

126
132

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00039195 00000005 Folios: 38
Fecha (AND): 2006-03-24 17:20:01
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 00.039.195

**Solicitud de patente titulada: "FORMA POLIMORMA DEL CITRATO DE
(2S, 3S)-N-(2- METOXI-5-T-BUTILFENIL) METIL -2-DIFENILMETIL-1-
AZABICICLO [2,2,2] OCTAN-3-AMINA (CITRATO MONOHIDRATO) Y
SUS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS"**

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

**RESPUESTA AL OFICIO No. 13956 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 509,
DE FECHA 29 DE DICIEMBRE DE 2005, (SEGUNDO EXAMEN DE FONDO).**

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, me permito dar respuesta al auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1283 2127

1. a- El Examinador objeta la claridad de la presente solicitud y cita el artículo 30 de la Decisión 486 y afirma:

“En atención al requerimiento técnico de fondo efectuado por esta Dependencia con motivo de la falta de claridad del capítulo reivindicatorio allegado y en particular sobre la caracterización del compuesto en términos de sus propiedades a lo largo de las cláusulas 1 a 5, esta Dependencia reitera el argumento mediante el cual objeta la materia reclamada.

En atención a la cláusula 1 que caracteriza la molécula en términos de los espacios interplanares determinados al polimorfo A por la técnica de Difracción de Rayos X, es claro que el método analítico permite detectar propiedades inherentes a los cristales mediante una descripción del patrón estructural de la red cristalina de manera detallada, descripción que incluye desde las dimensiones de la unidad de celda, el tipo de retículo y el sistema cristalino hasta la determinación de los posibles grupos espaciales. En este sentido, se considera que el patrón de difracción adjunto, es producto de la medición de una propiedad inherente al cristal de Maropitant o polimorfo A, motivo por el cual la reivindicación no se ajusta a los parámetros mediante los cuales es posible definir un compuesto, tal es el caso de su estructura, elementos constitutivos o fórmula química.

No. Pico	1	2	3	4	5	6	7
espacios d	13,28	7,70	7,75	6,34	5,33	5,06	4,40

El patrón de difracción que define el compuesto de la invención hace referencia a una propiedad que corresponde única y exclusivamente al polimorfo A, igual sucede con parámetros como el hábito cristalino de la red – placas-, la no higroscopicidad de la molécula, la temperatura a la cual volatiliza -116°C- y la temperatura de fusión -152,7°C-; propiedades esenciales y derivadas de la naturaleza del compuesto.

En otros términos, la molécula podrá modificar su hábito cristalino, como producto de un proceso de recristalización, única y exclusivamente con base en su naturaleza y propiedades de estado sólido, en este sentido no es posible inducir de manera caprichosa un hábito de cristalización si la naturaleza de la molécula no lo permite; de igual forma sucede con propiedades como higroscopicidad, temperatura de fusión o de volatilización que se derivan directamente de la naturaleza del compuesto y por consiguiente no pueden considerarse parte de un invento ó producto de una actividad verdaderamente inventiva, dado que corresponden a propiedades intrínsecas de la molécula, no inducibles por propósito particular de un investigador.

Ahora bien, otra cosa es que sea posible medir tales propiedades o detectar el comportamiento polimórfico de una molécula a través de diversas técnicas como las mencionadas, tal y como lo afirma el Señor Ramón Francisco Cárdenas, en la defensa presentada con relación a la resolución No. 20167 del 24/08/2002 proferida por el señor Superintendente de Industria y Comercio (...). La misma afirma *"Aunque existen varios métodos computacionales que generan un grupo de estructuras cristalinas factibles, dentro de las cuales muy probablemente se encuentra la(s) estructura(s) observada(s) experimentalmente, verdaderamente no es posible el predecir teóricamente y de manera certera la estructura de una molécula dada"*, precisamente, esta Dependencia se había referido al hecho de que una estructura polimórfica no puede predecirse o programarse por propósito particular de un investigador y solamente puede observarse en el entorno experimental, de acuerdo con la naturaleza y hábito cristalino de la molécula estudio. Así las cosas, no puede considerarse, como se afirma (...) que en el diseño e ingeniería de sustancias polimórficas sea factible el desarrollo de nuevos polimorfos con propiedades cristalinas específicas obtenidas por libre albedrío del investigador, precisamente porque esas propiedades son determinadas por el ensamblaje cristalino y la organización molecular del estado sólido, y en este sentido solo será factible obtener aquellas estructuras que formen parte de la naturaleza cristalina de la molécula y no todas aquellas que sean producto del propósito particular del investigador. Así las cosas, aunque se realicen investigaciones acerca de la naturaleza del estado cristalino de una molécula y se pretenda obtener una estructura polimórfica determinada, si la naturaleza de la misma no se lo permite, no será factible obtener un compuesto con arquitectura definida y determinada por el investigador.

Ahora bien, una cosa es la estructura química que se dibuja en dos dimensiones y mediante la cual puede definirse a cabalidad un compuesto y otra en sentido estricto es al definición de las características estructurales, de orden químico, en términos del patrón de difracción de rayos X, que calcula las intensidades de los haces difractados del cristal, es decir una propiedad física de los sólidos de tipo cristalino y que puede medirse mediante un detector adecuado, a fin de reconstruir matemáticamente la distribución electrónica en la celdilla unidad, cuyos máximos corresponden de forma aproximada a las posiciones atómicas, proporcionando de esta manera información de la estructura en el estado sólido junto con la descripción geométrica en términos de distancias, ángulos de enlace y ángulos de torsión, información que no es suficiente para construir la estructura molecular de un compuesto y que requiere de otras técnicas, a fin de que pueda determinarse con la información de conjunto de la totalidad de la estructura química de una sustancia."

BS

H

129

b- Antes que nada, quiero respetuosamente señalarle al Examinador que para que una reivindicación sea clara, se precisa única y exclusivamente que tal reivindicación defina la materia que se desea proteger de manera clara y concisa, de tal modo que le permita a una persona medianamente versada en el arte reproducir la invención. Ahora bien, una persona medianamente versada en el arte entenderá perfectamente a qué compuesto se refiere la presente invención, puesto que la Reivindicación 1 claramente señala que es una forma cristalina de citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina. Sin embargo, la frase "una forma cristalina" no permitiría saber de qué tipo de cristal se está hablando; por eso, la Reivindicación 1 claramente indica que es la forma polimórfica A. Ahora bien, ¿Cuáles son los métodos para la determinación de polimorfos? La respuesta es que hay muchos métodos, y entre ellos están el punto de fusión, los métodos de análisis térmico (análisis térmico diferencial DTA, calorimetría diferencial de barrido DSC, análisis termogravimétrico TG), los métodos de difracción de Rayos X, los métodos espectroscópicos (IR, RMN con ^{13}C al estado sólido y de solución, espectroscopia Raman) y las técnicas de microscopía (microscopía electrónica de barrido, termomicroscopía). En el presente caso, los elementos a través de los cuales el inventor ha elegido describir la forma polimórfica A son el patrón de difracción de rayos X, el hábito cristalino, la temperatura de fusión, la temperatura de volatilización y la higroscopicidad. Claramente, la presente invención reclama una forma cristalina de un compuesto químico y las propiedades intrínsecas a las que se refiere el Examinador no son el objeto de la presente invención, sino simplemente las herramientas usadas para definirla. En resumen, una persona medianamente versada en el arte entendería clara y perfectamente a qué compuesto se refiere la invención, sabría que se describe una forma cristalina, sabría cuál es la forma cristalina específica reclamada basándose en las características descritas (el patrón de difracción de rayos X, el hábito cristalino, la temperatura de fusión, la temperatura de volatilización y la higroscopicidad) y sabría que el objeto de la presente invención no es patentar características inherentes de una forma cristalina sino la forma cristalina misma. (1)

Quiero también señalar que la aplicabilidad de los métodos que permiten establecer las "propiedades inherentes" que definen un cristal, es posterior al cristal y no previa a él. Tales métodos sólo pueden ser aplicados a un cristal que existe; es decir, el análisis térmico diferencial, la calorimetría diferencial de barrido, la difracción de Rayos X, los métodos espectroscópicos, las técnicas de microscopía, etc., son inútiles sin un cristal que haya sido previa y exitosamente obtenido a través actividad investigativa y experimental. Es muy claro que estas técnicas no pueden predecir el cristal y sólo pueden ayudar a determinar sus características una vez obtenido.

Finalmente, considero que dentro de las objeciones que hace el Examinador a la claridad de la presente invención, hay algunas que están más relacionadas con el nivel inventivo que con la claridad misma. Esto es aun más evidente si se observa la argumentación posterior que hace el Examinador en contra del nivel inventivo de la presente solicitud, donde anota: "...dado que no existe una actividad verdaderamente inventiva desarrollada entorno al develamiento de un nuevo estado cristalino de la molécula (...) como se mencionó en el aparte *Claridad de la solicitud*...". Por tanto, discutiré estos aspectos más adelante en este oficio, en el marco de mi defensa al nivel inventivo de la presente solicitud.

2. a- El Examinador objeta la Reivindicación 7, ya que reclama un procedimiento para tratar los estados eméticos, basado en la actividad farmacológica del polimorfo A de formula I, lo cual se encuentra contemplada dentro de las excepciones a la patentabilidad, motivo por el cual no se tendrá en cuenta para los efectos del examen definitivo.

b- Para atender al comentario del Examinador, me permito **DESISTIR** de la Reivindicación 7. En consecuencia, me permito anexar un Capítulo Reivindicatorio Modificado y el recibo de pago por concepto de la modificación de la solicitud en trámite.

3. El Examinador cita los documentos WO9221677 (D1) y EP0715855 (D2) como arte previo que afecta el nivel inventivo de las Reivindicaciones 1 a 10 de la presente invención. Respecto a D1, el Examinador afirma que este documento señala compuestos de formula I denominados derivados de Quinuclidina, dentro de los cuales se encuentra el compuesto (2S,3S)-N-(5-tert-butil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-amina y sus sales farmacéuticamente aceptables. Respecto a D2, el Examinador señala que éste enseña compuestos antagonistas del receptor NK-1 y 5HT₃ para el tratamiento de la emesis, tales como (2S,3S)-N-(5-tert-butil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina.

4. a- Específicamente respecto a la falta de nivel inventivo de la naturaleza polimórfica del compuesto, el Examinador señala:

(i) "No obstante se reivindica un nuevo estado cristalino o polimorfo A de Maropitant, el polimorfo en mención es producto de un estudio de recristalización que se efectúa sobre la molécula y se basa en la capacidad intrínseca del compuesto para cristalizar en una estructura determinada, que se define en términos de su patrón de Difracción de Rayos X.

137 6 131

Es claro entonces que se pretende protección para un estado cristalino de la molécula Maropitant – derivado de la naturaleza del estado sólido de la misma – y de la cual se tienen amplio conocimiento de acuerdo con la materia técnica que los documentos D1 y D2 ya enseñaban al momento de presentación de la solicitud en estudio. En este sentido, dado que no existe una actividad verdaderamente inventiva desarrollada entorno al develamiento de un nuevo estado cristalino de la molécula y que como se mencionó en el aparte *Claridad de la solicitud*, el estado cristalino corresponde a una propiedad inherente a los compuestos, derivada de la naturaleza de los mismos, es claro que tal y como se presenta la solicitud no es susceptible de patentamiento, a la luz de los criterios de evaluación establecidos por esta Dependencia para los estados polimórficos de una molécula.

Bajo este respecto, es importante enfatizar que, aunque se trate de trabajo investigativo, el develamiento de una nueva estructura cristalina, a partir de un compuesto ampliamente conocido en el estado de la técnica, no implica que alrededor de un proceso de cristalización como el reivindicado en la cláusula 8 se halla desplegado tal actividad inventiva que amerite la protección por patente de invención de un nuevo cristal de la molécula de Maropitant, puesto que en primer lugar el compuesto ya existía en el estado de la técnica y en segundo lugar se trata del develamiento de una estructura cristalina que es producto de una propiedad intrínseca del estado sólido de la molécula, por tanto el investigador no interviene en calidad de creador y responsable del diseño arquitectónico del cristal, por cuanto se trata de una aptitud propia del sólido el hecho de presentar un determinado hábito cristalino. Ahora bien, como se trata de evaluar la obviedad derivada de la obtención de un cristal o polimorfo es claro que el proceso de cristalización a través del cual se obtiene el compuesto, es ampliamente conocido y utilizado es síntesis orgánica, ya que se trata de ensayos sistemáticos de solubilidad que permiten, mediante el aprovechamiento de las diferencias de solubilidad en los diferentes sistemas de solventes ó co-solventes, el develamiento de un nuevo cristal, no obstante, el hecho de encontrar un nuevo polimorfo de una molécula no se produce por el despliegue de la actividad creadora del investigador alrededor del diseño arquitectónico de la estructura del cristal, por el contrario, se trata de una propiedad del estado sólido de ciertas moléculas que les permite cristalizar en formas o hábitos definidos única y exclusivamente por la naturaleza de su estructura sólida

Así las cosas, resulta obvia la aplicación y desarrollo del trabajo experimental que envuelve el uso de diversas técnicas para la obtención de un nuevo cristal y más aún, se deriva de las propiedades intrínsecas de las molécula el hecho de alcanzar un resultado positivo relativo a la obtención de un determinado hábito cristalino ya que no depende de la capacidad inventiva del investigador, por el contrario estriba en la naturaleza del sólido.

