los grupos de Burger y Sarra, utilizando la mayoría de las técnicas antes mencionadas y éstos son sus resultados.

El caso del polimorfismo en el D-manitol

Análisis Térmico (DSC)

Los polimorfos I y II presentan curvas muy similares y no se pueden distinguir mediante DSC A. Burger et al. J. Pharm Sci. 89, 4 (2000)

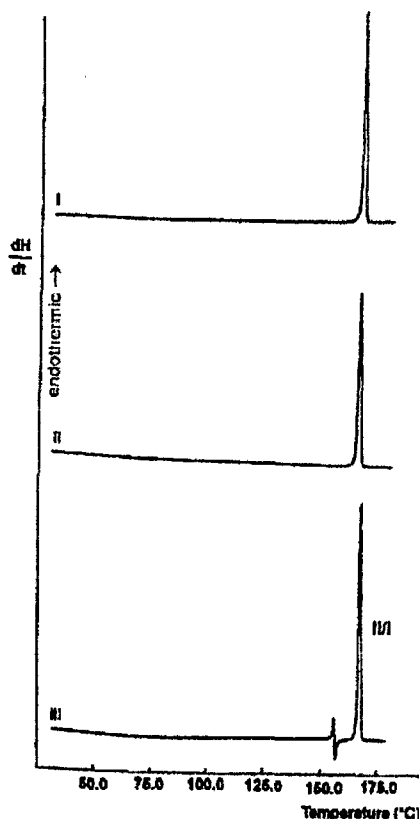


Figura15. Termograma Comparativo

Espectroscopia Raman

Aunque haya algunas diferencias entre los polimorfos I, II y III, todos los picos se encuentran en la misma región del espectro. Si todos los polimorfos estuvieran

presentes en una misma muestra se daría una superposición de los tres espectros, haciendo muy difícil el análisis cuantitativo. A. Burger et al. J. Pharm Sci. 89, 4 (2000)

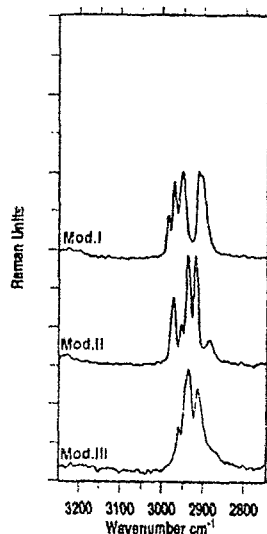


Figura 16. Espectro Raman Comparativo

Espectroscopia IR

En el caso de la espectroscopia IR nos encontramos con el mismo problema que con el Raman. Los errores que resulten de hacer la deconvolución de unas curvas tan similares hacen que los resultados del análisis cuantitativo no sean fiables. A. Burger et al. J. Pharm Sci. 89, 4 (2000) N. Sarra et al. J. Pharm. Biomed. Anal. (2002) en prensa

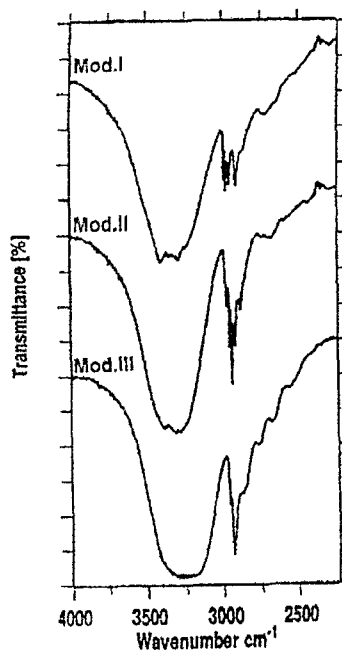


Figura 17. Espectro IR Comparativo

Difracción de rayos X (polvo)

Los espectros de difracción de rayos X de las fases Beta y Delta, correspondientes a los polimorfos I y III, presentan muchas diferencias, permitiendo, por tanto, el análisis cuantitativo. La fracción de fase Delta de diversas muestras se ha determinado a partir de patrones de composiciones conocidas. Por ejemplo, las áreas del pico aislado ($2\theta \sim 10^\circ$) de la fase Delta normalizadas respecto a el área del pico de la muestra que sólo contiene fase Delta es una buena estimación del contenido relativo de esta fase.

