

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref: Expediente No. 00.033.394

Solicitud de Patente de Invención titulada: "NUEVAS FORMAS CRISTALINAS
DE UN ANTIBIOTICO MACROLIDO".

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

RESPUESTA AL OFICIO No. 5549 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 179,
DE FECHA 25 DE MAYO DE 2006
(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 solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En el estudio de fondo de la referencia, el Examinador objeta la CLARIDAD y el NIVEL INVENTIVO de la solicitud, utilizando los argumentos que resumo a continuación:

1.1. CLARIDAD

La reivindicación 6 caracteriza las formas cristalinas por un resultado obtenido, lo cual no es claro. Las reivindicaciones 9 y 10 caracterizan una forma cristalina refiriéndose a tablas dentro de la descripción, lo que resulta confuso al momento de leer dichas reivindicaciones.

1.2. NIVEL INVENTIVO

La patente WO9856802 (D1) se relaciona con derivados de homoeritromicina A (fórmula I), sus métodos de síntesis y su aplicación como agentes antibacteriales. Los libros de texto "Farmacia Remington" (D2) y "Farmacotécnica teórica y práctica" (D3) enseñan que el polimorfismo es una

20

propiedad que se distribuye ampliamente dentro de los compuestos activos; enseñan además que las formas pseudopolimórficas se caracterizan por la absorción de humedad del medio y finalmente explican métodos de caracterización e importancia farmacéutica.

Según lo anterior, los hidratos y formas anhidras de la presente solicitud son obvios, ya que cualquier persona medianamente versada en la materia hubiera podido derivarlos de manera evidente a partir de las enseñanzas del arte previo. Adicionalmente, no se enseñan ventajas sorprendentes o efectos inesperados.

Las formas cristalinas son obvias, ya que todo técnico medio sabe que el polimorfismo es un fenómeno común en los medicamentos y éstos deben determinarse con el fin de producir materia prima aceptable para la industria. Además, los métodos de obtención son cristalizaciones comunes que no imprimen nivel inventivo a la presente solicitud. Por último, los resultados referidos en la presente solicitud corresponden a propiedades conocidas atribuidas a los hidratos o formas anhidras, es decir, la forma monohidratada es menos higroscópica que la anhidra, así como el sesquihidrato pierde agua en condiciones de manipulación, por lo tanto no puede hablarse de propiedades sorprendentes o mejoradas que constituyan indicios de nivel inventivo.

En conclusión, las anterioridades D2, D2 y D3 afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 23 de la presente solicitud.

2. Atendiendo los comentarios del Examinador y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio estudiado en el análisis de fondo correspondiente al oficio No. 5549. Para tal efecto, adjunto un recibo de pago que cubre la tasa de modificación correspondiente. El Capítulo Reivindicatorio incluye las siguientes modificaciones:

- Se adicionó la tabla 1 de la descripción (página 6) a la reivindicación 9.
- Se adicionaron las tablas 2 (páginas 31 a 33), 3 (página 34) y 4 (páginas 35 y 36) a la reivindicación 10.

24

Valga anotar que las anteriores modificaciones cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486 de la CAN, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

3. Con referencia al comentario expuesto por el Examinador respecto a que la reivindicación 6 sería inaceptable por caracterizar una forma cristalina por el resultado obtenido, deseo manifestar que respetuosamente difiero del análisis expuesto y llamo su atención al hecho que, en primera instancia, las reivindicaciones 1 a 5, 7 a 16 definen claramente la materia reivindicada mediante sus propiedades técnicas, como es principalmente por la descripción de sus características estructurales y algunas propiedades fisicoquímicas. Ahora bien, una vez definidas claramente las formas cristalinas a proteger, la reivindicación 6 pretende especificar una característica adicional, detallando uno de los parámetros concretos de higroscopicidad de las formas cristalinas. El Manual Andino de Patentes establece que si bien un resultado a alcanzar no se consideraría como una característica técnica de la invención, éste puede aparecer en el capítulo reivindicatorio siempre que se acompañe de las características técnicas que definen la invención.¹

Por esta razón, considero que la objeción por falta de claridad contra la reivindicación 6 ha sido superada, cumpliendo a cabalidad con lo dispuesto por el artículo 30 de la Decisión 486. Sin embargo, si el Examinador insiste en su posición, ruego se considere retirada la reivindicación 6, sin que esta afirmación constituya una aceptación de la posición de ese Despacho.

4. En relación con la objeción planteada por el Examinador en cuanto a la carencia de nivel inventivo de la materia que reivindica la presente solicitud, me permito exponer los siguientes argumentos:

4.1. El documento D1 se refiere a derivados 9-deoxo-9a-aza-9a-homoeritromicina, entre los que se incluye el compuesto específico CP-472 295 (página 45), los métodos de síntesis de éste (ejemplos 50 y 51) y su purificación por cromatografía. Sin embargo, es claro que la presente invención **reclama una forma cristalina polimórfica del mencionado compuesto de Fórmula I**, pero de ninguna manera el compuesto en general *per se*.