138 7 132

De esta manera, cuando el interesado aduce *"el que pueda ser obvio llevar a cabo trabajo experimental para determinar si hay formas polimórficas, no hace el resultado positivo obtenido (es decir la invención) obvio o evidente, si así fuera, el trabajo experimental sería innecesario,* es claro que supone que el resultado obtenido es producto de la capacidad creadora e inventiva del investigador, cuando por el contrario el develamiento de un nuevo cristal, es producto de la naturaleza del sólido y no de la aplicación de los conocimientos del investigador para diseñar un nuevo cristal, ya que no depende de la capacidad creadora de la persona versada en la materia sino de las propiedades intrínsecas de la molécula. De esta manera, si el resultado a obtener depende de propiedades inherentes del estado sólido, es evidente que se apliquen técnicas reconocidas con el ánimo de probar si la molécula puede, o no cristalizar en un determinado hábito cristalino, así pues se concluye que:

- a) La aplicación de la técnica de cristalización para la obtención del polimorfo se deriva de manera evidente de los conocimientos comprendidos por el estado del arte.
- b) La obtención del cristal no depende de la capacidad creadora del investigador, por cuanto depende de la naturaleza del estado sólido de las moléculas.
- c) El develamiento del nuevo cristal resulta evidente por cuanto existe el suficiente conocimiento, alrededor de la naturaleza del estado sólido de la molécula Maropitant y de la utilización y aplicación de las diferentes técnicas de cristalografía para predecir el comportamiento polimórfico de la molécula; así las cosas el develamiento de la estructura cristalina es producto de la aplicación de conocimientos conocidos, para obtener resultados advertidos con técnicas como DSC, DTA Y TG, por consiguiente no puede afirmarse que envuelve la capacidad de inventar y diseñar la arquitectura cristalina de un investigador ya que la misma es producto de las propiedades intrínsecas del estado sólido de la molécula.

Además del estudio de las anterioridades puede deducirse que tanto la publicación internacional D1 como el documento de patente D2 ya revelaban la existencia y reconocimiento de Maropitant desde 1992, cimentando sus propiedades biológicas, utilización y ventajas terapéuticas con respecto a otros antagonistas de la sustancia P. Es por ello que no es posible reconocer un verdadero salto cualitativo con respecto a la regla técnica cuando se evalúa la obtención por recristalización de una nueva estructura cristalina, que es producto de un ordenamiento específico del estado sólido y se deriva de la naturaleza de las moléculas de Maropitant."

(ii) “De otro lado y como ya se mencionó, mediante la aplicación de diversas técnicas analíticas (...), es posible apreciar diversos cambios de estado cristalino sobre una molécula por efecto de la temperatura, en este sentido, una persona medianamente versada en la materia técnica podría predecir si una sustancia presenta o no polimorfismo observando los cambios en la simetría de los ejes del cristal por acción de la temperatura. Adicionalmente, mediante la aplicación de diversas técnicas experimentales que permiten detectar el polimorfismo en una molécula, como la determinación del punto de fusión, la difracción de rayos X, los métodos espectroscópicos como IR, RMN ¹³C, espectroscopia Raman y técnicas microscópicas como microscopia electrónica de barrido y termomicroscopía es posible definir concomitantemente con las técnicas de análisis térmico (DSC, DTA y TG) las propiedades cristalinas de un polimorfo realizando ensayos sistemáticos a las moléculas obtenidas mediante un proceso de recrystalización. En este sentido, esta Dependencia se interroga nuevamente acerca de la verdadera actividad inventiva que envuelve la obtención de un polimorfo, más si se tienen en cuenta que no es posible inducir un determinado ordenamiento cristalino por libre albedrío o propósito de un investigador y que existen diversas técnicas analíticas que permiten inferir el comportamiento polimorfo de una molécula.”

De esta manera y contrario a lo que aduce el interesado (...), si existen formas de discernir *a priori* si un compuesto presenta comportamiento polimórfico mediante la aplicación de técnicas como DSC, DTA Y TG, otra cosa es discernir cuál es el hábito cristalino de las formas polimórficas, hecho que se determina mediante la combinación de diferentes técnicas experimentales. Obviamente la única forma de señalar sus propiedades fisicoquímicas y su actividad biológica es mediante trabajo investigativo sobre reactivo biológico como bien lo argumenta el interesado, no obstante, por tratarse de la misma estructura química, los estudios posteriores acerca de la biodisponibilidad y comportamiento farmacocinética de las moléculas con conducta polimórfica, hecho que corresponde a ensayos obligatorios de fase clínica I, II y III, y que hacen parte de los estudios de base para poder comercializar una molécula que cumpla con los estándares de seguridad y eficacia exigidos por los organismos que avalan su comercialización como medicamentos y como bien se argumentó no cumplen con uno de los requisitos básicos de patentabilidad, como lo es la altura inventiva, por tratarse de una molécula ampliamente conocida en el estado del arte, sobre la cuál se realizan estudios ulteriores acerca de su comportamiento polimórfico, derivado de la naturaleza de su estado sólido.”

(iii) “Esta Dependencia tienen claridad acerca de los fuertes efectos que sobre los diferentes parámetros fisicoquímicos ejerce el polimorfismo, caso particular de la solubilidad, el volumen molar, la capacidad calorífica, la conductividad, la densidad, la viscosidad, la tensión superficial, difusibilidad, dureza del cristal,

140 A 34

forma del cristal, color y velocidad de disolución, entre otras. En algunos casos, parámetros específicos como solubilidad y velocidad de disolución, presentan un fuerte efecto sobre el comportamiento farmacocinético y fármacotécnico de las moléculas, no obstante, dado que el polimorfismo es una propiedad inherente a la naturaleza del estado sólido de las moléculas y que se define en términos de la estructura cristalina del compuesto, una vez se ha alcanzado la disolución de las moléculas, el efecto ejercido por los parámetros en mención sobre la actividad farmacológica de los compuestos es nulo. Así pues, aunque se argumente el efecto marcado de una propiedad intrínseca de la materia sobre el comportamiento farmacocinético de la molécula de maropitant, molécula ampliamente reconocida en el estado del arte, dichos estudios hacen parte de los ensayos obligatorios de la fase clínica que permiten determinar el efecto de dicho comportamiento sobre la seguridad y eficacia del medicamento y no cumplen con los requisitos mínimos para que se conceda el derecho de exclusividad sobre la misma."

b- Una vez más, respetuosamente, me permito manifestar mi desacuerdo con los argumentos del Examinador. En primer lugar, quiero señalar que si existen métodos computacionales que generan un grupo de estructuras cristalinas **factibles**, es precisamente porque de las muchas formas cristalinas posibles en la naturaleza, solo algunas de ellas pueden obtenerse a partir de un compuesto determinado y sería virtualmente imposible "adivinar" qué formas polimórficas se obtendrían exitosamente en el laboratorio. Sin embargo, el hecho que el programa genere una lista de posibles estructuras cristalinas no quiere decir que todas ellas en verdad puedan ser obtenidas, como tampoco indica que haya algunas otras que aunque no fueron reveladas por el programa, sí puedan obtenerse en el laboratorio. En otras palabras, el programa computacional sólo hace una aproximación "gruesa" y proporciona el punto de partida para el trabajo experimental. Cuando el Examinador anota: *"esta Dependencia se había referido al hecho de que una estructura polimórfica no puede predecirse o programarse por propósito particular de un investigador"*, es claro que reconoce el nivel inventivo de la presente invención puesto que afirma que la estructura polimórfica no se puede predecir, es decir, no puede ser anunciada con antelación.

} interpretado equivocadamente el contexto.

Aunque concuerdo con el Examinador cuando este afirma que una estructura polimórfica no se puede programar a voluntad, ya que tal estructura obedece a características intrínsecas del compuesto, reitero que el hecho que las propiedades sean inherentes a un compuesto determinado no significa en lo absoluto que los valores que definen dichas propiedades sean por tanto obvios y evidentes.

144
10-135

Cuando el Examinador afirma que las enseñanzas de la presente solicitud carecen de “una actividad verdaderamente inventiva, dado que corresponden a propiedades intrínsecas de la molécula, no inducibles por propósito particular de un investigador” es claro que confunde el objeto de la presente invención. Quiero ser enfático en el hecho que la presente solicitud no pretende reclamar “propiedades intrínsecas” de molécula alguna, sino una forma cristalina del citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina, forma cristalina que se describe (para delimitarla y poder reproducirla), a través de “propiedades inherentes” tales como el patrón de difracción de rayos X, el hábito cristalino, la temperatura de fusión, la temperatura de volatilización y la higroscopicidad.

Como el mismo Despacho lo anota, las distintas estructuras cristalinas ejercen fuertes efectos sobre parámetros fisicoquímicos como solubilidad, volumen molar, capacidad calorífica, conductividad, densidad, viscosidad, tensión superficial, difusibilidad, dureza del cristal, forma del cristal, color del cristal y velocidad de disolución, entre otros. En otras palabras, todas estas propiedades están determinadas y varían en virtud de la naturaleza del estado cristalino y por tanto no es consecuente que el Examinador anote luego que “...no obstante, por tratarse de la misma estructura química, los estudios posteriores acerca de la biodisponibilidad y comportamiento farmacocinético (...) no cumplen con uno de los requisitos básicos de patentabilidad, como lo es la altura inventiva (...)”. Muy claramente, si algo no es obvio ni puede derivarse evidentemente del arte, tiene nivel inventivo. Por tanto, ¿cómo es posible afirmar que las distintas estructuras cristalinas ejercen fuertes efectos sobre parámetros fisicoquímicos, pero decir al mismo tiempo que por corresponder a la misma estructura química no tienen altura inventiva? Claramente, las variaciones en los parámetros fisicoquímicos tienen repercusiones en la biodisponibilidad y la estabilidad, y es más claro aun que, tales repercusiones no son predecibles. No puede decirse que un polimorfo carece de nivel inventivo puesto que (i) no es posible predecir si una forma cristalina específica existe para un compuesto determinado; (ii) no es posible saber, a priori, si una forma cristalina específica existe hasta que no se haga el trabajo experimental que conduzca a la obtención de dicho cristal; (iii) no es posible predecir el acercamiento experimental para obtener un cristal de manera eficiente ya que su producción depende de múltiples factores como son la temperatura, la agitación, la velocidad de enfriamiento, la naturaleza del disolvente, la cantidad de disolvente, la pureza del disolvente, etc.; (iv) si el cristal llega a producirse eficientemente, no es posible predecir sus parámetros fisicoquímicos, como tampoco es posible predecir cual será la efectividad farmacológica y cual será el comportamiento del polimorfo en las diferentes formulaciones (por ejemplo en la compactación de los polvos).

Tales prop se derivan de un compuesto inicial/revelado en el estado del arte y las prop se derivan y son inherentes a la naturaleza de la molécula.

142 4136

En resumen, no era posible predecir si se formaría la forma polimorfica A objeto de la presente invención, y mucho menos cuál sería su estructura cristalina y/o sus propiedades en el supuesto incierto de que llegara a formarse.

c- Adicionalmente, es importante recordar que Manual Andino de Patentes establece que un compuesto tiene nivel inventivo cuando (i) el compuesto tiene estructura inesperada, o (ii) cuando el compuesto exhibe un uso o un efecto sorprendente. En este caso, en el estado de la técnica sólo se conocía el compuesto en una forma cristalina diferente a la presentada en la presente invención, y ya he demostrado que una persona medianamente versada en el arte no hubiera podido derivar de manera evidente el polimorfo objeto de la presente invención. A mi juicio, esto constituye una fuerte evidencia de que se está frente a una “estructura inesperada”, **FÍSICA** con lo cual cumpliría el requisito de patentabilidad de nivel inventivo. Quiero ser muy enfático en el hecho que cuando se habla de “estructura inesperada” me refiero única y exclusivamente a la nueva forma cristalina descrita en la presente invención. En otras palabras, **no se está diciendo** que el polimorfismo fuera inesperado para el citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina; **se está diciendo** que no había forma posible de predecir que existía una forma polimorfa A cristalina del citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2,2,2] octan-3-amina con un patron de rayos X,

pero el resultado q' en p'dto de una cristalinidad no se induce a petición de un diseño programado de su estruct. físico xq' el diseño en sí dado x la naturaleza de la molé.

No. Pico	1	2	3	4	5	6	7
espacios d	13,28	7,70	7,75	6,34	5,33	5,06	4,40

y con las características de volatilización, fusión e higroscopicidad reveladas por la presente invención.

d- Quiero también hacer referencia al significado *sui generis* que el Examinador parece darle a la expresión “*a priori*” cuando afirma: “De esta manera y contrario a lo que aduce el interesado (...), si existen formas de discernir *a priori* si un compuesto presenta comportamiento polimórfico mediante la aplicación de técnicas como DSC, DTA Y TG (...)”. A mi juicio, “discernir *a priori*” significa que en el momento de hacer una pregunta o plantear un problema, la respuesta o la solución puede anticiparse; es decir, que no es necesario hacer trabajo experimental para llegar a esa respuesta. No es coherente decir que la solución puede formularse “*a priori*”, pero que hay que llegar a ella experimentalmente. Si para aportar una solución hay que hacer algo más que acudir al conocimiento previo, ya no es “*a priori*”.

143 12/37

Refiriéndome a este mismo párrafo citado arriba, quiero insistir en el hecho que muy al contrario de lo que dice el Examinador, técnicas como DSC, DTA y TG no son usadas para predecir si un compuesto presenta una forma cristalina polimorfica específica, sino para hacer la identificación de posibles estados relevantes del sistema, es decir, del compuesto en estudio.

NO en
aire.

DSC, DTA y TG se agrupan bajo la denominación de "Análisis Térmico", el cual sigue una propiedad de la muestra, en función del tiempo o de la temperatura cuando dicha muestra es sometida a un programa de temperatura controlado. El programa de temperatura puede ser calentar o enfriar a una determinada velocidad, o mantener la temperatura constante, o una combinación de ambas. Por ejemplo, en un experimento de calorimetría diferencial de barrido (DSC) se registra de forma continua la capacidad calorífica aparente de una disolución de cualquier macromolécula en función de la temperatura, obteniéndose lo que comúnmente se denomina termograma. Éste, generalmente está caracterizado por un pico de absorción de calor correspondiente a un proceso o transición. La información fundamental que proporciona la CDB es la capacidad calorífica relativa de un sistema en función de la temperatura y el procesamiento subsiguiente de esta magnitud nos puede proporcionar una caracterización termodinámica completa del compuesto investigado.