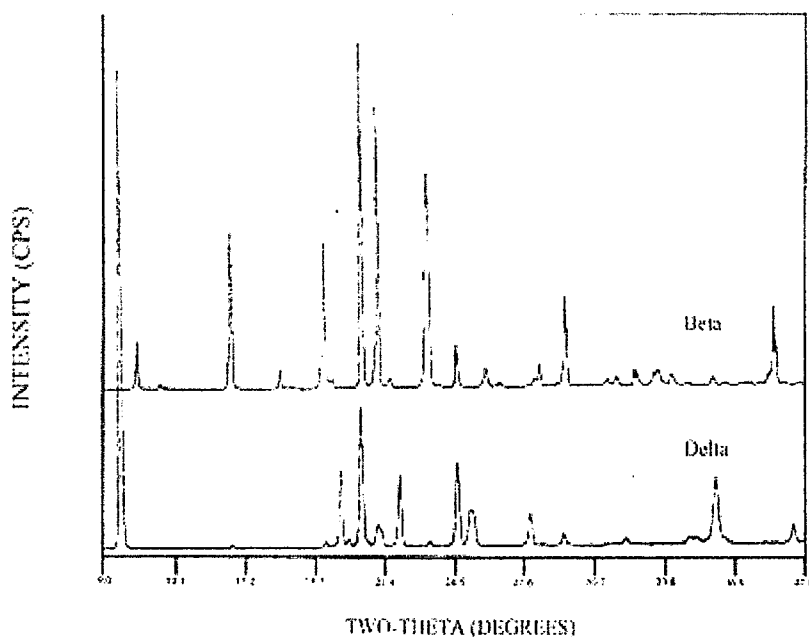


Figura 18. Difracción de Rayos X Comparativo

6.3- DILIGENCIAS ADELANTADAS

- 6.3.1- Se solicitó a la parte interesada por fax en fecha 13-05-08 los análisis de Espectroscopía Vibracional Infrarroja, Resonancia Magnética nuclear, Análisis Térmico Calorimétrico (DSC), Espectro Raman y patrón de Difracción de Rayos X (polvo), , siendo posteriormente traducidos al idioma inglés en fecha 21-05-08 para mayor comprensión de los interesados y enviada por fax, posteriormente, la demandante envió por fax, un análisis comparativo de Espectros de Difracción de Rayos X de la formas I y III del Compuesto I de la patente WO-A9405659 (Forma I), del compuesto a patentar (Forma III) y el producto de slurry experimental a 30 °C, comprometiéndose a presentarlo apostillado y traducido.