¹ Manual para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención (Manual Andino de Patentes). Capítulo III. 4.6.6, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. ISBN: 9978-43-855-6

44

Ahora bien, resalto el hecho que dicha anterioridad no menciona o siquiera sugiere ningún proceso de recristalización que se aplique para obtener el compuesto. Por lo tanto, resulta evidente que el material obtenido y revelado por D1 corresponde al compuesto amorfo. En conclusión, D1 no brinda indicación alguna que conduzca a la predicción de las formas cristalinas que reivindica la presente invención (ni de cualquier otra forma cristalina). Así las cosas, los métodos de preparación revelados en la presente solicitud de patente corresponden a técnicas que permiten por primera vez la obtención de las formas cristalinas reivindicadas, sin seguir ningún tipo de indicación o enseñanza del arte previo; de hecho, los ejemplos de la presente solicitud describen 3 estructuras cristalinas en los que fue posible determinar diferentes grados de hidratación y para las que su obtención no era posible a partir de las enseñanzas del estado de la técnica sin la necesidad de experimentación.

En relación con las anterioridades citadas en calidad de arte previo, es necesario aclarar que D1 no puede considerarse como referencia que afecte el nivel inventivo de la presente solicitud. El capítulo reivindicatorio de la presente solicitud no pretende en ningún momento reclamar el compuesto CP-472.295 *per se*, lo cual es la materia revelada por D1. De nuevo, no se encuentra en D1 referencia alguna a la posibilidad de producir formas polimórficas del compuesto de fórmula I. En relación con las anterioridades D2 y D3, dichos documentos solo se refieren a la descripción de técnicas generales, experimentales e industriales, que se limitan a brindar definiciones y lineamientos globales de procedimientos farmacotécnicos, dentro de los que se incluyen por ejemplo las técnicas de cristalización. Sin embargo, dichos documentos no se refieren de manera particular a los antibióticos macrólidos, y aún menos el compuesto CP-472.295 o los métodos de cristalización específicos para obtener polimorfos de éstos, por lo que de allí, es imposible que una persona medianamente versada en la materia encuentre indicaciones inequívocas de cómo obtener las formas cristalinas reivindicadas, o incluso, de predecir que tales formas existirían. En conclusión, las anterioridades D2 y D3 no se relacionan con la materia de la presente solicitud, dado que de ninguna manera anticipan o siquiera sugieren el desarrollo de nuevas formas sólidas del compuesto CP-472 295, de donde además pudiera predecirse o esperarse con una expectativa razonable de éxito, las propiedades mejoradas e inesperadas obtenidas.

Es imposible que una persona medianamente versada en la materia pueda predecir con certeza alguna que una nueva forma cristalina, como las reclamadas y caracterizadas en el capítulo reivindicatorio, pueda siquiera existir; más aun, cuando el arte previo no brinda siquiera indicios

5
213

de que un compuesto dado es o no capaz de constituir polimorfos. Además de no ser posible garantizar *a priori* la obtención de formas cristalinas, tampoco es posible predecir cuántas formas son posibles y qué propiedades presentará cierta forma particular. Es decir, algunos compuestos son polimórficos y otros no los son, y no hay un método conocido que permita predecir cuales compuestos podrían proveer formas cristalinas adicionales; igualmente es virtualmente imposible anticipar con aceptable grado de certeza cuál será su estructura tridimensional, cuáles sus propiedades fisicoquímicas (tales como tasa de disolución, higroscopicidad, solubilidad, biodisponibilidad, estabilidad, etc.) y cuál será su actividad biológica.

Ni D1, ni D2, ni D3, independientemente o en combinación, sugieren los procedimientos para obtener las formas polimórficas reclamadas por la presente invención. En particular, el Examinador no demuestra cómo las mencionadas anterioridades motivarían a una persona medianamente versada en la materia a disolver la base libre del compuesto en un solvente seco, o en una mezcla de solventes, o en un solvente no acuoso (p.ej. acetato de etilo, etanol, isopropil eter o mezclas de ellos, conteniendo de 0.05 a 15% o de 1 a 10% de agua), y luego enfriando la solución, con certeza de poder obtener por cristalización o por deshidratación de la forma monohidratada, las formas cristalinas de interés, con sus características estructurales específicas y las propiedades de estabilidad deseadas.

4.2. Contrario a lo expresado por el examinador, reitero que la presente solicitud sí presenta resultados sorprendentes e inesperados que una persona medianamente versada en la materia no hubiera podido derivar de manera evidente a partir de las enseñanzas del arte previo citado.

Valga anotar que el Examinador se equivoca al afirmar que propiedades derivadas de grado de higroscopicidad de formas cristalinas resultan obvias para cualquier persona medianamente versada en la materia. No es correcto que en general las formas monohidratadas son siempre menos higroscópicas que las formas anhidras y que un sesquihidrato pierda agua en condiciones de manipulación. El Examinador no cita ninguna referencia bibliográfica que sustente tal aseveración, como para que una persona medianamente versada en la materia pudiera anticipar *a priori* el comportamiento de las formas cristalinas de la presente invención. Adicionalmente, anterior a la presente invención no había conocimiento ni de las formas hidratadas o anhidras del compuesto y por lo tanto, no podía predecirse o derivarse del estado de la técnica las propiedades de éstos o en particular del material anhidro.