Por su parte, el Análisis Térmico Diferencial (DTA) es una técnica en la que se mide la diferencia de temperatura entre la muestra y un material de referencia (térmica, física y químicamente inerte) en función del tiempo o de la temperatura cuando dicha muestra se somete a un programa de temperatura en una atmósfera controlada. En principio, se trata de una técnica cualitativa que indica la temperatura a la cual tiene lugar el cambio energético en estudio y si el proceso es endotérmico o exotérmico. Sin embargo, con un adecuado calibrado es posible convertirla en semicuantitativa y obtener información del calor involucrado en el proceso.

Finalmente, la Termogravimetría (TG) está basada en la medida de la variación de la masa de una muestra cuando dicha muestra se somete a un programa de temperatura en una atmósfera controlada. Esta variación de masa puede ser una pérdida de masa o una ganancia de masa.

Muy claramente, la aplicación de estas técnicas, individualmente o en combinación, no le permitiría a una persona medianamente versada en el arte establecer, *a priori*, la existencia de una forma polimorfa A cristalina del citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2,2,2] octan-3-amina que exhibiría un patrón de rayos X, como el que fue definido en la Reivindicación 1.

Si los cambios o diferencias de T en los termogramas señalan en q' T° es posible tener comportamientos cristalinos

144
B38

e- Respetuosamente, quiero señalar al Examinador que no se le puede restar mérito al todo el trabajo realizado por el inventor para llegar a una forma cristalina que era totalmente desconocida hasta entonces, simplemente esgrimiendo el argumento que si tal forma cristalina no fuera inherente a la molécula, el inventor nunca hubiera podido "fabricarla" a voluntad. Si se aplica esa lógica, sería entonces posible pensar que muchas invenciones pasadas, presentes y futuras no tienen nivel inventivo porque el concepto inventivo yace en la naturaleza de la materia reivindicada y tal naturaleza simplemente "esperaba" a que se dieran las condiciones para manifestarse. Muy claramente, la forma polimorfa A cristalina del citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-amina no se presentan de manera espontánea en la naturaleza (es una sustancia de origen sintético) y por tanto esta forma cristalina no proviene simplemente de la naturaleza inherente del compuesto, sino de la intervención del inventor.

En mi opinión, el Examinador pone al inventor en un callejón sin salida puesto que si la forma cristalina era predecible, no tiene altura inventiva. Pero al contrario, si la forma cristalina no era predecible, entonces tampoco tiene altura inventiva porque el cristal es inherente a la naturaleza del compuesto.

el comportamiento cristalino es posible de inferir lo q' no es predecible en la estructura física q' toman las moléculas q' se someten a una recristalización

f- Quiero también señalar lo que el "Manual Andino de patentes establece acerca del nivel inventivo:

pero aunq' no sea predecible y resulta de un estudio de cristalización

"Para juzgar si la invención definida por las reivindicaciones realmente se deriva de manera evidente del estado de la técnica, hay que determinar si carece de nivel inventivo cuando se consideran las diferencias entre ésta y el estado de la técnica más cercano. El examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado de la técnica" (Capítulo III. 10.1).

por lo tanto es una variable q' está bajo control del investigador

"Para determinar si el objeto de la reivindicación resulta obvio o se deriva de manera evidente del estado de la técnica (...) La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es). Se debe tener en cuenta que la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención. Por lo tanto el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención". (Capítulo III. 10.2.1).

no existe actividad inventiva frente a la estructura del cristal x q' no está bajo control del investigador. Existiría bajo el procedimiento de búsqueda si usara técnicas nuevas e inventivas frente a las conocidas en el arte pero no frente al pto de la aplicación de la técnica.

Del mismo modo, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha establecido lo siguiente, con relación a nivel inventivo:

“Surge por consiguiente un requisito adicional al de la novedad: el nivel inventivo, del cual se desprende que la invención, además de no ser obvia para un experto medio, debe ser siempre el resultado de una actividad creativa del hombre, sin que ello signifique que para alcanzar la regla técnica propuesta, no se puedan utilizar procedimientos o métodos comunes o ya conocidos en el área técnica correspondiente. Específicamente en el área de los inventos químicos y biotecnológicos, sucede con frecuencia que **aplicando procedimientos conocidos pueden obtenerse resultados inesperados** para una persona normalmente versada en la materia. Por ello, el juicio del nivel inventivo no puede ser elaborado con criterios generales, sino que dependerá de las especiales circunstancias de cada caso.”¹ (Negrilla propia).

Con base en lo anterior, quiero respetuosamente señalar que no es posible afirmar que el uso de herramientas conocidas y disponibles para el desarrollo de productos inventivos, afecte el resultado mismo de la invención. Aunque los métodos de cristalización para intentar esclarecer si existe polimorfismos y los métodos para analizar dichos cristales (en el hipotético caso que el proceso de cristalización sea exitoso y se obtengan cristales) son una herramienta bien conocida en el arte químico, el hecho que tales técnicas sean comunes y conocidas, no hace el resultado cierto *a priori*. Efectivamente, las técnicas no pueden ^{si} predecir si existen polimorfismos, y si estos existen, las técnicas no pueden predecir sus propiedades fisicoquímicas y su actividad biológica, ya que es conocido en el arte que pequeños cambios en la estructura química, o en la configuración cristalina, pueden afectar significativamente las características fisicoquímicas y biológicas de un compuesto. Considerando lo anterior, el carácter no obvio y no evidente de un polimorfo en particular yace en el hecho de que es imposible para una persona medianamente versada en el arte, determinar, *a priori*, la existencia de tal polimorfo específico para un compuesto dado.

En conclusión, insisto en mi argumento de que el hecho que pueda ser obvio llevar a cabo trabajo experimental para determinar si hay formas polimórficas, no hace el resultado positivo obtenido (es decir la invención), obvio o evidente; si así fuera, el trabajo experimental sería innecesario. El que sea obvio tratar, no necesariamente hace obvia la invención.

¹ Proceso 105-IP-2000.

146

140

g- Específicamente, en relación a los documentos D1 y D2, quiero señalar que ninguno de ellos revela o siquiera sugiere sales **cristalinas** de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina. Todo lo que revelan estas anterioridades es el compuesto *per se* (como base libre) y la posibilidad de que dicho compuesto pueda formar alguna forma de sal. No hay en D1 o D2, enseñanza alguna que llevara a una persona medianamente versada en el arte a preparar una sal no higroscópica y estable de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina. Aun más, si una persona medianamente versada en el arte hubiera deseado preparar una sal estable y no higroscópica de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina, estos documentos tampoco le hubiesen permitido llegar a la presente invención, ya que no mencionan o siquiera sugieren si pueden ser preparadas sales cristalinas de este compuesto, o cuáles formas salinas (acetato, butilato, carbamato, citrato, clorhidrato, fosfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, nitrato propionato, oxalato, salicilato, succinato, sulfato, tiocianato, tartrato, lactato, glicolato, etc.) pueden ser escogidas para preparar dicha sal.

Una evidencia muy clara del carácter no obvio de la presente invención, es el hecho que la sal metanosulfonato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina, fue la primera sal ensayada por los inventores de la presente invención. Sin embargo, dicha sal resultó ser higroscópica y se licuaba cuando era almacenada a 70°C y bajo condiciones de humedad relativas del 90%. Esta sal metanosulfonato resultó inestable y alcanzó un nivel de descomposición del 3% tras 8 semanas de almacenamiento a 50°C. Ante la imposibilidad de usar la sal metanosulfonato, los inventores emprendieron una búsqueda de la sal adecuada, y encontraron que la sal benzoato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina no era higroscópica. Infortunadamente, dicha sal sólo era químicamente estable a 5°C, lo cual complica y encarece significativamente el almacenamiento del compuesto. Finalmente, los inventores encontraron que la sal citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina no era higroscópica y permanecía estable durante tres semanas a 70°C y bajo una humedad relativa de 75%, manteniéndose la formación de impurezas por debajo del 0.1%. Estos resultados fueron notablemente superiores a los obtenidos con cualquier otra de las formas salinas ensayadas y específicamente sobre las sales metanosulfonato y benzoato. Quiero insistir en el hecho que toda esta evidencia es un muy fuerte argumento a favor del nivel inventivo de la presente invención, ya que se evaluaron más de 40 especies iónicas y todas, excepto el citrato monohidrato, exhibieron propiedades que hicieron imposible su comercialización.

147-
141

Si la presente invención fuera obvia como afirma el Examinador, no hubiera sido necesario llevar a cabo experimentación para establecer cuál forma salina era la más adecuada. Si la presente invención pudiera derivarse evidentemente del arte previo, una persona medianamente versada en el arte hubiera podido elegir cualquier forma salina (incluyendo el metanosulfonato y el benzoato) para producir una sal estable y no higroscópica de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina. Mas aun, siguiendo las indicaciones del documento D1, una persona versada en el arte hubiera escogido la sal metanosulfonato, pues aunque dicho documento se refiere de forma general a "sales farmacéuticamente aceptables", en los 5 ejemplos que ilustra menciona específicamente la sal metanosulfonato.

Es muy claro que fue necesario llevar a cabo experimentación, superar obstáculos y descartar formas salinas que el arte previo ensañaba como elegibles, para llegar a la forma cristalina revelada por la presente invención. Todo esto claramente indica que la presente invención no es obvia y no es evidentemente derivada del arte.

5. a- Específicamente respecto a la falta de nivel inventivo del procedimiento para la obtención del polimorfo, el Examinador señala:

"En cuanto a las reivindicaciones que hacen alusión al proceso de obtención de la molécula, cláusulas 8, 9 y 10, es claro que su fundamentación técnica se deriva de los conocimientos que un técnico de nivel medio puede adquirir cuando estudia los procesos de síntesis orgánica, dentro de los cuales las operaciones de recristalización constituyen una herramienta de gran utilidad para obtener moléculas de alta pureza y con mayores rendimientos. Como bien se establece en la "Farmacotécnica Teórica y Práctica" del Doctor José Herman (...) para obtener cristales es posible recurrir a la sobresaturación de una solución mediante las siguientes modalidades:

- a) eliminación de solvente (concentración de la solución de evaporación)
- b) disminución de la temperatura (enfriamiento)
- c) agregado de un tercer componente que modifique las relaciones originales de solubilidad y provoque la separación del soluto a cristalizar (agregado de alcohol a soluciones acuosas de sales inorgánicas)

Así las cosas, cuando se evalúa la afectación ejercida por los conocimientos de conjunto que un técnico de nivel medio versado en la materia puede aplicar, para la obtención de sustancias con comportamiento polimórfico y al tenor del capítulo reivindicatorio allegado a esta Dependencia, es claro que el proceso reclamado a

148
142

lo largo de las cláusulas 8, 9 y 10 resulta de la adición de un tercer componente a la solución, que es capaz de modificar las relaciones de solubilidad, caso particular de isopropil éter cuando se adiciona a la disolución de la base de maropitant en acetona/ácido cítrico. De otro lado, se aplica también el efecto de la temperatura sobre la solubilidad del sólido, con el ánimo de conseguir la formación de los núcleos o centros de cristalización junto con el crecimiento de los mismos. Esta técnica, como se observa, se deriva de manera evidente del estado del arte y es producto de la aplicación de conocimientos comúnmente utilizados en síntesis orgánica para la eliminación de impurezas o en los procesos de obtención de sustancias con comportamiento polimórfico, así las cosas, no puede atribuirse altura inventiva a un procedimiento ejecutado constantemente en la práctica experimental, por cuanto forma parte del conocimiento de conjunto con el que cuanta un investigador para obtener diferentes hábitos cristalinos de una molécula, cuando se tiene indicios de su comportamiento polimórfico.

b- Respetuosamente, quiero manifestar mi desacuerdo con los argumentos del Examinador. En primer lugar, atendiendo a la definición que el libro Remington Farmacia hace de polimorfismo:

“... aplicado a cristales, el término se refiere a las diferentes estructuras cristalinas que puede tener el mismo compuesto químico. Usualmente, estas diferentes formas también tienen diferentes patrones de difracción de rayos-X, puntos de fusión, espectros infrarrojos, y lo más importante desde el punto de vista farmacéutico, diferentes solubilidades. Particularmente, en muchos casos en los que la disolución gastrointestinal es el factor limitante de la absorción, diferentes solubilidades pueden tener un gran efecto, **ya sea bueno o malo**. (...) Parece que todos los materiales orgánicos existen en varias formas polimorfitas y que **el número de formas encontrada depende del esfuerzo que se haya hecho en la búsqueda**.”² (Mi traducción. Negrilla propia).

Con base en lo anterior, queda claro que:

- (i) Los diferentes polimorfos tienen diferentes propiedades, con base en las cuales se puede describir y definir cada una de dichas formas cristalinas.

² “... As applied to crystals, it refers to the different crystal structures the same chemical compound may have. The various forms also usually have different X-ray diffraction patterns, melting points, infrared spectra, and, most importantly from a pharmaceutical standpoint, different solubilities. Particularly, in many cases in which dissolution in the gastrointestinal tract is the rate-limiting factor in absorption, differing solubilities may have a great effect, either good or bad. (...) It appears that all organic materials exist in several polymorphic forms with the number of forms found depending on the effort spent searching.” Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Edited by Gennaro A.R. 20th Edition. 2000. Pages: 181-182

149
X 143

- (ii) El efecto farmacológico que tendrá cada polimorfo no es predecible (puede ser “bueno o malo”) y por tanto la única forma de conocer el comportamiento de una nueva forma cristalina es efectivamente obtenerla y ensayarla. No se puede saber *a priori* cuales serán las propiedades fisicoquímicas y farmacológicas de un nuevo polimorfo.
- (iii) No hay forma de saber, *a priori*, si determinado compuesto existe en determinada forma cristalina. El número de formas cristalinas encontradas para un compuesto dado, depende del esfuerzo experimental que se lleve a cabo en la búsqueda y obtención de tales formas. Sin embargo, intentar obtener una forma cristalina determinada, no es en absoluto garantía de que efectivamente el compuesto de interés formará tal forma de cristal.