6.3.2. Comparación de Difracción de Rayos X en polvo

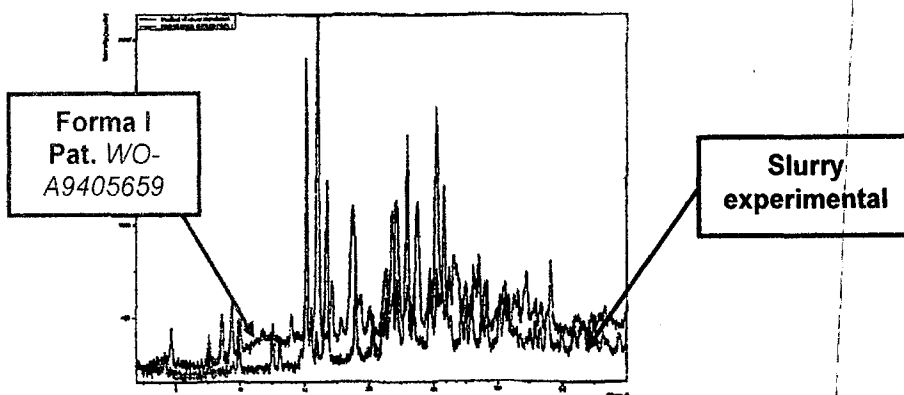


Figure 5: Overlay of XRPDs of Form I and Product of Slurry Experiment at 30°C

Figura 19. Sobreposición de los Espectros de Difracción de Rayos X de la forma I y el producto de slurry experimental a 30 °C. La forma I del compuesto I, sal del ácido maleico de formula 5-[4-(2 N –metil–N– (2–piridil) amino) etoxi] bencil] tiazolidina–2,4-diona, corresponde a la patente WO-A9405659 y el producto de slurry (lodo) experimental que fue tomado para determinar las estabildades relativas termodinámicas de la forma I. Se observa la diferencia en los Espectros de Difracción de Rayos X entre la forma I del Compuesto I y el patrón de comparación, producto slurry experimental.

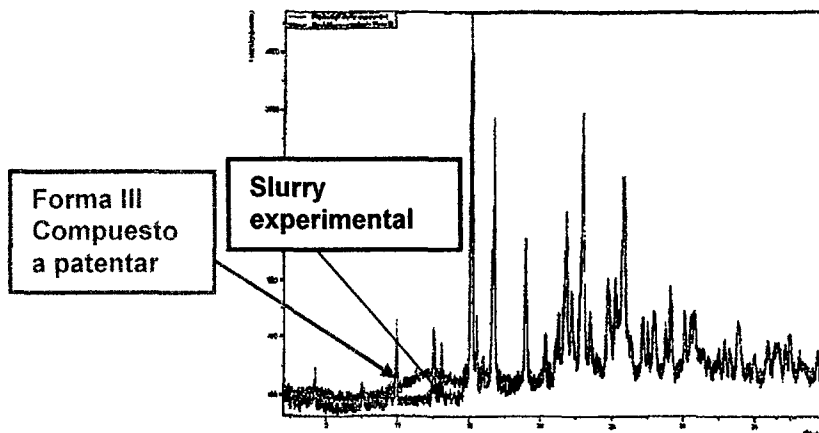


Figure 4: Overlay of XRPDs of Form III and Product of Slurry Experiment at 30°C

Figura 20. Sobreposición de los Espectros de Difracción de Rayos X de la forma III y el producto de slurry experimental a 30 °C. La forma III del compuesto I, sal del ácido maleico de formula 5-[4 - (2 N –metil–N– (2–piridil) amino) etoxi] bencil]tiazolidina-2,4 -diona las estabildades relativas termodinámicas de la forma. Se observa que al comparar la Forma III con el mismo patrón, producto slurry experimental, es diferente a este.

Teniendo en consideración las Figuras 19 y 20 se puede apreciar claramente que **SI** existe diferencia entre las formas I y III y el slurry experimental; puesto que al observar las dos comparaciones con respecto al mismo patrón, las gráficas no son iguales, lo que indica claramente que se trata de formas diferentes entre sí y del compuesto tomado como patrón.

7. CONCLUSIONES

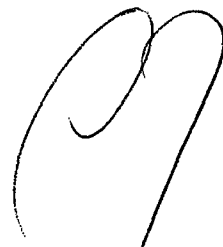
Con base en la información presentada de las diversas fuentes bibliográficas y las patentes relacionadas en el proceso, se puede concluir:

7.1 Al punto 1 de lo solicitado: Si era novedosa, por cuanto los documentos D1 y D2 a los que hace referencia la Superintendencia de Industria y Comercio corresponden a patentes de propiedad intelectual de la demandante, siendo compuestos diferentes al de la solicitud objeto de la demanda.

Además el Científico investigador del desarrollo a patentar, establece las condiciones experimentales y de proceso óptimas para lograr la estructura cristalina deseada; es decir, que si bien el proceso de cristalización está regulado por las condiciones térmicas y el proceso de solubilización del compuesto, lo novedoso es el haber encontrado una forma cristalina diferente a las conocidas y además el descubrimiento del o los solventes adecuados, así como las condiciones de presión y temperatura requeridas para obtener y mantener la estructura cristalina descubierta.