24

Para demostrar que no es posible asegurar de manera general que todas las formas hidratadas de las sustancias son menos higroscópicas que las anhidras, deseo llamar la atención al Examinador al hecho que la higroscopicidad está determinada hasta cierto punto por la estabilidad termodinámica de una red cristalina; es decir, no hay motivo para afirmar *a priori* que un monohidrato es siempre más estable que un material anhidro. Por el contrario, es bien sabido que el grado de desorden en un sólido cristalino puede inducir la higroscopicidad,² y por lo tanto, la presencia de moléculas de agua en un monohidrato podría desordenar las redes cristalinas haciendo el monohidrato más higroscópico que el material anhidro. En conclusión, no es posible afirmar de manera general que todas las formas hidratadas de las sustancias son más higroscópicas que las anhidras. Un ejemplo de esto puede observarse en las diferentes formas sólidas de ácido cítrico, que en su forma monohidratada resulta más higroscópico que en su forma anhidra.³

Así las cosas, además que no es posible que una persona medianamente versada en la materia hubiera podido predecir la existencia de las formas cristalinas de la presente invención, tampoco era predecible, y resulta inesperado, que la forma cristalina anhidra de CP-472.295 es una forma no higroscópica en condiciones de humedad relativa del 87%, por aproximadamente 72 horas a temperatura ambiente. Así mismo, la forma cristalina monohidrato de CP-472.295 es una forma no higroscópica en condiciones de humedad relativa del 87%, por aproximadamente 7 días a temperatura ambiente. Por su parte, la forma cristalina sesquahidrato de CP-472.295 posee propiedades físicas diferentes a las de las dos formas anteriores (esta forma aparece con un hábito cristalino en forma de varillas con una birrefringencia moderada) y a diferencia del monohidrato, la forma sesquahidrato de CP-472.295 pierde rápidamente agua en condiciones de manipulación de rutina (por ejemplo, 25°C y humedad relativa del 75%). Esta propiedad inesperada de baja higroscopicidad constituye una ventaja de los compuestos de la presente invención sobre el arte previo, ya que permite manejar y almacenar el compuesto a bajo costo y de manera eficiente, y facilita la incorporación de cantidades exactas del compuesto dentro de una gran variedad de formulaciones. Las formas cristalinas de la presente invención logran mejorar el perfil de estabilidad del compuesto CP-472.295 amorfo divulgado por D1 superando las dificultades mencionadas de fabricación y almacenamiento, lo que comprueba el carácter inventivo e inesperado con respecto al arte previo.

² Makoto Otsuka, Fumie Kato, and Yoshihisa Matsuda, Comparative Evaluation of the Degree of Indomethacin Crystallinity by Chemoinformetrical Fourier-Transformed Near-Infrared Spectroscopy and Conventional Powder X-ray Diffractionmetry. AAPS PharmSci. 2000; 2 (1): article 9. DOI: 10.1208/ps020109. (anexo 1)

³ <http://www.jungbunzlauer.com/products-applications/products/citrics/citric-acid/characteristics.html>. (anexo 2)

24

4.3. Adicionalmente, quiero anotar que el desconocimiento de las estructuras cristalinas polimórficas específicas reivindicadas en la presente solicitud constituye innegablemente la evidencia de que se está frente a una “estructuras cristalinas inesperadas”, con lo cual cumpliría el requisito de patentabilidad de nivel inventivo. El Examinador parece rechazar el principio establecido por el Manual Andino de Patentes que 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.⁴

Adicionalmente, el requerimiento de nivel inventivo se ve reafirmado cuando el polimorfismo muestra cualquier actividad o propiedad mejorada sobre el arte previo, ya que dichos resultados ciertamente son inesperados. El Manual Andino de Patentes establece claramente que en relación con el nivel inventivo en áreas de la tecnología, específicamente en química, “ante una objeción por falta de nivel inventivo, el solicitante puede aportar pruebas para apoyar ese nivel inventivo en forma de argumentos o documentos, por ejemplo, (...) mediante ensayos especialmente comparativos para demostrar la presencia de un efecto técnico o ventaja de la invención, respecto del estado del arte más cercano” (Negrilla y subrayado propios).⁵ Es más, el mismo Manual puntualiza que un compuesto químico o composición química tiene nivel inventivo cuando “... el efecto inesperado puede ser completamente diferente de los descritos para los compuestos similares, o bien ser igual pero con una mejora en los resultados” (Negrilla y subrayado propios).⁶

Considerando lo anterior, es evidente el carácter inventivo de la presente invención, ya que las formas cristalinas reveladas en la presente solicitud exhiben características mejoradas de estabilidad sobre las conocidas en el arte previo.

4.4. Es importante recordar que para juzgar si una invención se deriva evidentemente del estado de la técnica, el Examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no puede solo limitarse a establecer las diferencias o similitudes entre la solicitud y dicho estado de la técnica.⁷ En el presente caso, no basta con citar la simple existencia del compuesto amorfo (D1), o literatura general que define el polimorfismo y su importancia (D2 y D3). Deben establecerse los elementos que permitan a una persona medianamente versada en la materia derivar de manera evidente las formas cristalinas reivindicadas de manera directa y sin

⁴ Manual Andino de Patentes. Sección 10.8.1.

⁵ Manual Andino de Patentes. Sección 10.7.

⁶ Idem referencia 5.

⁷ Manual Andino de Patentes. Sección 10.1.