Se puede concluir entonces que no hay forma de saber, *a priori*, (i) cuántas formas cristalinas existen de un compuesto determinado, (ii) si un compuesto determinado existe en una determinada forma cristalina, (iii) cuáles son las condiciones experimentales que deben ajustarse para obtener un cristal específico, (iv) si el compuesto de interés cristalizará en la forma deseada o en una nueva forma, o (v) si una vez obtenido el cristal, éste exhibirá las propiedades fisicoquímicas y farmacológicas deseadas.

6- a- Adicionalmente, y a la luz de toda la argumentación anterior, quiero insistir en que ese mismo Despacho se pronunció a favor de la patentabilidad de formas polimórficas de un compuesto, en respuesta a una Acción de Nulidad y Restablecimiento del Derecho contra la resolución No 20167 de 24 de agosto de 2002, proferida por el Superintendente de Industria y Comercio (anexo A). Nuevamente, cito los siguientes apartes:

”...existe una clara motivación en las ciencias farmacéuticas para buscar nuevas formas cristalinas, que ostenten las características necesarias para mejorar los productos farmacológicos existentes. (...). Por lo tanto, conociendo todo lo anterior, se deriva la verdadera dificultad relacionada con el polimorfismo, que consiste en asegurar un método de preparación reproducible de un polimorfo específico y el prevenir su transformación espontánea a una forma indeseable, puesto que variaciones mínimas en las condiciones de preparación pueden conducir a la obtención de una forma que no es la más estable o a una que no es la necesaria o deseada. (...)

150
Sep 14

Aunque está bien definido el estudio sistemático de los factores involucrados en la transformación polimórfica, extrapolables a muchas situaciones, **puede decirse que los métodos de preparación de polimorfos no pueden ser descritos de manera general, puesto que pueden estar completamente dirigidos únicamente a la obtención de una forma definida de un compuesto particular. (...)**

Una vez determinado que un fármaco existe en más de una forma cristalina, es necesario establecer las condiciones en las que puede producirse cada una de estas formas. Cuando se demuestra la presencia de polimorfos deben planearse trabajos experimentales para reproducir la obtención del cristal y determinar además si las propiedades difieren o no, en magnitud suficiente, como para alterar el comportamiento fisicoquímico, farmacéutico o biológico. **Valga resaltar que definitivamente al depender la obtención de polimorfos de factores tan diferentes y variables, no es posible considerar ni obvio ni evidente encontrar los parámetros adecuados dentro de esta diversidad de factores para obtener un polimorfo cristalino, siempre que no existan antecedentes en el estado de la técnica que sugieran el método a seguir que conduzca de una manera altamente probable al polimorfo en cuestión, p.ej. solventes, condiciones y técnicas usuales, etc. (...)**

Es claro que, aunque algunos compuestos pueden formar polimorfos, dicho fenómeno no enseña de manera general a la persona versada en la materia cuales compuestos pueden formar estas estructuras cristalinas, entre ellas solvatos, o qué utilidad o aplicación comercial tendrían estos cristales hipotéticos, sean éstos en ocasiones obtenidos mediante las técnicas más usuales de laboratorio, por simple casualidad, o bien mediante complejos procedimientos específicos planteados racional y estratégicamente con el fin de obtener el material deseado.(...)

En relación con solicitudes de patente que traten acerca de formas cristalinas específicas de un compuesto conocido en el pasado, **queda claro que su justificación radica principalmente en la creatividad y racionalidad aplicada para la disposición de las condiciones específicas (el procedimiento) que permita la producción del compuesto cristalino que se diferencia inequívocamente del compuesto comprendido en el estado de la técnica. (...)**

Así las cosas, la forma física del compuesto poseería el nivel inventivo necesario como para acceder a un privilegio de patente, ya que para una persona versada en la materia, no resulta obvio, ni se deduce evidentemente del estado de la técnica obtener una forma física del compuesto que corresponda a un patrón de difracción de rayos X como el que se describa. (...)" (Negrillas propias).

151 145

b- Con base en todo lo anterior, queda demostrado que las objeciones del Examinador se alejan diametralmente de la práctica anterior y que en el pasado, ese Despacho ha otorgado privilegio de patente a polimorfos descritos a través de sus patrones de difracción de rayos X (entre otras propiedades).

7. De acuerdo con lo anteriormente sustentado, le solicito al Examinador que evalúe su posición y le otorgue el privilegio de patente a la presente invención que cumple con los requisitos de patentabilidad exigidos por el Despacho. En cualquier caso, si el Examinador no comparte las apreciaciones del solicitante, ruego el favor de que el Despacho emita un segundo Examen de Fondo para formular aclaraciones, efectuar limitaciones o presentar datos adicionales que sean útiles para permitir al Despacho conceder una o más de las reivindicaciones pendientes.

Atentamente,


CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos Capítulo Reivindicatorio Modificado
 Recibo de pago
 Anexo A

152 91/46

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00039195 00000005

Folios: 30

Fecha (AND): 2006-03-24 17:20:01

Trabite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 19,747
FECHA : MARZO 13 DE 2006

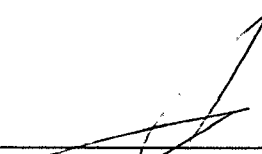
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51156202	10/03/2006	2,137,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	95,000.00
		TOTAL :	\$ 95,000.00

SON: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

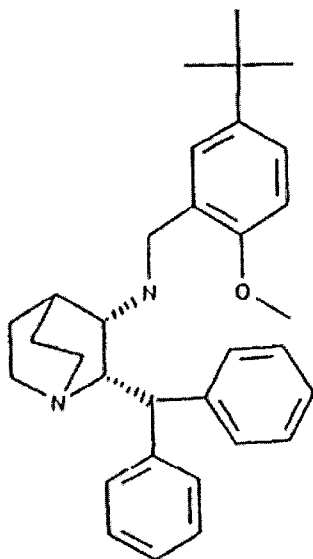
RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

153 98147

Reivindicaciones

1. Una forma cristalina del citrato monohidrato de (2S,3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina de formula:



en la que dicha forma cristalina es la forma polimorfa A estable que presenta el patrón de difracción de rayos X siguiente

N° pico	1	2	3	4	5	6	7
espacios d	13,28	7,70	7,45	6,34	5,33	5,06	4,40

2. La forma polimorfa del citrato monohidrato de acuerdo con la reivindicación 1 en la que su hábito cristalino predominante son placas.

3. La forma polimorfa del citrato de monohidrato de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el citrato monohidratado no es higroscópico.

4. La forma polimorfa del citrato de monohidrato de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la volatilización tiene lugar a 116° C.

15A 2B148

5. El polimorfo del citrato monohidrato de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la temperatura de comienzo de la fusión es de 152,7° C.

6. Una composición farmacéutica que presenta actividad antagonista del receptor NK-1 activo del SNC que comprende la forma polimorfa de acuerdo con la reivindicación 1, en una cantidad eficaz para el tratamiento de la emesis, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. Un procedimiento de producción de la forma polimorfa cristalina de la sal de citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina que comprende:

la adición de ácido cítrico a una disolución de la base libre en acetona; la disolución del sólido durante 2 horas; la filtración y agitación de la solución transparente durante la noche; la adición de isopropil éter filtrado seguido de la adición de agua filtrada; la agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente hasta el comienzo de la cristalización, granulación durante 16 horas; y la recogida de la sal blanca cristalina formada por la filtración y su secado a 45° C en vacío con purga con nitrógeno durante 24 horas.

8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación (8) en el que suspensión se lleva a cabo en condiciones ambientales durante 1,5 a 72 horas de granulación en isopropil éter, alcohol isopropílico y agua.

9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 en el que el ácido cítrico es anhidro en más del 99,5%.

44

Bogotá D.C.,

Señores
HONORABLES MAGISTRADOS
Consejo de Estado
Sala de lo Contencioso Administrativo
Sección Primera
Doctor Camilo Arciniegas Andrade

E. S. D.

Referencia Acción de nulidad consagrada en el artículo 75 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, contra la resolución n° 20167 de 24 de agosto de 2002, proferida por el Superintendente de Industria y Comercio.

Expediente No. 8254

Actor Procaps S.A. y Gynopharm S.A..

RAMON FRANCISCO CARDENAS RAMIREZ, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía n° 19214395 de Bogotá, de profesión abogado, con tarjeta profesional n°. **25.742** expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, como Profesional Especializado 3010-16 de la Oficina Asesora Jurídica de la Superintendencia de Industria y Comercio, respetuosamente manifiesto a los Honorables Magistrados que en mi calidad de apoderado de la **NACION-SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO** y conforme al poder debidamente conferido que se anexa, procedo a dar cumplimiento con el requisito establecido en el Código Contencioso Administrativo para contestar la demanda de la referencia y manifiesto lo siguiente:

A LAS PRETENSIONES

Respetuosamente solicito a los Honorables Magistrados no tener en cuenta las pretensiones y condenas solicitadas por el demandante en contra de **LA NACION- SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO** por cuanto carecen de apoyo jurídico y por consiguiente, de sustento de derecho para que prosperen.

A LOS HECHOS RELACIONADOS POR LA PARTE DEMANDANTE

AL HECHO 1: Es cierto.

AL HECHO 2: Es cierto.

AL HECHO 3: Es cierto. ✖

AL HECHO 4: Es cierto. ✖

AL HECHO 5: Es cierto que el 2 de junio de 1995 la sociedad ELI LILLY presentó ante esta Entidad una solicitud de patente. No obstante se debe tener en cuenta que, el título enunciado por el demandante no corresponde al inicialmente presentado por el titular de la patente.

AL HECHO 6: Es cierto. ✖

156 25 150
244

AL HECHO 7: Es cierto.

AL HECHO 8: Es cierto.

AL HECHO 9: No es un hecho.

AL HECHO 10: No es un hecho.

RAZONES DE LA DEFENSA

1. Patentabilidad de polimorfos de moléculas conocidas

De manera general, la materia se clasifica en tres estados: uno de éstos es el estado sólido, donde las sustancias son rígidas y tienen forma definida. En algunos sólidos denominados cristalinos, las partículas individuales que los conforman ocupan posiciones definidas en la estructura, las fuerzas de interacción entre las partículas individuales determinan la dureza y la resistencia del cristal así conformado.

Al parecer, la gran mayoría de los materiales orgánicos existen en varias formas cristalinas (polimórficas), principalmente en las sustancias de interés farmacéutico¹, por ejemplo, se forman dos polimorfos diferentes de aspirina según la solución desde la que se cristalice, sea alcohol al 95% o n-hexano.

Durante el proceso de cristalización, moléculas desorganizadas (en una solución, un sólido fundido o un gas) se posicionan regularmente en el sólido, esta organización regular es responsable de muchas propiedades únicas de los cristales, como la difracción de rayos X y el punto de fusión, entre otras. Las condiciones de cristalización afectan directamente la manera de organización de dichas partículas, por ejemplo: el mismo solvente, la saturación de la solución, temperatura y agitación o la presencia de cosolutos.

Ya hacia 1975, investigaciones de cristales dieron a conocer la configuración absoluta de diferentes compuestos que exhiben polimorfismo; no es poco común que un mismo compuesto cristalice en muchas diferentes formas, en general todo experto en la materia sabe que el número de formas caracterizadas depende directamente de la eficiencia con que se las busque²; de hecho, entre más diligente sea estudiado un sistema, mayor es el número de polimorfos encontrados.^{3,4}

Los sólidos amorfos no tienen forma cristalina y no pueden ser identificados por sus hábitos; de manera general, los polimorfos se obtienen por cristalización rápida o liofilización. Aunque los sólidos amorfos poseen propiedades farmacéuticas deseables, generalmente no son comercializados debido a su inestabilidad, puesto que tienden siempre a cristalizar en formas más estables, adicionalmente las configuraciones amorfas son químicamente más reactivas que sus contrapartes cristalinas⁵. Es por lo anterior, que existe una clara motivación en las ciencias farmacéuticas para buscar nuevas formas cristalinas, que ostenten las características necesarias para mejorar los productos farmacológicos existentes. Además, de ninguna manera puede olvidarse que en muchas ocasiones, de los estudios realizados acerca de la ocurrencia de polimorfismo en los materiales que se utilizan en la formulación de medicamentos, muchas de las características finales (como por ejemplo: sus propiedades físicas y químicas, la estabilidad termodinámica, factores de

¹ Byrn Stephen R. "Solid-state chemistry of drugs". Academic Press, 1982

² Farmacia Remington, Ed. 19, Pg 245

³ "Polymorphism in pharmaceutical solids", Edited by Brittain Harry G, Discovery Laboratories, Inc, Mildfors New Jersey, 1999

⁴ Swarbrick James, Boylan James. "Encyclopedia of pharmaceutical technology. - Thermal analysis of drugs and drug products to unit processes in pharmacy: fundamentals".

⁵ Leon Ahargel/Andrew Yu, "Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics". Prentice Hall - 4th ed.