7.2 Al punto 2 de lo solicitado: No es cierto por cuanto el polimorfismo se define como la habilidad que posee una sustancia de existir en varias formas cristalinas con una diferente disposición espacial de las moléculas que forman el cristal; por consiguiente, al tratarse del mismo compuesto en cuanto a la estructura química y por tanto fórmula química, siendo únicamente diferente la disposición espacial, Debe poseer el mismo nombre, pero la calidad inventiva está en el descubrimiento de la nueva forma cristalina y de las condiciones experimentales y de producción requeridas para obtener la forma cristalina estable objeto de patente. Este tipo de compuestos se diferencia a través las siguientes

951



técnicas de análisis: Análisis Térmico (DSC), Espectroscopia Raman, Espectroscopia IR y Difracción de Rayos X (polvo).

7.3. Observaciones

7.3.1. Para demostrar la diferencia entre los compuestos descritos en D1, D2 y la patente objeto de demanda, se requieren análisis comparativos: Espectroscopia Vibracional Infrarroja, Resonancia Magnética nuclear Análisis Térmico Calorimétrico (DSC), Espectro Raman y patrón de Difracción de Rayos X (polvo), como los presentados en la bibliografía; por tanto se consideraron necesarios estos estudios y fueron solicitados a la demandante, por fax en fecha 13-05-08, siendo posteriormente traducidos al inglés en fecha 21-05-08 para mayor comprensión de los interesados y enviados por fax, posteriormente, la demandante envió por fax, un análisis comparativo de Espectros de Difracción de Rayos X de la formas I y III del Compuesto I de la patente WO-A9405659 (Forma I), del compuesto a patentar (Forma III) y el producto de slurry experimental a 30 °C, comprometiéndose a entregar el original apostillado y traducido. Posteriormente por tiempo de tramitación a la fecha lo entregaron apostillado sin traducción.

Es el concepto de acuerdo con el material de estudio.



CARMEN CECILIA CHACÓN SÁNCHEZ

CC 27790146

Teléfonos: 2338070- Cel: 300 221 37 30

Email: ainforce@gmail.com

ANEXO: CD y Documento apostillado numeral 3.5 anexo 1 glosario, anexo 2 bibliografía.

ANEXO 1. GLOSARIO

Biodisponibilidad: Porción de dosis de un medicamento que llega a un órgano o tejido.

Bioinequivalente: Compuestos que no poseen la misma Biodisponibilidad.

Desolvatación: Rompimiento de un solvato por causa de un agente externo.

Difracción: Desviación del rayo luminoso al rozar el borde de un cuerpo opaco.

Enantiotropía: Fenómeno de transformación de sustancias polimórficas, que puede realizarse en uno u otro sentido.

Fullereno: Nueva estructura cristalina del carbono conformada por 60 moléculas en disposiciones pentagonales que dan como resultado una forma esférica.

Heptahidrato: molécula unida a siete moléculas de agua.

Interconversión: Capacidad de una sustancia polimórfica de cambiar de una forma a otra.

Interfase: Superficie de separación entre dos fases continuas.

Licor: Parte líquida que queda después del proceso de cristalización.

Ligando: Átomo, ión o molécula unida al átomo central de un compuesto de coordinación.

Liofilización: Separación del agua de una sustancia o una disolución mediante congelación y posterior sublimación a presión reducida del hielo formado para dar lugar a un material esponjoso que se disuelve posteriormente con facilidad.

Metaestable: Estado de pseudo equilibrio de un sistema con mayor energía libre que la correspondiente al estado de equilibrio real.

Monotrópico: Polimorfo con una sola estructura estable.

Nucleación: Aparición de gérmenes de cristales en un medio amorfo.

Organometálico: Compuesto que se obtiene por reacción del magnesio con un compuesto derivado halogenado.

Polarizabilidad: Capacidad de una sustancia a cambiar de dirección la luz polarizada.

Polimorfismo: la habilidad que posee una sustancia de existir en varias formas cristalinas con una diferente disposición espacial de las moléculas que forman el cristal.

Slurry: Mezcla de sólidos no solubles en agua.