8
26

necesidad de acudir a la experimentación. Claramente, el arte previo citado no contiene enseñanzas claras o suficientes para predecir la existencia de otras formas cristalinas del antibiótico CP-472.295 y menos aun métodos para obtenerlas. D1 sólo revela la forma amorfa del compuesto, métodos de preparación y métodos de purificación (cromatografía), mientras que los documentos D2 y D3 sólo proporcionan generalidades acerca de técnicas de polimorfismo y cristalización.

En el análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente de invención no es aceptable hacer referencia a elementos aislados del estado de la técnica, como si de armar una colcha de retazos se tratara. Si ese fuese el criterio de nivel inventivo nada sería patentable ya que, como lo ha reconocido el Tribunal Andino de Justicia, nada se inventa de la nada.⁸ En este caso, el hecho que pueda existir una motivación general para llevar a cabo trabajo experimental para determinar si hay otras 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.

Por el contrario, para que pueda desvirtuarse la altura inventiva de un invento (carga procesal que recae sobre ese Despacho), el Examinador debe poder citar anterioridades que específicamente motiven a una persona versada en el arte a combinar los elementos del estado de la técnica para llegar a la solución inventiva reclamada. No es suficiente alegar que la persona versada podría llegar a la invención, puesto que, como se ha dicho, este criterio desdibujaría por completo el sistema de patentes, elevando el requisito de nivel inventivo a tal punto que nada sería patentable.

El hecho de implementar herramientas conocidas en el estado de la técnica no desvirtúa automáticamente el nivel inventivo de una invención. En efecto, dado que es necesario valerse de las herramientas existentes en la técnica para así poder seguir avanzando en los desarrollos tecnológicos. El Tribunal de Justicia Andino, con relación al nivel inventivo en el área de los inventos químicos y biotecnológicos, ha manifestado que frecuentemente “...**aplicando procedimientos conocidos** pueden obtenerse resultados inesperados para una persona normalmente versada en la materia...”, pero que “...por ello, el juicio del nivel inventivo no puede ser elaborado con criterios generales, sino que dependerá de las especiales circunstancias de cada caso.”⁹

⁸ Proceso 21-IP-2000, página 8, línea 8 (anexo 3).

⁹ Proceso 105-IP-2000, página 7, líneas 45 a 50 (anexo 4).

Para resumir, 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. (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 por ejemplo su perfil de estabilidad (entre otros, la higroscopicidad).

En conclusión, es claro que las anterioridades citadas por el Señor Examinador no brindan enseñanzas o siquiera sugerencias claras que condujeran a una persona medianamente versada en la materia al desarrollo de las formas cristalinas que reivindica la presente solicitud. Por lo tanto, el nivel inventivo de la presente invención no se ve afectado por el arte previo citado.

5. Me refiero ahora a afirmaciones realizadas por el Examinador, de las que se puede deducir que la posición adoptada en este caso resulta general y aplicable de manera sistemática y predefinida a todas las invenciones relacionadas con el desarrollo de nuevas formas cristalinas. El Examinador sostiene que las formas cristalinas son obvias, debido a que el polimorfismo es una propiedad ampliamente distribuida en los principios activos. En primer lugar, solicito aclarar el sentido de tal afirmación; **lo que esa Dependencia sugiere es que las formas cristalinas no son patentables y no corresponderían a invenciones si no a meros descubrimientos?**

Ahora bien, contrario a lo sugerido por el Examinador, que propone de manera general que los polimorfos no son patentables, quiero insistir en el hecho que ese mismo Despacho se ha pronunciado a favor de la patentabilidad de formas polimórficas de un compuesto, por ejemplo en respuesta a una Acción de Nulidad y Reestablecimiento del Derecho contra la resolución No. 20167 de 24 de agosto de 2002, proferida por el Superintendente de Industria y Comercio (ver anexo 5). En ese caso, el Despacho reconoció que una forma polimórfica de un compuestos posee “el nivel inventivo necesario como para acceder a un privilegio de patente, ya que para una

28
218

persona versada en la materia, no resulta obvio, ni se deduce evidentemente del estado de la técnica obtener una forma física del compuestos que corresponda a un patrón de difracción en polvo de rayos-X".¹⁰ Es más, de la respuesta de ese despacho se entiende claramente que la obtención de un polimorfo se deriva directamente del trabajo racional experimental y creativo del inventor.¹¹ Los polimorfos reivindicados, y en general los cristales, corresponden a invenciones patentables que no se pueden considerar obvios o evidentes a menos que "existan antecedentes en el estado de la técnica, que sugiera el método a seguir que conduzca de una manera altamente probable al polimorfo en cuestión, p.ej. solventes, condiciones..."(mi subrayado).¹²

En el presente caso, la forma cristalina reivindicada en la presente solicitud se deriva únicamente del esfuerzo creativo del inventor y no existen sugerencias concretas en el estado de la técnica que conlleven a su obtención o que permitan predecir sus propiedades mejoradas de estabilidad. Para contradecir lo anterior, solicito al Examinador citar referencias concretas que demuestren cómo el estado de la técnica conduciría inequívocamente a la obtención de los polimorfos y esperara sus propiedades con una expectativa razonable de éxito.