157 26 151
245
interconversión, factores farmacotécnicos), que resultan esenciales para asegurar que una preparación medicamentosa tenga un comportamiento reproducible y seguro.^{6,7}

Por otra parte, existe también el fenómeno de solvatación, que ocurre por atrapamiento de moléculas de solvente dentro de la estructura del cristal, hecho que puede ocurrir en cantidades estequiométricas o no y que de manera general, se denomina Pseudopolimorfismo. Las técnicas usadas para obtener solvatos, son generalmente similares a los métodos que involucran solventes en la obtención de polimorfos, por ejemplo: cristalización de un solvente o mezclas de solventes o por difusión de vapor. Como modelo de lo anterior, se ha observado que el acetato de cortisona y el acetato de dexametasona pueden cristalizarse como mínimo en 10 solvatos diferentes; la diritromicina cristaliza en dos polimorfos y al menos en 9 formas solvatadas estequiométricas.

Resumiendo se tiene que, los polimorfos corresponden a diferentes formas cristalinas del mismo compuesto, se detectan principalmente por difracción de rayos X y presentan diferentes propiedades físicas y químicas (p. Ej. Puntos de fusión, velocidades de disolución y biodisponibilidad). Adicionalmente, pueden ser interconvertidos entre sus diferentes formas por transformaciones de fase (inducidos por calor o estrés mecánico) o procesos mediados por solventes, lo que da gran flexibilidad a los profesionales de la materia para elegir la forma que más se adecue a sus necesidades. Por lo tanto, conociendo todo lo anterior, se deriva la verdadera dificultad relacionada con el polimorfismo, que consiste en asegurar un método de preparación reproducible de un polimorfo específico y el prevenir su transformación espontánea a una forma indeseable, puesto que variaciones mínimas en las condiciones de preparación pueden conducir a la obtención de una forma que no es la más estable o a una que no es la necesaria o deseada.

Aunque existen varios métodos computacionales que generan un grupo de estructuras cristalinas factibles, dentro de las cuales muy probablemente se encuentra la(s) estructura(s) observada(s) experimentalmente, verdaderamente no es posible el predecir teóricamente y de manera certera la estructura de una molécula dada.

En tanto que, los polimorfos difieren entre sí muy poco en su energía libre, es frecuente que puedan existir bajo las mismas condiciones termodinámicas, por lo que no es necesario que una estructura experimental (predicha por algún sistema computarizado, por lo tanto altamente probable) sea realmente la más estable bajo las condiciones respectivas. Esto se da principalmente por el gran número de funciones energéticas mínimas locales de un cristal molecular con respecto a sus parámetros estructurales globales. Sin embargo, ya ha sido resuelto el problema de hallar el mínimo global de la estructura, con lo que se avanzó considerablemente en la predicción de cristales. Como quiera, estos métodos computacionales hasta ahora están empezando a tener en cuenta la influencia cinética y termodinámica en la formación de cristales, factores básicos para poder realizar una simulación realista del proceso de cristalización. Ahora bien, en el trabajo real (práctico de laboratorio), todos estos métodos predictivos se basan en el arduo trabajo del establecimiento de condiciones empíricas que conlleven a la conformación molecular cristalina, por lo que se concluye que tales propuestas empíricas resultan de gran valor en la obtención física de los materiales deseados, cristales específicos con propiedades mejoradas de sustancias conocidas y como aporte en el desarrollo de los métodos computacionales.

La estructura cristalina adoptada por un compuesto ejerce un profundo efecto sobre sus propiedades físicas⁸; en el campo farmacéutico, la consecuencia más importante del polimorfismo es la biodisponibilidad de las diferentes formas, particularmente aquellos que son poco solubles. Es bien

⁶ Caira Mino R. "Crystalline Polymorphism of organic compounds". Top. Curr. Chem. Vol. 198, 1998.

⁷ Haleblan John K. "Characterization of habits and crystalline modification of solids and their pharmaceutical applications". Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 64, No. 8, 1975.

⁸ La capacidad calorífica, la conductividad térmica, el volumen, la densidad, la viscosidad, la tensión superficial, la difusión, la dureza cristalina, la forma, el color el índice de refracción, la conductividad eléctrica, la características de fusión y de sublimación, el calor latente de fusión, el calor de disolución, la solubilidad, la velocidad de disolución, la entalpía de transición polimórfica, los diagramas de fase, la estabilidad, la higroscopicidad, las velocidades de reacción y la biodisponibilidad, entre otras.

158 27/12 216

conocido que la velocidad de absorción depende de la velocidad de disolución, el polimorfo más estable tiene por lo general menor solubilidad, por lo tanto, la menor velocidad de disolución. Afortunadamente, la diferencia en la biodisponibilidad de las diversas formas polimórficas de un fármaco, muchas veces no es significativa. En consecuencia se ha establecido que, cuando las diferencias de energía libre entre los polimorfos son menores de un cierto valor, no se detectan variaciones considerables en su comportamiento biofarmacéutico. Por ejemplo: el $\Delta G_{A \rightarrow B}$ del palmitato de cloramfenicol es $-3.24 \text{ KJ mol}^{-1}$ y su ΔH de transición es $-27.32 \text{ KJ mol}^{-1}$, en tanto que para el ácido mefenámico el $\Delta G_{A \rightarrow B}$ es $-1.05 \text{ KJ mol}^{-1}$ y la ΔH de transición es $-4.18 \text{ KJ mol}^{-1}$, lo que explica por qué se observan diferencias en la actividad biológica de los polimorfos del palmitato de cloramfenicol, mientras que no se detectó diferencia alguna (in vivo) entre los polimorfos de ácido mefenámico. Sin embargo, tal es la importancia de algunas formas polimórficas de varios fármacos, que dichas modificaciones cristalinas deben ser estrictamente controladas, de acuerdo con los requerimientos y ensayos de las farmacopeas.

La investigación de polimorfismo comienza de manera general normalmente con ensayos que indiquen la ocurrencia de más de una forma cristalina⁹. Una vez se ha establecido la existencia de múltiples formas, se exploran métodos prácticos de preparación¹⁰. Frecuentemente, es efectiva la recristalización del compuesto desde varios solventes o mezclas de éstos¹¹, variando el rango de polaridad, para producir muchas de las diferentes formas en cantidad suficiente como para su caracterización mediante métodos analíticos. En estos procedimientos debe prestarse cuidadosa atención a detalles como por ejemplo: la pureza del solvente, agitación, supersaturación, temperatura, entre otros.

La cristalización de un polimorfo específico, empieza por la formación de un núcleo que será el que determina la forma del subsecuente crecimiento cristalino. Teóricamente, en una solución supersaturada, se encuentran los núcleos de todos los posibles polimorfos de la sustancia, entonces la cristalización se dará por procesos competitivos; de acuerdo a lo anterior, en condiciones de supersaturación. La primera forma en cristalizar es la termodinámicamente menos estable (la más soluble), la cual subsecuentemente se disuelve y se transforma en una más estable, el ciclo continúa hasta que solamente el polimorfo termodinámicamente más estable (menos soluble) permanezca. La

⁹ Para estudiar los fenómenos de polimorfismo y solvatación de un material, es necesario conocer el método por medio del cual es posible obtener sus diferentes modificaciones cristalinas. Aunque existe una amplia variedad de métodos, el criterio más importante a tener en cuenta en la selección del que se va a emplear, es su reproducibilidad. Algunas de las técnicas más usuales para obtener los polimorfos de un material son: sublimación, cristalización a partir de un solvente simple, difusión de vapor, tratamiento térmico, cristalización a partir de un fundido, desolvatación térmica de solvatos cristalinos.

¹⁰ En el sector farmacéutico, la tarea inicial del preformulador consiste en determinar si la sustancia química evaluada existe en más de una forma cristalina, a continuación se ilustran algunos de los procedimientos generales que se utilizan para inducir la cristalización de diferentes formas:

a. Fundir una pequeña cantidad del compuesto en un portaobjetos y observar la solidificación entre polares cruzados. Si después de la congelación espontánea se produce una transformación espontánea o inducida por la siembra o el raspado, es probable que existan mínimo dos formas polimórficas del compuesto. Es esencial prevenir la nucleación de la forma estable induciendo un superenfriamiento, este puede inducirse mediante el uso de una muestra pequeña, manteniendo el fundido durante 30 segundos a aproximadamente 10°C por arriba del punto de fusión; separar en forma cuidadosa el compuesto evitando el shock físico antes de observarlo y enfriarlo con rapidez.

b. Calentar una muestra del compuesto sobre una placa caliente u observar si durante el calentamiento se produce una transformación sólido-sólido.

c. Sublimar una pequeña cantidad del compuesto e intentar inducir la transformación entre el sublimado y la muestra original, mezclando ambos compuestos en una gota de solución saturada de uno de ellos. Si ambos son polimorfos, el más estable de los dos será insoluble y crecerá a expensas de la forma metaestable más soluble. Este proceso continuará hasta que la forma metaestable sea transformada completamente en la forma estable. Si las muestras no son polimorfos, una de ellas puede disolverse pero la otra no aumentará. Si ambas formas son idénticas, no se observará ninguna modificación.

d. Mantener el exceso de compuesto en una pequeña cantidad de solvente cerca de su punto de fusión, aislar el sólido suspendido. Es importante adoptar precauciones a fin de mantener la temperatura durante este paso. Evaluar el material aislado contra una muestra original, utilizando el procedimiento descrito en c.

e. Recristalizar el compuesto de la solución mediante enfriamiento rápido y observar una fracción del material precipitado suspendido en una gota del licor madre. La gota ulteriormente puede ser sembrada con el compuesto original para evaluar la transformación de fase de la solución. Si el precipitado es un polimorfo diferente debe observarse una transformación de fase en la solución.

¹¹ Makoto Otsuka, Yoshihisa Matsuda, "Polymorphism: Pharmaceutical Aspects"

159 28 153
247

implicación práctica de lo anterior es la posibilidad teórica de aislar todos los diferentes polimorfos de un compuesto dado, a diferentes niveles de saturación de una solución, claro está, teniendo el control sobre el proceso de cristalización.

Siendo que la supersaturación es un factor definitivo en la cristalización polimórfica, igualmente el solvente puede jugar un factor determinante, que no es de naturaleza termodinámica sino cinética.

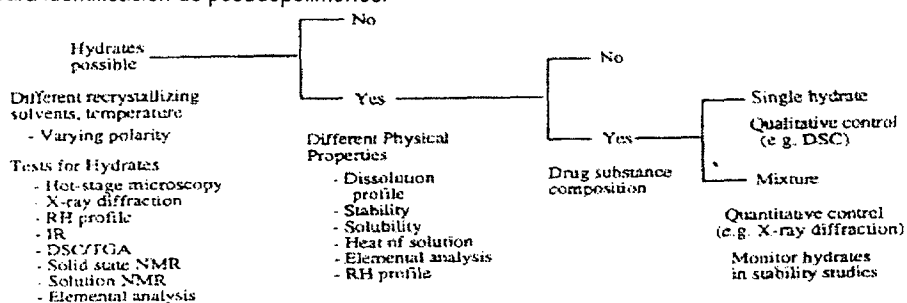
Así entonces, la cristalización puede cambiar radicalmente al variar el solvente, esto es, principalmente al ocurrir un cambio en la polaridad, lo que se da por mecanismos bien entendidos como, por ejemplo, la adsorción selectiva de diferentes moléculas de solvente en las caras específicas de cada polimorfo particular. Así, una adsorción específica puede resultar en la inhibición de la nucleación de cierto polimorfo o en el retardo de su crecimiento, permitiendo a otras formas menos favorecidas termodinámicamente el cristalizarse.

Aunque está bien definido el estudio sistemático de los factores involucrados en la transformación polimórfica, extrapolables a muchas situaciones, puede decirse que los métodos de preparación de polimorfos no pueden ser descritos de manera general, puesto que pueden estar completamente dirigidos únicamente a la obtención de una forma definida de un compuesto particular. Adicionalmente, no puede dejarse de ninguna manera de lado el importante papel de la serindipia, por ejemplo, en casos documentados donde se intentaba infructuosamente provocar la reacción de dos componentes, resultando en cambio en la precipitación de un polimorfo, o cuando la preparación de una solución de metotrexato-timidina con la finalidad de obtener un co-cristal, conllevó en cambio a la producción de cristales tetragonales de metotrexato, cuya obtención había fallado en el pasado.

Teóricamente los mismos principios se extienden hasta las formas pseudopolimórficas, como los hidratos y/o los solvatos. Así mismo, es enfática la necesidad de reconocer y caracterizar los posibles pseudopolimorfos de una sustancia, con el principal fin de mantener una estructura estable que evite problemas de transformación a otras fases naturales, por lo que es usual, por ejemplo en el desarrollo de formas farmacéuticas, el investigar si un sólido formará solvatos (hidratos) y determinar las condiciones en las que los diversos pseudopolimorfos son termodinámicamente estables.¹²

Una vez determinado que un fármaco existe en más de una forma cristalina, es necesario establecer las condiciones en las que puede producirse cada una de estas formas¹³. Cuando se demuestra la presencia de polimorfos deben planearse trabajos experimentales para reproducir la obtención del cristal y determinar además si las propiedades difieren o no, en magnitud suficiente, como para alterar el comportamiento fisicoquímico, farmacéutico o biológico. Valga resaltar que definitivamente al depender la obtención de polimorfos de factores tan diferentes y variables, no es posible considerar ni obvio ni evidente encontrar los parámetros adecuados dentro de esta diversidad de factores para obtener un polimorfo cristalino, siempre que no existan antecedentes en el estado de la

¹² Protocolo para identificación de pseudopolimorfos:



¹³ Anteriormente, la recolección de datos para resolver determinada estructura cristalográfica era demasiado laboriosa, y la solución de una sola estructura de este tipo, con frecuencia era un logro digno de una disertación doctoral. En la actualidad, gracias a la automatización de procesos computacionales, hay organizaciones de investigación que garantizan la determinación de una estructura, que contenga un número limitado de átomos, en una semana, a un costo que, en términos de costos de investigación, es relativamente bajo. Véase *Classics in Coordination Chemistry, Parte 3*; G.B. Kauffman, Ed.; Dover: New York, 1978. Véase también L. Pauling, *Crystallography in North America*; D. McLachlan, Jr. y J. P. Glusker, Eds.; American Crystallographic Association: New York, 1983; Capítulo I.