Solvatación: Formación de un solvato por interacción entre un solvente y un soluto.

Solvato: Agregado resultante de la asociación o combinación de moléculas de disolvente con iones o moléculas de soluto.

Vibracional: Basado en la producción de vibraciones en la molécula.

ANEXO 2. BIBLIOGRAFÍA

1. (a) Brittain HG. *Polymorphism in pharmaceutical solids*. Nueva York: Marcel Dekker, 1999. (b) Hilfiker R. *Polymorphism in the pharmaceutical industry*. Weinheim: Wiley-VCH, 2006.
2. Mullins JD, Macek TJ. Some pharmaceutical properties of novobiocin. *J Am Pharm Assoc Sci*. 1960; 49: 245-248.
3. Kuhnert-Brandstätter M. *Thermomicroscopy in the Analisis of Pharmaceuticals*. Nueva York: Pergamon Press, 1971.
4. Burger A, Ramberger R. On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals I. Theory of thermodynamic rules. *Mikrochim. Acta* 1979; 259-271.
5. Chemburkar SR, et al. Dealing with the Impact of Ritonavir Polymorphs on the Late Stages of Bulk Drug Process Development. *Organic Process Research and Development*. 2000; 4(5): 413-417.
6. Bernstein J. *Polymorphism in Molecular Crystals*. Oxford: Oxford Science Publications, 2002.
7. (a) Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crisol JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res*. 1995; 12: 413-420. (b) Yu LX, Amidon GL, Polli JE, Zhao H, Mehta M, Conner DP, et al. Biopharmaceutics Classification System: The Scientific Basis for Biowaiver Extensions. *Pharm Res*. 2002; 19: 921-925.
8. Kobayashi Y, Ito S, Itai S, Yamamoto K. Physicochemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and dihydrate. *Int J Pharm*. 2000; 193: 137-146.
9. Bernstein, J. Cultivating crystal forms. *Chem Commun*. 2005; 40: 5.007-5.012.
10. Morissette SL, Soukasenem S, Levinson D, Cima MJ, Almarsson Ö. Elucidation of crystal form diversity of the HIV protease inhibitor ritonavir by high-throughput crystallization. *Proc Natl Acad Sci*. 2003; 100: 2.180-2.184.
11. Price SL. The computational prediction of pharmaceutical crystal structures and polymorphism. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2004; 56(3): 301-319.
12. McCrone W. *Physics and Chemistry of the Organic Solid State*. Nueva York: Wiley Interscience, 1965; 725-767.
13. Morissette SL, Almarsson Ö, Peterson ML, Remenar JF, Read MJ, Lemmo AV, et al. High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2004; 56: 275-300.

14. (a) «ROY»: 5-metil-2-[(2-nitrofenil)-amino]-3-tiofencarbonitrilo.
(b) Yu L, Stephenson GA, Mitchell CA, Bunnell CA, Snorek SV, Bowyer JJ, Borchardt TB, Stowell JG, Byrn SR. Thermochemistry and Conformational Polymorphism of a Hexamorphic Crystal System. *J Am Chem Soc.* 2000; 122: 585-591. (c) Chen S, Guzei I, Yu L. New polymorphs of ROY and new record for coexisting polymorphs of solved structures. *J Am Chem Soc.* 2005; 127: 9.881-9.885.

15. Byrn SR, Pfeiffer RR, Stowell JG. Solid-state chemistry of drugs. West Lafayette: SSCI, 1999.

16. (a) Engelberg AB. Special patent provisions for pharmaceuticals: Have they outlived their usefulness? A political legislative and legal history of U.S. Law and observations for the future. *J LawTechnol.* 1999; 39: 389-395. (b) Barton JH. Reforming the patent system. *Science.* 2000; 287: 1.933-1.934.

17. Barbas R, Marti F, Prohens R, Puigjaner C. Polymorphism of Norfloxacin: Evidence of the Enantiotropic Relationship between Polymorphs A and B. *Crystal Growth & Design.* 2006; 6: 1.463.

18. Barbas R, Prohens R, Puigjaner C. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* (en prensa).

Pame cecilia chason