En la citada respuesta a la acción de nulidad, queda claro que "no es posible considerar ni obvio ni evidente encontrar los parámetros adecuados... para obtener un polimorfo cristalino" (mi subrayado)¹³, puesto que éstos deben ser escogidos racional o empíricamente dentro de una gran diversidad de factores, más aun cuando no existen antecedentes en el estado de la técnica que sugieran el método a seguir, como bien ocurre en el presente caso y se demostró en el análisis referente al nivel inventivo, "puesto que la verdadera dificultad relacionada con el polilimorfismo 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" (mi subrayado).¹⁴ Es más, en su concepto, ese Despacho reconoce que "aunque algunos compuestos pueden formar

¹⁰ Ver página 6, líneas 47 a 50, líneas 36 a 40 y líneas 47 a 50 de la respuesta a una Acción de Nulidad y Reestablecimiento del Derecho contra la resolución No. 20167 de 24 de agosto de 2002, proferida por el Superintendente de Industria y Comercio (anexo 5).

¹¹ Ver página 6, líneas 21 a 24, líneas 36 a 40 y líneas 47 a 50 de la respuesta a una Acción de Nulidad y Reestablecimiento del Derecho contra la resolución No. 20167 de 24 de agosto de 2002, proferida por el Superintendente de Industria y Comercio (anexo 5).

¹² Ver página 5, líneas 38 y 39 y página 6, líneas 1 y 2 de la respuesta a una Acción de Nulidad y Reestablecimiento del Derecho contra la resolución No. 20167 de 24 de agosto de 2002, proferida por el Superintendente de Industria y Comercio (anexo 5).

¹³ Ver página 5, líneas 38 y 39 de la respuesta a una Acción de Nulidad y Reestablecimiento del Derecho contra la resolución No. 20167 de 24 de agosto de 2002, proferida por el Superintendente de Industria y Comercio (anexo 5).

¹⁴ Ver página 3, líneas 18 a 22 de la respuesta a una Acción de Nulidad y Reestablecimiento del Derecho contra la resolución No. 20167 de 24 de agosto de 2002, proferida por el Superintendente de Industria y Comercio (anexo 5).

X
26

polimorfos, no enseña de manera general a la persona versada en la materia cuáles compuestos pueden formar estas estructuras cristalinas” (mi subrayado y negrilla).¹⁵ Por último, ese despacho igualmente estableció que “en relación con solicitudes de patente que traten de formas cristalinas específicas de un compuesto conocido en el pasado, queda claro que su justificación de su protección 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” (mi subrayado)¹⁶, lo que visiblemente es el caso de la presente invención. Así las cosas, y de acuerdo con las posición sostenida por ese Despacho en referencia a la protección de formas polimórficas, las formas físicas aquí reclamadas poseen el nivel inventivo necesario como para acceder al privilegio de patente.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente reevalúe su posición y se proceda con la concesión del privilegio de patente, siendo que como se demostró anteriormente, la presente solicitud cumple a cabalidad con los requisitos impuestos por la Decisión 486, particularmente en cuanto a claridad y nivel inventivo se refiere. Adicionalmente, si el Examinador considera que surgen nuevas objeciones o que algunas continúan pendientes, le ruego emita un tercer examen con el fin de permitir al solicitante proporcionar mayores aclaraciones.

7. Para terminar, si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, sí considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para determinar la novedad y nivel inventivo resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear. Tan cierto es lo anterior, que el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una Oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.¹⁷ En el mismo sentido, es importante anotar que el mismo Tribunal Andino de

¹⁵ Ver página 6, líneas 7 a 9 de la respuesta a una Acción de Nulidad y Reestablecimiento del Derecho contra la resolución No. 20167 de 24 de agosto de 2002, proferida por el Superintendente de Industria y Comercio (anexo 5).

¹⁶ Ver página 6, líneas 35 a 40 de la respuesta a una Acción de Nulidad y Reestablecimiento del Derecho contra la resolución No. 20167 de 24 de agosto de 2002, proferida por el Superintendente de Industria y Comercio (anexo 5).

¹⁷ Manual Andino de Patentes, Capítulo III, 7.3.

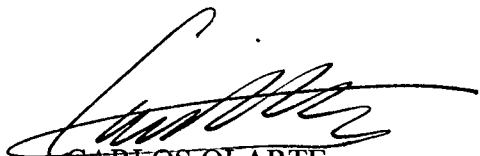
K
770

Justicia ha citado a la jurisprudencia de las Cámaras de Apelación de Oficina Europea de Patentes como antecedentes aplicables a la Decisión 486.¹⁸

Así las cosas, deseo poner bajo su conocimiento el hecho que, en relación con la invención de la presente solicitud, han sido otorgados diversos privilegios de patente a través del mundo entero: Patentes estadounidense US 6.583.274 (anexo 6), canadiense CA 2.372.206 (anexo 7) y australiana AU 772283 (anexo 8). Igualmente la aprobación de la patente fue anunciada por la autoridad china.

De nuevo, aunque dichas patentes no son vinculantes para la oficina nacional, sí corresponden a un fuerte indicio sobre el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la invención reivindicada, puesto que los requisitos de novedad, nivel inventivo son requisitos universales y objetivos que se evalúan alrededor del mundo bajo estándares similares, y no se entiende como pueden todas estas oficinas de manera independiente llegar a la misma conclusión, y la SIC a una exactamente contraria.