160 154 24 210

técnica, que sugiera el método a seguir que conduzca de una manera altamente probable al polimorfo en cuestión, p.ej. solventes, condiciones y técnicas usuales, etc.

Posteriormente a la obtención y recuperación de cristales, se aplican muchas técnicas analíticas para la caracterización de los polimorfos¹⁴, cada una puede ser adecuada para identificar una fase, pero existe una combinación de métodos que permite aislar, identificar y caracterizar cada modificación cristalina. Es claro que, aunque algunos compuestos pueden formar polimorfos, dicho fenómeno no enseña de manera general a la persona versada en la materia cuáles compuestos pueden formar estas estructuras cristalinas, entre ellas solvatos, o qué utilidad o aplicación comercial tendrían estos cristales hipotéticos, sean éstos en ocasiones obtenidos mediante las técnicas más usuales de laboratorio, por simple casualidad, o bien mediante complejos procedimientos específicos planteados racional y estratégicamente con el fin de obtener el material deseado.

Es bien entendible que en la química del estado sólido, el propósito de la ingeniería de cristales sea el diseño de nuevos materiales con propiedades específicas, propiedades que son determinadas por el ensamblaje cristalino de la organización supramolecular en el estado sólido. Hasta el presente, la coordinación de estas organizaciones moleculares no ha sido posible debido a la falta de un marco teórico y al entendimiento total del fenómeno de polimorfismo, con posibilidades tan amplias hasta el punto en que solamente un arreglo tridimensional será el que posea la propiedad deseada. La predicción de la estructura cristalina es aún una meta lejana y la preparación de fases específicas deseadas es también esquiva. Claro está, no se puede desconocer que existe también la posibilidad de una intervención racional en el proceso de nucleación o crecimiento del cristal que influya en el producto final, en tanto que, ya haya sido establecido el comportamiento natural del polimorfo en el sistema mediante los estudios sistemáticos mencionados anteriormente.

Las estrategias actuales para la prognosis de formas cristalinas deseadas, van desde las puramente empíricas como el uso de condiciones de cristalización (idénticas o análogas a otras) con la esperanza de obtener un polimorfo de una manera reproducible, hasta el desarrollo de estrategias ambiciosas como el uso racional de aditivos que inhiban la nucleación de formas indeseadas; entre estos dos extremos se encuentran diversas variaciones físicas y químicas, que resultan efectivas en el desarrollo de procedimientos para obtener un polimorfo específico, cuya aparición depende finalmente de la naturaleza molecular del sólido, puesto que como bien se reconoce en la literatura *"las moléculas saben exactamente como cristalizar, aunque los químicos sean incapaces de predecir con precisión tal evento"*¹⁵.

En relación con solicitudes de patente que tratan acerca de formas cristalinas específicas de un compuesto conocido en el pasado, queda claro que su justificación radica principalmente en la creatividad y racionalidad aplicada para la disposición de las condiciones específicas (el procedimiento) que permita la producción del compuesto cristalino que se diferencie inequívocamente del compuesto comprendido en el estado de la técnica.

Así las cosas, la forma física de un determinado compuesto cristalino, cuya estructura general ya es conocida en el estado de la técnica, se consideraría nueva en tanto que al realizar la búsqueda de anterioridades, no se encuentre en el estado de la técnica la misma forma física de dicho compuesto caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos X como el que se describa.

Así mismo, esta forma física del compuesto poseería el nivel inventivo necesario como para acceder a un privilegio de patente, ya que para una persona versada en la materia, no resulta obvio, ni se deduce evidentemente del estado de la técnica obtener una forma física del compuesto que corresponda a un patrón de difracción en polvo de rayos X como el que se describa. Adicionalmente, como indicio del cumplimiento del nivel inventivo necesario, puede reconocerse el procedimiento utilizado para la obtención del cristal específico, que mientras resulte diferente a cualquier modalidad

¹⁴ Se dispone de numerosas técnicas para identificar las distintas fases polimórficas, entre las más reconocidas se encuentran: Microscopía, métodos en platina caliente, difracción de polvo con rayos X, espectroscopia infrarroja, métodos térmicos, dilatometría, resonancia magnética nuclear y microscopía electrónica.

¹⁵ DESIRAJU, "Crystal Gazing: Structure prediction and polymorphism". Science, Vol. 278, 1997

| SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 00 39195

Clasificación Internacional (IPC): A 61 K ³¹/₁₃ // ³¹/₃₉₅

Concepto Técnico No. 696

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. DOCUMENTOS ESTUDIADOS:

- El resumen y el capítulo descriptivo de la solicitud de los folios 36 y 27 a 31 respectivamente.
- El ejemplo ilustrativo de la invención del folio 32.
- Las cláusulas 1 a 10 relacionadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud y que se encuentran en los folios 33 a 35.
- El primer examen de forma realizado a la solicitud y que se encuentra en los folios 41 a 43.
- La copia de la solicitud original mediante la cual se reivindica prioridad de Estados Unidos US60/136,992 de 01/06/1999 en los folios 18 a 26, junto con su traducción correspondiente en los folios 13 a 16.
- La respuesta al primer examen de forma realizado a la solicitud y que se encuentra en los folios 45 a 49.
- El capítulo reivindicatorio modificado, producto del requerimiento técnico correspondiente al examen primero de forma y que cuenta con 10 cláusulas, en los folios 47 a 49.
- El examen técnico de fondo No. 01052 que se encuentra en los folios 59 a 75.
- La respuesta al examen técnico de fondo No. 01052, que se encuentra en los folios 76 a 113.
- El capítulo reivindicatorio, allegado con motivo del requerimiento técnico de fondo No. 01052, que cuenta con diez cláusulas y está presente en los folios 99 a 101.
- El segundo examen técnico de fondo No. 01980 que se encuentra en los folios 114 a 131.
- La respuesta al examen técnico de fondo No. 01980, que se encuentra en los folios 132 a 161.
- El nuevo capítulo reivindicatorio, allegado con motivo del requerimiento técnico de fondo No. 01980, que cuenta con nueve cláusulas y está presente en los folios 153 y 154.

2. OBJETO DE INVENCION:

La solicitud hace referencia a "**Forma polimorfa del citrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-T-butilfenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2]octan-3-amina (citrato monohidrato) y sus composiciones farmacéuticas**".

• **Reivindicaciones 1 a 5:**

Se reclama una forma cristalina del citrato monohidratado de (2S,3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2,2,2] octan-3-amina de fórmula:

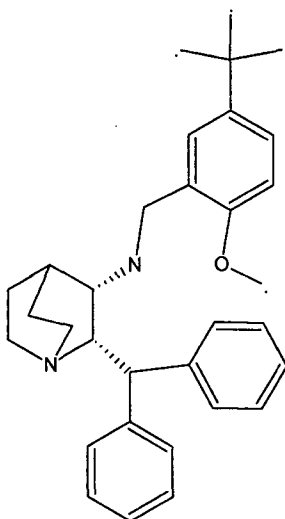


Ilustración 1. Maropitant

En la que dicha forma cristalina es la forma polimorfa A estable que presenta el patrón de difracción de rayos X siguiente:

No. Pico	1	2	3	4	5	6	7
espacios d	13,28	7,70	7,45	6,34	5,33	5,06	4,40

En particular se reclama protección para la forma polimorfa del citrato monohidrato de acuerdo con la reivindicación 1 en la que su hábito cristalino predominante son placas, en la que la forma polimorfa no es higroscópica, en la que la temperatura de volatilización es 116°C y en la que el comienzo de la fusión se da a una temperatura de 152,7°C.

• **Reivindicación 6:**

Se reclama protección para una composición farmacéutica que presenta actividad antagonista del receptor NK-1 activo del SNC que comprende la forma polimorfa de acuerdo con la cláusula 1, en una cantidad eficaz para el tratamiento de la emesis, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

• **Reivindicaciones 7 a 9:**

Se reivindica un procedimiento para la producción de la forma polimorfa cristalina de la sal de citrato monohidrato de (2S,3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2,2,2] octan-3-amina que comprende:

- La adición de ácido cítrico a una disolución de la base libre en acetona
- La disolución del sólido durante 2 horas
- La filtración y agitación de la solución transparente durante la noche
- La adición de isopropil-éter filtrado seguido de la adición de agua filtrada
- La agitación de la mezcla resultante a una temperatura ambiente hasta el comienzo de la cristalización
- Granulación durante 16 horas

- Recogida de la sal blanca cristalina formada por la filtración y su secado a 45°C en vacío con purga con nitrógeno durante 24 horas

En particular se reclama el procedimiento de acuerdo con la cláusula anterior en el que la suspensión se lleva a cabo en condiciones ambientales durante 1,5 a 72 horas de granulación en isopropil-éter, alcohol isopropílico y agua. Y en el que el ácido cítrico es anhidro en más del 99,5%.

3. CLARIDAD DE LA SOLICITUD:

El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple."

En atención al requerimiento técnico de fondo efectuado por esta Dependencia con motivo de la falta de claridad del capítulo reivindicatorio y en particular sobre la caracterización del compuesto en términos de sus propiedades a lo largo de las cláusulas 1 a 5, esta Dependencia reitera el argumento mediante el cual objetó la materia reclamada en estudios preliminares y aunque decide aceptar el nuevo capítulo reivindicatorio allegado, ratifica las objeciones de claridad declaradas, en este orden:

1. De la cláusula 1:

Al tenor del artículo 30, las reivindicaciones deben definir la materia que se desea proteger de manera clara, conteniendo dentro de su aparte caracterizante los atributos técnicos necesarios para puntualizar el objeto de la invención.

Dentro de estas características técnicas esenciales de la invención y para el caso de los productos químicos y en particular los farmacéuticos, se encuentran su estructura y elementos constitutivos de la fórmula química, hecho que no se evidencia claramente en la cláusula 1.

La definición por parámetros fisico-químicos –valores de propiedades mensurables – para el caso particular del "maropitant" no aplica, ya que esta disposición solamente cursa en el evento en que la invención no pueda definirse de otra manera, es decir no pueda efectuarse en los términos convencionales de su estructura molecular. Es evidente entonces, que el caso en estudio se encuentra fuera de la excepción contemplada para la definición de compuestos químicos ya que si bien es cierto, un polimorfo es producto de la materialización de una propiedad física de los compuestos químicos, en orden de la capacidad intrínseca de su red cristalina para solidificar en una unidad de celda determinada, el compuesto químico como tal, por su naturaleza, aún se caracteriza por su estructura química y elementos que la componen y no por parámetros fisico-químicos, derivados de la cuantificación de las propiedades físicas y químicas de la molécula aislada.

Así las cosas, como el compuesto "Maropitant" se debe caracterizar por su estructura química, no es claro por qué el interesado reiteradamente define el

compuesto de fórmula I, en términos de sus propiedades fisico-químicas, cuantificadas a través de técnicas como difracción de rayos X, el hábito cristalino de la red - placas -, su incapacidad para absorber humedad atmosférica - baja higroscopicidad -, la temperatura de volatilización y la temperatura de fusión.

2. De la caracterización del producto:

De otro lado, alrededor de la caracterización de compuestos, esta Dependencia ha encontrado que existe una falta de claridad con respecto a la manera correcta como se deben definir los compuestos en el ámbito de las patentes, es decir en el entorno de la protección conferido a los compuestos químicos mediante un derecho de exclusividad.

Si bien es cierto, que en el ámbito de la experimentación química se utiliza indiscriminadamente el término "caracterización" para efectos del aislamiento e identificación de un compuesto mediante la cuantificación de sus propiedades de estado físicas y químicas; en el lenguaje de patentes, el término "caracterización" toma una connotación especial que hace referencia, en el caso de los compuestos químicos, a la definición en términos de su estructura química y de los elementos que la constituyen y no como lo afirma el interesado en términos sus propiedades fisico-químicas.

En el ámbito experimental, un compuesto se encuentra completamente "caracterizado" si se conoce:

- La estructura química
- La estereoquímica
- La fórmula molecular
- El peso molecular
- Propiedades generales (punto de ebullición y de fusión, rotación óptica, perfil de solubilidad, pH en solución, coeficientes de partición, constantes de disociación)
- La forma del sólido (monocristal, policristalino, el número, el tamaño, la forma y la distribución de las partículas cristalinas) o estructura del cristal.
- Los efectos cristalinos (tipo, número y distribución),
- Las impurezas y su distribución al azar o no,
- La textura, entre otros...

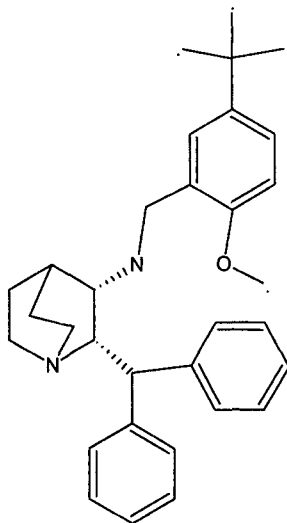
Es decir, se requiere para la identificación de los compuestos en el ámbito experimental, de la cuantificación de propiedades que son inherentes a los compuestos, es decir aquellas que son propias de la naturaleza física y química de los compuestos, no inducibles por propósito particular de un investigador.

Ahora bien, en el ámbito de la propiedad industrial, en particular de las patentes, solamente en el evento en que definitivamente no sea posible caracterizar los atributos del compuesto a través de su estructura química, será posible realizarlo en términos de sus propiedades físicas y químicas.