Atentamente,



CARLOS OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

¹⁸ Ver por ejemplo:

- Proceso 193-IP-2005, página 12, donde se cita que “el Tribunal a manera de orientación ha tomado como referencia criterios de las Cámaras de Recursos de la Oficina Europea de Patentes (OEP)” para el análisis de la falta de novedad.
- Proceso No. 216-IP-2003, página 11, donde se menciona a manera de referencia la interpretación y el alcance que dan las directivas de la Oficina Europea de Patentes al término terapia.
- Proceso No. 118-IP-2005, página 15, donde el Tribunal cita a manera de referencia que “a partir de la “decisión adoptada en el caso T-506/95, las Cámaras han establecido que el estado de la técnica más próximo es aquel que...”.
- Proceso 69-IP-2005, página 12, donde el Tribunal explica que “para analizar la existencia de nivel inventivo, las Cámaras de Recursos han adoptado el método llamado de “acercamiento problema-solución” (problem and solution approach)”.
- Proceso No. 101-IP-2005, página 9, donde el Tribunal cita “a título de referencia, el criterio de las Cámaras de Recursos, según el cual los manuales u obras básicas deben formar parte de los conocimientos generales del experto medio”.

73
74

- **Anexo 1** – Apartes relevantes de Makoto Otsuka, Fumie Kato, and Yoshihisa Matsuda, Comparative Evaluation of the Degree of Indomethacin Crystallinity by Chemoinfometrical Fourier-Transformed Near-Infrared Spectroscopy and Conventional Powder X-ray Diffractionmetry. AAPS PharmSci. 2000; 2 (1): article 9. DOI: 10.1208/ps020109.
- **Anexo 2** - <http://www.jungbunzlauer.com/products-applications/products/citrics/citric-acid/characteristics.html>.
- **Anexo 3** - Apartes relevantes del proceso 21-IP-2000.
- **Anexo 4** - Apartes relevantes del proceso 105-IP-2000.
- **Anexo 5** - Respuesta a una Acción de Nulidad y Reestablecimiento del Derecho contra la resolución No. 20167 de 24 de agosto de 2002, proferida por el Superintendente de Industria y Comercio.
- **Anexo 6** – Copia simple del capítulo reivindicatorio de la patente US 6.583.274
- **Anexo 7** – Copia simple del capítulo reivindicatorio de la patente CA 2.372.206
- **Anexo 8** – Copia simple del capítulo reivindicatorio de la patente AU 772283
- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.

Comparative Evaluation of the Degree of Indomethacin Crystallinity by Chemoinfometrical Fourier-Transformed Near-Infrared Spectroscopy and Conventional Powder X-Ray Diffractometry

Received January 5, 2000; Accepted March 1, 2000, Published March 23, 2000

Makoto Otsuka, Fumie Kato, and Yoshihisa Matsuda

Department of Pharmaceutical Technology, Kobe Pharmaceutical University, Higashi-Nada, Kobe, Japan

ABSTRACT A chemoinfometrical method for evaluating the degree of crystallinity based on fourie-transformed near-infrared (FT-NIR) spectroscopy was established and compared with the conventional powder X-ray diffraction method. Powder X-ray diffraction profiles and FT-NIR spectra were recorded for 11 kinds of standard materials with various degrees of crystallinity obtained by physically mixing crystalline and amorphous indomethacin (IMC). Chemoinfometric analysis was performed on the FT-NIR spectral data sets by multiple linear regression (MLR) (MLR-Set-Up Search program). The crystalline and amorphous forms showed significant NIR spectral peaks. MLR analysis was performed based on normalized NIR spectra sets for standard samples of known crystallinity. A calibration equation was determined to minimize the root mean square error of prediction. The predicted crystallinity values were reproducible and had a smaller standard deviation. The values of crystallinity predicted by X-ray powder diffractometry and FT-NIR spectrometry suggested a satisfactory correlation between the 2 techniques. The results indicated that FT-NIR spectroscopy provides for an accurate quantitative analysis of crystallinity compared with conventional X-ray diffractometry.

INTRODUCTION

Recrystallization, grinding, compaction, and freeze drying are frequently used in the pharmaceutical industry to obtain a desirable crystalline form of bulk powder and excipients. These processes affect not only the surface area, but also the crystalline disorder of the powder materials. Because both these parameters may affect the bioavailability of a drug through the rate of dissolution (1,2), it is necessary to control the conditions under which the pharmaceutical drug powders are produced. The extent of disorder in a crystalline solid may induce the hygroscopicity of the drug in addition to the flow, mechanical properties, and chemical stability. Because the qualities of a pharmaceutical preparation depend on the characteristics of the bulk powders and excipients, controlling the production process is important. An amorphous solid-state powder may determine the bioavailability of a slightly water-soluble drug because the property affects solubility and hence absorption of the drug in the gastrointestinal tract. However, the amorphous form has problems regarding stability and hygroscopicity, resulting in transformation to a more stable crystalline form during preservation.

Therefore, in order to control the quality of pharmaceutical solid dosage products, techniques for the evaluation of crystallinity of the bulk powders and/or excipients are needed. X-ray diffraction (3-5), differential scanning calorimetry (6), FT-Raman spectroscopy (7), and micro-calorimetry (8) are currently the most widely used methods to evaluate crystallinity.

Near-infrared (NIR) spectroscopy is becoming an important technique for pharmaceutical analysis. NIR spectroscopy is simple and easy because no sample

Corresponding author: Makoto Otsuka, Department of Pharmaceutical Technology, Kobe Pharmaceutical University, Motoyama-Kitamachi 4-19-1, Higashi-Nada, Kobe 658-8558, Japan; telephone: 81-78-441-7531; facsimile, 81-78-441-7532
e-mail: m-otsuka@kobepharm-u.ac.jp

X
224

preparation is required and samples are not destroyed. In the pharmaceutical industry, NIR spectroscopy has been used to determine several pharmaceutical properties, and a growing literature exists in this area. Berntsson et al (9) determined the moisture content in hard gelatin capsules by NIR. Buckton et al (10) reported on the crystalline state of amorphous and crystalline lactose. Buchanan et al (11) and Bianco et al (12) reported on coating of tablets analyzed using the NIR method. Franke et al (13) determined the particle size of lactose by chemoinfometrical methods. Morisseau and Rhodes (14) evaluated tablet hardness by the NIR method.

A variety of chemoinfometric and statistical techniques have been used to extract pharmaceutical information from raw spectroscopic data. Calibration models generated by multiple linear regression (MLR) analysis, principal component analysis, and partial least squares regression analysis have been used to evaluate various parameters (15).

On the other hand, many investigators (16-18) have reported on amorphous and polymorphous characteristics of indomethacin (IMC) and have evaluated crystalline content in the solid, because a meta-stable form transformed into a stable form during production and storage.

In this study, we established a chemoinfometrical method based on FT-NIR spectroscopy to evaluate degree of crystallinity, and we compared the chemoinfometrical method with the conventional powder X-ray diffraction method.

MATERIALS AND METHODS

A bulk powder of IMC, in γ -crystal form (13), was obtained from Yashiro Co., Japan. The crystallinity of this material was assumed to be 100%. Amorphous IMC (6) was obtained by cooling in liquid nitrogen after melting the bulk powder at 165°C for 5 minutes. The crystallinity of this material was assumed to be 0%.

X-Ray Powder Diffraction Analysis

X-ray powder diffraction profiles were taken with an X-ray diffractometer (XD-3A; Shimadzu Co., Japan). The measurement conditions were as follows: target, Cu; filter, Ni; voltage, 30 kV; current, 5 mA; receiving slit, 0.1 mm; time constant, 1 second; scanning speed, 4° 20 min⁻¹. The X-ray powder diffraction profiles were measured as follows: briefly, known quantities of standard mixtures were obtained by physically mixing γ form crystalline and amorphous IMC powders at various ratios (0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, and 100 wt/wt% crystal content) in an agate mortar and pestle without grinding. About 80 mg of each sample powder was carefully loaded in a glass holder without particle orientation using a spatula and glass plate. After the powder X-ray diffraction profiles of samples were measured under the above conditions, the intensity values were normalized to the intensity of silicon powder (20 = 28.4°C) as an external standard. The calibration curves for quantification of crystal content were based on the total relative intensity of 3 diffraction peaks (20 = 11.5, 19.4, and 21.7°C), for the γ form crystal. All data were averages of 5 runs.

Thermal Analysis

Differential scanning calorimetry (DSC) was performed with a Type 3100 instrument (Mac Science Co., Japan). The operating conditions, in an open pan system, were as follows: sample weight, 5 mg; heating rate, 10°C min⁻¹; N₂ gas flow rate, 30 mL min⁻¹.

Fourier Transform Near Infrared (FT-NIR) Spectroscopy

FT-NIR spectra were taken using an NIR spectrometer (InfraProver, Bran + Luebbe Co., Norderstedt, Germany) as follows: A fiber-optic probe was inserted into the sample powder (2 g) in a 20-mL glass bottle, and 32 scans per sample were recorded in the spectral range of 4500 to 10,000 cm⁻¹. A ceramic (Coor's Standard) reference scan was taken for each set of samples. FT-NIR spectra of 11 calibration sample sets were recorded 5 times with the NIR spectrometer. A total of 55 spectral data sets

76
276

Jungbunzlauer

Citric Acid

CAS Registry Number: [77-92-9] - Anhydrous

Chemical Formula: $C_6H_8O_7$

E-Number: E330

CAS Registry Number: [5949-29-1] - Monohydrate

Chemical Formula: $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$

E-Number: E330

- [General Information](#)
- [Specification](#)
- [Characteristics](#)
- [Legal Aspects](#)
- [Form / Granulation / Particle Size](#)
- [Packaging](#)
- [Main Functions / Properties](#)
- [Applications](#)
- [Literature Available](#)

Characteristics

Citric acid anhydrous and monohydrate occur as colourless crystals or a white, crystalline powder. They are odourless substances with a strongly acidic taste. They are slightly deliquescent in moist air, very soluble in water, freely soluble in ethanol (96%) and sparingly soluble in ether.