Lo anterior, para enfatizar en la falta de Claridad que evidencia el alcance de protección reclamado a través de la cláusula 1, en la cual explícitamente se reclama:

Una forma polimórfica cristalina del citrato monohidratado de (2S,3S)-N-(2-

metoxi-5-t-butilfenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2,2,2] octan-3-amina de fórmula:



Es decir, que si el preámbulo hace referencia a un estado cristalino de un compuesto químico, el compuesto deberá definirse en términos de la estructura química que le permite llegar al estado cristalino reclamado, lo anterior de acuerdo con la connotación del término "caracterización", para el entorno de la protección por patente de invención. Ya que si se está reclamando protección para un compuesto nuevo, este deberá diferenciarse de los compuestos presentes en el estado de la técnica por sus atributos estructurales y no en atención exclusiva a sus propiedades de estado fisico-químicas.

3. De la Difracción de Rayos X

Como se mencionó en la etapa de examen inmediatamente anterior, la cláusula 1 caracteriza la molécula MAROPITANT en términos de los espacios interplanares determinados mediante la técnica de Difracción de Rayos X, que permite poner de manifiesto una propiedad física del estado sólido y una definición relativa de la molécula, en términos de los grupos espaciales posibles.

El método detecta un fenómeno físico, a través del cual se manifiesta la interacción fundamental de los rayos X con los cristales, que consiste en medir las intensidades de la mayor cantidad posible de haces difractados del espectro tridimensional de difracción, de tal manera que se puedan obtener de ellas los módulos y los factores de estructura junto con sus valores, mediante algún procedimiento de asignación de fases para cada uno de estos factores; también permite reconstruir la distribución electrónica en la celdilla elemental, cuyos máximos corresponderán a las posiciones atómicas y de esta manera será posible obtener la información de la estructura atómica dentro de la celdilla unidad. Es decir que el método permite una descripción del patrón estructural de la red cristalina de manera detallada mediante la cuantificación de una propiedad inherente al estado sólido de los cristales, descripción que incluye desde las dimensiones de la unidad de celda, el tipo de retículo y el sistema cristalino hasta la determinación de los posibles grupos espaciales.

En este sentido, el patrón de difracción adjunto, es el resultado de la cuantificación de una propiedad física inherente al cristal de Maropitant, motivo por el cual su caracterización, siendo que debe efectuarse en términos

directos de la estructura molecular, no se ajusta a los parámetros definitorios del compuesto dado que se efectúa en términos de valores de las distancias interplanares que aunque permiten determinar de manera relativa su estructura molecular y la estructura de la unidad de celda, no se consideran absolutos y definitorios del producto reclamado, solo son la medida de la distancia entre planos cristalinos para un polimorfo.

En este orden de ideas, si se reclama protección para una misma estructura química que cuenta con una capacidad particular de cristalización, es decir una propiedad inherente a la naturaleza de las moléculas de Maropitant, resulta ambiguo que al momento de reivindicar la propiedad relativa al hábito cristalino de la estructura, éste se defina en términos de una propiedad física, cuando en síntesis se pretende protección para el mismo núcleo químico pero caracterizado por un hábito particular de su estado sólido, en atención a su capacidad intrínseca de cristalizar, —es decir que se reclama un derecho de exclusividad sobre una propiedad particular del estado sólido de una molécula conocida y comprendida en el estado de la técnica, propiedad que ha sido el producto de la eficiencia con que se buscó en la naturaleza (*como bien lo establece el Señor Ramón Francisco Cárdenas en la Acción de Nulidad contra la resolución No. 20167 del 24/08/2002*) y que se deriva de la capacidad molecular para permanecer en una forma definida, imposible de inducir por propósito particular de un investigador si la naturaleza de estado sólido de la molécula no lo permite -. Es decir, químicamente se trata del mismo núcleo estructural, solo que debido a su capacidad de estado sólido, es capaz de cristalizar en una forma particular, determinada única y exclusivamente por la naturaleza del compuesto.

Es importante recalcar que la técnica de difracción de rayos X arroja dos clases de información, relacionada con **a) La Estructura Química** y la posibilidad de obtener información parcial de los átomos y la estructura molecular del cristal y **b) La Unidad de Celda**, emanada de la aptitud de la técnica para establecer el hábito cristalino de la estructura atómica. La información relativa a la estructura química no es absoluta, por el contrario se determina por comparación con patrones y posterior mediación de otras técnicas de espectrometría. En consecuencia, por el simple hecho de someter los cristales a la acción de un haz de rayos X no es posible determinar de manera precisa la estructura molecular de la cual se trata.

4. De los procedimientos de Cristalización

Cabe recalcar en este punto que aunque la molécula es capaz de modificar su hábito cristalino, en respuesta a un proceso de cristalización o recristalización, y con base en sus propiedades de estado sólido y su naturaleza física y química, el comportamiento cristalino no será objeto de inducción por propósito particular de un investigador, si la naturaleza de la molécula no lo permite. No obstante, mediante la determinación del espectro IR o la calorimetría diferencial de barrido, es posible inferir el comportamiento cristalino de una molécula, ya que tanto las bandas de absorción como los diferenciales de calor (ΔH) reportados por los difractogramas y por el termograma respectivamente, revelan la aptitud cristalina derivada de la naturaleza del compuesto, por consiguiente no puede considerarse que existe creación o actividad inventiva entorno al develamiento de un nuevo cristal, dado que en primer lugar corresponde a una propiedad natural del estado sólido y en segundo lugar, si bien es cierto no es posible identificar la forma cristalina mediante la aplicación preliminar de estos métodos, si es posible

inferir el comportamiento polimórfico de una molécula, lo cual constituye otro motivo por el cual la materia reclamada no constituye un invento ó el producto de una actividad verdaderamente inventiva en el sentido estricto de la aplicación de los requisitos de patentabilidad.

Por otro lado, aunque los procesos de cristalización permiten obtener formas cristalinas, dichos procesos son incapaces de inducir una forma particular de cristalización, a partir de un diseño particular desarrollado entorno al libre arbitrio de un investigador, ya que si la naturaleza de estado sólido de la molécula no lo permite, se tratará solo de una mera aplicación de procedimientos y técnicas de cristalización conocidas, en busca de propiedades particulares de las moléculas y no será producto de la intervención del investigador entorno al diseño de un cristal porque la configuración que toma el estado sólido de una estructura química no es producto de la intervención humana, por el contrario es producto de la naturaleza del sólido.

Aunque en el diseño de un proceso de cristalización si se ha aplicado la capacidad e ingenio del investigador, sobre el producto a obtener no es posible inducir un diseño particular a priori porque la configuración cristalina solo es deducible e interpretable a posteriori, una vez se ha obtenido la forma cristalina.

Cabe aclarar que si bien es cierto la configuración cristalina solo es interpretable en términos físicos y químicos a posteriori, a priori es posible determinar si un compuesto desarrolla comportamiento polimórfico mediante la aplicación de técnicas como la difracción de rayos X y la calorimetría diferencial de barrido, con lo cual no se desvirtúa el argumento relativo a la verdadera actividad inventiva que implica la búsqueda de formas polimórficas como emanación de la aplicación de técnicas analíticas, las cuales permiten inferir el comportamiento cristalino.

5. De la cláusula 8

Con respecto al nuevo capítulo reivindicatorio, y en particular de cláusula 8, se evidencian problemas en cuanto a su dependencia, a la forma como se interpreta y a los términos de redacción:

Cláusula 8. *“El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 en el que suspensión se lleva a cabo en condiciones ambientales durante 1,5 a 72 horas de granulación en isopropil éter, alcohol isopropílico y agua”*

En consecuencia, la definición del estado cristalino de la molécula Maropitant mediante los resultados obtenidos por la técnica de difracción de rayos X y los parámetros físico-químicos medidos como temperatura de fusión, temperatura de volatilización, incapacidad de absorber agua – baja higroscopicidad – y hábito de cristalización, no pueden considerarse contundentes al momento de caracterizar el compuesto de fórmula I, porque como se mencionó en apartes anteriores, para efectos de aislamiento e identificación de una sustancia química en el ámbito experimental, se requiere acoplar más de tres técnicas para obtener la fórmula estructural del compuesto; dado que en sí misma, la técnica de difracción de rayos X, resulta insuficiente para determinar la estructura molecular del compuesto, es decir la disposición de los átomos y la estructura bidimensional de la sustancia química, que en síntesis es el objeto

central de la invención y por el cual es posible que se genere un hábito de cristalización particular.

No obstante aún en el evento en que se defina la estructura molecular a través de otras técnicas analíticas, la molécula no encuentra aptitud para ser patentable, ya que su nivel inventivo se encuentra seriamente afectado por las enseñanzas de las anterioridades D1y D2 que contemplaban ya dentro de las diversas propiedades del núcleo estructural su capacidad de cristalizar en diferentes hábitos.

Es importante recalcar que no obstante el interesado aduzca que se trata de la protección sobre una nueva forma polimórfica, cuyo aporte a la regla técnica se basa en el cambio en su hábito de cristalización, generado por su capacidad intrínseca y netamente natural para permanecer en una forma definida; en el evento en que se concediera el derecho de exclusividad, su alcance estaría circunscrito al objeto que cuenta con la propiedad, es decir a la estructura molecular del compuesto Maropitant, que es capaz de cristalizar en un corrimiento particular, es decir sobre la entidad molecular y no sobre sus propiedades; hecho que a la luz de los requisitos de patentabilidad, en particular de la evaluación de nivel inventivo, resulta improbable por la afectación ejercida por las anterioridades a continuación mencionadas.

4. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier 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 estuviese 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".

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 01/06/1999, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos del estado de la técnica relacionados con la materia técnica reclamada y con fecha de publicación anterior a ésta.

La búsqueda de documentos relevantes en el estado de la técnica, entendiendo como estado de la técnica la definición provista en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las excepciones fijadas en el artículo 17 de la misma, arrojó las siguientes anterioridades (documentos cuya fecha de publicación es anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad o de la fecha de presentación de esta solicitud) que afectan la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO92/21677	Quinuclidine derivatives	10/12/1992
D2	EP0715855	NK-1 receptor antagonists and 5HT3 receptor antagonists for the treatment of emesis	12/06/1996

molécula Maropitant y de la utilización y aplicación de las diferentes técnicas de cristalografía para predecir el comportamiento polimórfico de la molécula; así las cosas el develamiento de la estructura cristalina es producto de la aplicación de conocimientos conocidos para obtener resultados advertidos, con técnicas como DSC, DTA Y TG, por consiguiente no puede afirmarse que envuelve la capacidad de inventar y diseñar la arquitectura cristalina por parte de un investigador ya que la misma es producto de las propiedades intrínsecas del estado sólido de la molécula.

Además del estudio de las anterioridades puede deducirse que tanto la publicación internacional **D1** como el documento de patente **D2** ya revelaban la existencia y reconocimiento de Maropitant desde 1992, cimentando sus propiedades biológicas, utilización y ventajas terapéuticas con respecto a otros antagonistas de la sustancia P. Es por ello que no es posible reconocer un verdadero salto cualitativo con respecto a la regla técnica cuando se evalúa la obtención por recristalización de una nueva estructura cristalina, que es producto de un ordenamiento específico del estado sólido y se deriva de la naturaleza de las moléculas de Maropitant.

2. Del fundamento teórico de los procesos de Cristalización

El capítulo de cristalografía de la Farmacotecnia teórica y práctica del Doctor José Herman establece con respecto al fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad:

“Como en todo proceso de transferencia de materia entre fases, la fuerza impulsora es un gradiente de concentraciones, entre la solución y la cara del cristal del sólido en crecimiento. Esto exige que se alcance una cierta sobresaturación, o sea que se sobrepase el valor de solubilidad que corresponda a la temperatura y presión del sistema. La manera de obtener esa sobresaturación va a depender del tipo de sistema que se considere. Podrá ser:

- a) por eliminación de solvente (concentración de la solución por evaporación);
- b) disminución de la temperatura (enfriamiento)
- c) agregado de un tercer componente que modifique las relaciones originales de solubilidad y provoque la separación del soluto a cristalizar (agregado de alcohol a soluciones acuosas de sales inorgánicas)

Es claro entonces, que la fundamentación técnica de las cláusulas de procedimiento – 7 a 9 - se deriva de los conocimientos que un técnico de nivel medio puede adquirir cuando estudia los procesos de síntesis orgánica, dentro de los cuales las operaciones de cristalización - recristalización constituyen una herramienta de gran utilidad para obtener moléculas de alta pureza y con mayores rendimientos; conocimientos que fueron ampliamente aplicados en el diseño del esquema de cristalización de la forma cristalina de Maropitant, motivo por el cual las cláusulas de procedimiento también constituyen una derivación evidente del estado de la técnica.

3. Del problema técnico que se pretendía resolver

En el aparte descriptivo se determina la necesidad de desarrollar una forma cristalina estable de la molécula Maropitant, no obstante, el hecho de obtener un polimorfo con un mejor comportamiento fisico-químico no restablece el nivel inventivo del compuesto, ya que tal como se presenta en el capítulo reivindicatorio, se define en términos de la estructura química de maropitant caracterizada por parámetros fisico-químicos, que no son considerados definitorios para sustancias químicas, porque la

molécula cuentan con aptitud suficiente para reclamarse en términos de las características técnicas esenciales que definen los productos químicos, es decir de la estructura y los elementos que la constituyen y no en atención a sus propiedades físico-químicas.

Por otro lado, el interesado no argumenta el verdadero salto en la regla técnica, mediante el análisis cristalográfico comparativo y el estudio de las propiedades físico-químicas de diferentes muestras: maropitant amorfo o cristalino (en sus diferentes formas polimórficas), mediante las cuales se pueda atribuir efectivamente una estabilidad mejorada; estabilidad traducida en términos del comportamiento a nivel de composiciones farmacéuticas o estabilidad frente a factores medio ambientales. En consecuencia, no basta con afirmar que la nueva forma cristalina es más o menos estable o que cuenta con mayor o menor biodisponibilidad, si no se aportan las pruebas suficientes, que permitan evidenciar el verdadero salto cualitativo en la regla técnica.

Adicional a esto, no se adjuntó el análisis cristalográfico completo con respecto a los compuestos comprendidos en el estado de la técnica, mediante técnicas reconocidas y bajo protocolos y parámetros definidos, a través de los cuales sea posible, por ejemplo: interpretar los espacios d y los picos de un difractograma, con el ánimo de determinar que efectivamente se trata de un cristal con propiedades físicas y químicas mejoradas, reconocidas y traducibles en los procesos de formulación de sustancias químicas con actividad terapéutica.

Con respecto a la estabilidad que se le atribuye a los cristales de la invención, en el aparte descriptivo nunca se comparó el citrato cristalino de (2S, 3S)-N-(5-tert-butil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina, con respecto al compuesto amorfo, con el objetivo de otorgarle nivel inventivo a la búsqueda de la nueva forma cristalina, por el contrario, se limita a definir el objeto de la invención sin que se argumente el verdadero salto cualitativo con respecto a la regla técnica.

Si el objetivo de la invención es mejorar la estabilidad de la materia contemplada en el estado de la técnica, es lógico que se alleguen estudios y análisis comparativos entre los diferentes corrimientos polimórficos del compuesto, para que se evidencie el comportamiento y estabilidad superior de un corrimiento sólido particular, de tal suerte que fuese evidente el aporte cualitativo a la regla técnica. Este hecho se produce solo en la medida que se conoce el objeto real de la invención y la contribución que hace la investigación al estado de la técnica desde el momento en que se presenta la solicitud para estudio ante la autoridad competente.

Así las cosas, todas las modificaciones y argumentaciones técnicas deberán soportarse en la materia relatada en el aparte descriptivo de la solicitud y adjuntarse desde el momento de la presentación de la misma. La inclusión de argumentaciones técnicas en el marco de la subsanación de una objeción, que no encuentren sustento en el aparte descriptivo de la solicitud, se consideran ampliaciones de la materia descrita o divulgada inicialmente.

En consecuencia cuando se afirma el carácter no obvio de la invención mediante las argumentaciones:

"La sal metanosulfonato de (2s,3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-amina, fue la primera sal ensayada por los inventores de la presente invención. Sin embargo, dicha sal resultó ser higroscópica y se licuaba cuando era almacenada a 70°C y bajo condiciones de humedad relativas del 90%.

6. RESPUESTA A LOS ARGUMENTOS DEL SOLICITANTE:

- El interesado afirma: *"Una persona medianamente versada en el arte entendería clara y perfectamente a qué compuesto se refiere la invención, sabría que se describe una forma cristalina, sabría cuál es la forma cristalina específica reclamada basándose en las características descritas (el patrón de difracción de rayos X, el hábito cristalino, la temperatura de fusión, la temperatura de volatilización y la higroscopicidad) y sabría que el objeto de la presente invención no es patentar características inherentes de una forma cristalina sino la forma cristalina misma"*

Esta Dependencia disiente de las afirmaciones del Señor interesado, por cuanto se considera deficiente la forma como se caracteriza la forma cristalina reivindicada, confundiéndose como se expresó en apartes anteriores, la definición de caracterización en el ámbito experimental y la definición de caracterización de compuestos químicos en el entorno de las patentes.

Y como se señaló, tal como se presenta en el capítulo reivindicatorio, se define en términos de la estructura química de Maropitant caracterizada por parámetros fisico-químicos, que no son considerados definitorios para sustancias químicas, porque la molécula cuentan con aptitud suficiente para reclamarse en términos de las características técnicas esenciales que definen los productos químicos, es decir de la estructura y los elementos que la constituyen y no en atención a sus propiedades fisico-químicas.

- El interesado afirma: *"Cuando el Examinador anota: "esta Dependencia se había referido al hecho de que una estructura polimórfica no puede predecirse o programarse por propósito particular de un investigador", es claro que reconoce el nivel inventivo de la presente invención, puesto que afirma que la estructura polimórfica no se puede predecir"*

Esta Dependencia se permite señalar que debe efectuarse la interpretación de la afirmación en el contexto en el cual se incluyó, a saber: **es decir que se reclama un derecho de exclusiva sobre una propiedad particular del estado sólido de una molécula conocida y comprendida en el estado de la técnica, propiedad que ha sido el producto de la eficiencia con que se buscó en la naturaleza (como bien lo establece el Señor Ramón Francisco Cárdenas en la Acción de Nulidad contra la resolución No. 20167 del 24/08/2002) y que se deriva de la capacidad molecular para permanecer en una forma definida, imposible de inducir por propósito particular de un investigador si la naturaleza de estado sólido de la molécula no lo permite** -. Es decir, químicamente se trata del mismo núcleo estructural, solo que debido a su capacidad de estado sólido, es capaz de cristalizar en una forma particular o mejor de tener una estructura física, determinada única y exclusivamente por la naturaleza del compuesto.

Así las cosas, aunque se trate de trabajo investigativo, el develamiento de una nueva estructura cristalina, a partir de un compuesto ampliamente conocido en el estado de la técnica, no implica que alrededor de un proceso de cristalización como el reivindicado en las cláusulas 7 a 9 se halla desplegado tal actividad inventiva que amerite la protección por patente de invención de un nuevo cristal de la molécula Maropitant, puesto que en primer lugar el compuesto ya existía en el estado de la técnica y en segundo lugar se trata del develamiento de una estructura cristalina que es producto de una propiedad

intrínseca del estado sólido de la molécula, por tanto el investigador no interviene en calidad de creador y responsable del diseño arquitectónico del cristal, por cuanto se trata de una aptitud propia del sólido el hecho de presentar un determinado hábito cristalino.

- El interesado afirma *¿Cómo es posible afirmar que las distintas estructuras cristalinas ejercen fuertes efectos sobre parámetros fisicoquímicos, pero decir al mismo tiempo que por corresponder a la misma estructura química no tienen altura inventiva?*

En algunos casos, como bien se señaló: parámetros específicos como solubilidad y velocidad de disolución, presentan un fuerte efecto sobre el comportamiento farmacocinético y farmacotécnico de las moléculas, no obstante, **dado que el polimorfismo es una propiedad inherente a la naturaleza del estado sólido de las moléculas y que se define en términos de la estructura cristalina del compuesto, una vez se ha alcanzado la disolución de las moléculas, el efecto ejercido por los parámetros en mención sobre la actividad farmacológica de los compuestos es nulo.** Así pues, aunque se argumente el efecto marcado de una propiedad intrínseca de la materia sobre el comportamiento farmacocinético de la molécula maropitant, molécula ampliamente reconocida en el estado del arte, dichos estudios hacen parte de los ensayos obligatorios de fase clínica que permiten determinar el efecto de dicho comportamiento sobre la seguridad y eficacia del medicamento y no cumplen con los requisitos mínimos para que se conceda el derecho de exclusividad sobre la misma.

Además que por la forma como se reivindica la estructura cristalina esta Dependencia cuenta con argumentos suficientes para desvirtuar el nivel inventivo del cristal, ya que según el objetivo de la invención, se trata de mejorar la estabilidad de una sustancia, para la cual no se adjunta todo un estudio y no se argumenta el verdadero salto en la regla técnica, mediante el análisis cristalográfico comparativo y el estudio de las propiedades fisico-químicas de diferentes muestras: maropitant amorfo o cristalino (en sus diferentes formas polimórficas), mediante las cuales se pueda atribuir efectivamente una estabilidad mejorada; estabilidad traducida en términos del comportamiento a nivel de composiciones farmacéuticas o estabilidad frente a factores medio ambientales. En consecuencia, no basta con afirmar que la nueva forma cristalina es más o menos estable o que cuenta con mayor o menor biodisponibilidad, si no se aportan las pruebas suficientes, que permitan evidenciar el verdadero salto cualitativo en la regla técnica.

- *“En el estado de la técnica solo se conocía el compuesto en una forma cristalina diferente a la presentada en la presente invención, y ya he demostrado que una persona medianamente versada en el arte no hubiera podido derivar de manera evidente el polimorfo objeto de la presente invención. A mi juicio, esto constituye una fuera evidencia de que se está frente a una “estructura inesperada”.”*

En primer lugar estamos frente a una estructura física inesperada, pero no se trata de una estructura química nueva. Es importante recalcar que una cosa es una estructura química y otra la estructura física, es decir el grado de ordenamiento o de desorden mediante el cual se establece la molécula en el estado sólido; en pocas palabras el diseño mediante el cual cristaliza no es propiamente el producto de un diseño para la obtención de ese cristal, por el contrario, es el resultado de la capacidad natural de la molécula para ordenarse de tal o cual forma. En este sentido, esta Dependencia concuerda con lo afirmado por el interesado en que se trata de una estructura inesperada, pero el producto no se induce a través de un diseño estructural,

resultado de toda la aplicación de conocimientos técnicos en cristalografía; por el contrario, tan solo es posible diseñar un sistema de cristalización en atención al procedimiento, pero no al producto, ya que este dependerá sólo de propiedades físicas y químicas inherentes a la molécula e inmodificables por el propósito de un investigador.

- El interesado afirma: “ *“discernir a priori” significa que en el momento de hacer una pregunta o plantear un problema la respuesta o la solución puede anticiparse*”.

En este punto también se recomienda al interesado interpretar la afirmación en el contexto establecido, por cuanto se señaló que mediante la determinación del espectro IR o la calorimetría diferencial de barrido, es posible inferir el comportamiento cristalino de una molécula, ya que tanto las bandas de absorción como los diferenciales de calor (ΔH) reportados por los difractogramas y por el termograma respectivamente, revelan la aptitud cristalina derivada de la naturaleza del compuesto, por consiguiente no puede considerarse que existe creación o actividad inventiva entorno al develamiento de un nuevo cristal, dado que en primer lugar corresponde a una propiedad natural del estado sólido y en segundo lugar, si bien es cierto no es posible identificar la forma cristalina mediante la aplicación preliminar de estos métodos, si es posible inferir el comportamiento polimórfico de una molécula, lo cual constituye otro motivo por el cual la materia reclamada no constituye un invento ó el producto de una actividad verdaderamente inventiva en el sentido estricto de la aplicación de los requisitos de patentabilidad.

- El interesado afirma: “*en mi opinión, el Examinador pone al inventor en un callejón sin salida puesto que si la forma cristalina era predecible, no tiene altura inventiva. Pero al contrario, si la forma cristalina no era predecible, entonces tampoco tiene altura inventiva porque el cristal es inherente a la naturaleza del compuesto*”

En este punto se reitera que el comportamiento cristalino es posible de inferir, lo que no es predecible es la estructura física que toman las moléculas sometidas a un proceso de recristalización, ya que el diseño y la estructura no son variables que se encuentren bajo el control del investigador.

En consecuencia, al no poder predecirse y constituir el resultado de un estudio de recristalización, no existe actividad inventiva frente a la estructura obtenida, porque la misma no se encuentra bajo control; existiría actividad inventiva entorno al procedimiento de búsqueda, si se utilizaran técnicas novedosas e inventivas frente a las ampliamente conocidas en el estado de la técnica, pero no frente al producto de la aplicación de la técnica, que se deriva de la naturaleza y propiedades físicas y químicas del compuesto.

- El interesado afirma: “*Quiero insistir en el hecho que toda esta evidencia es muy fuerte argumento a favor del nivel inventivo de la presente invención, ya que se evaluaron más de 40 especies iónicas y todas, excepto el citrato monohidrato, exhibieron propiedades que hicieron imposible su comercialización*”.

Tales pruebas debieron adjuntarse desde el momento de la presentación de la solicitud, ya que es de conocimiento del interesado que la Decisión 486 establece que no se considerarán las modificaciones aportadas con posterioridad a la fecha de presentación de la solicitud y que tengan por objetivo ampliar la materia descrita o divulgada inicialmente (artículo 34 Dec. 486), en consecuencia, si el objetivo

verdadero de la invención es mejorar la estabilidad de la materia contemplada en el estado de la técnica, es lógico que se alleguen los estudios técnicos que avalen los resultados obtenidos mediante la comparación y que confieran la altura inventiva para que fuera factible la concesión del derecho de exclusiva; todo esto si en realidad se conoce el objeto de la invención y el aporte cualitativo al estado de la técnica, desde el momento de la presentación de la solicitud para el estudio ante la autoridad competente.

Cabe recalcar que el propósito de la descripción es asegurar por un lado, que la solicitud contenga la suficiente información técnica para que una persona con conocimiento medio en el arte pueda poner en práctica la invención, y por el otro que esta divulgación sea suficiente para conocer el aporte que se está haciendo a la tecnología. En consecuencia, la inclusión de ejemplos en el marco del a subsanación de una objeción se considera una ampliación.

Así las cosas y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **NEGAR** el privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 a 9.

Bogotá, D.C., 27 de abril de 2006

CONCEPTO TÉCNICO N° 696	JEFE DE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	EXAMINADOR TÉCNICO CÓDIGO N°: 202044
-------------------------	---------------------------------------	---

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-39195

EDICTO No. 8897

**LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:**

Que esta Superintendencia profirió **Resolución No. 13279 de 25-MAY-2006**. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "FORMA POLIMORFA DEL CITRATO DE (2S, 3S)-N-(METOXI-5-T-BUTILFENILMETIL-2-DIFENILMETIL-1-AZOBICICLO [2,2,2]OCTAN-3-AMINA (CITRATO MONOHIDRATO) Y SUS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente al doctor Carlos R. Olarte en su calidad de apoderado de la sociedad Pfizer Products Inc., el contenido de la presente resolución, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio al momento de notificarse o dentro de los 5 días hábiles siguientes.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá D.C., a los

25 MAYO 2006**EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,**
JAIRO RUBIO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc **12-JUN-2006** Este edicto se desfija hoy **27-JUN-2006** a las cinco (5:00 p.m.)
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 8897