Citric acid anhydrous and monohydrate are non-toxic and have a low reactivity. They are chemically stable if stored at ambient temperatures. Citric Acid is slightly hygroscopic. In its monohydrate form citric acid is more hygroscopic than in its anhydrous form. The monohydrate is, therefore, more prone to caking than the anhydrous. Citric acid anhydrous and monohydrate are fully biodegradable and can be disposed of with regular waste or sewage according to local legislation.

THE INFORMATION CONTAINED HEREIN HAS BEEN COMPILED CAREFULLY TO THE BEST OF OUR KNOWLEDGE. WE DO NOT ACCEPT ANY RESPONSIBILITY OR LIABILITY FOR THE INFORMATION GIVEN IN RESPECT TO THE DESCRIBED PRODUCTS. OUR PRODUCTS HAVE TO BE APPLIED UNDER FULL AND OWN RESPONSIBILITY OF THE USER, ESPECIALLY IN RESPECT TO ANY PATENT RIGHTS OF OTHERS AND ANY LAW OR GOVERNMENT REGULATION. ALL SALES OF THE DESCRIBED PRODUCTS ARE SUBJECT TO OUR GENERAL CONDITIONS OF SALE.

Source: Characteristics

Online; URL: <http://www.jungbunzlauer.com/products-applications/products/citrics/citric-acid/characteristics.html>

[Retrieved: 28.Sep.2006 1:08:59 AM]

© 2006 Jungbunzlauer AG. All rights reserved.



12
118

TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA

INTERPRETACIÓN PREJUDICIAL 21-IP-2000

Interpretación prejudicial de los artículos 1, 6 párrafo b) y 7 párrafos c) y d) de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, solicitada por el Consejo de Estado de la República de Colombia, Sección Primera, Sala de lo Contencioso Administrativo. E interpretación de oficio de los artículos 17 y 29 *ibidem*. Actor: sociedad AKTIEBOLAGET ASTRA. Solicitud de patente: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE SAL DE BILIS HUMANA ESTIMULADA POR LIPASA Y PARA LA PREPARACIÓN DE COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN". Proceso interno correspondiente al expediente N° 4879.

Magistrado Ponente: Luis Henrique Farías Mata

Quito, 27 de octubre del año 2000

EL TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA

VISTOS:

La solicitud de interpretación prejudicial de los artículos 1°, 6° párrafo b) y 7° párrafos c) y d) de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, interpuesta por el Consejo de Estado de la República de Colombia, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Primera, por intermedio de la Consejera Ponente Dra. Olga Inés Navarrete Barrero; y,

Los documentos que se acompañan a la solicitud de interpretación prejudicial, en particular: la demanda propuesta por la apoderada de la sociedad AKTIEBOLAGET ASTRA y sus anexos; el auto de admisión; la contestación de la demanda por parte de la Superintendencia de Industria y Comercio; y el expediente administrativo conformado con ocasión de la solicitud de patente de invención presentada por la actora en el proceso interno.

Con vista de lo anterior, procede este Tribunal a absolver la consulta formulada, previo resumen tanto de los hechos como de los argumentos y pretensiones de las partes sometidos a la consideración del juez nacional:

a) Antecedentes

El 30 mayo de 1991 la sociedad sueca AKTIEBOLAGET ASTRA solicitó de la División de Nuevas Creaciones de la Superintendencia de Industria y Comercio, la concesión de patente para el invento denominado "procedimiento para la preparación de nuevos compuestos químicos", título que posteriormente fue modificado por el de "procedimiento para la preparación de derivados de sal de bilis humana estimulada por lipasa y para la preparación de composiciones farmacéuticas que los contienen".

Publicado el extracto de la solicitud, y no habiéndose presentado observaciones por parte de terceros, la Oficina Nacional Competente procedió a realizar el examen de

78
219

medio, sin que interese que dicha accesibilidad se produzca en un lugar determinado o esté al alcance de un grupo reducido de personas.

La novedad no es un requisito que deban cumplir todos y cada uno de los componentes que conforman la invención, pudiendo incluso ser conocidos individualmente la totalidad de tales elementos, si combinados entre ellos dan lugar a un objeto o a un procedimiento desconocido anteriormente. En efecto, ninguna invención aparece de la nada; por el contrario, toda innovación requiere aplicar conocimientos y objetos previamente creados o descubiertos por la humanidad, los cuales constituirán la «materia prima» para desarrollar un nuevo producto o procedimiento.

En este sentido, el invento constituye una *derivación del estado de la técnica*, pero, para calificar su carácter de patentable, es preciso determinar si dicha derivación no resulta **evidente** para una persona normalmente versada en la materia técnica. 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.

A estos dos prerrequisitos la ley añade el de la **susceptibilidad de aplicación industrial**, que consiste en que sea posible producir o utilizar el objeto del invento en cualquier tipo de industria, incluida la de los servicios. En virtud de esta exigencia, la innovación que pretenda patentarse deberá poseer un carácter **técnico**, entendido este término en el sentido de aprovechamiento o transformación de las fuerzas de la naturaleza, quedando al margen de la protección por vía de patentes aquellas creaciones de valor meramente científico, económico-comercial o estético.

II. EXCLUSIÓN DEL CONCEPTO DE «INVENCION» DE LAS MATERIAS QUE YA EXISTEN EN LA NATURALEZA

Las exclusiones del concepto de invención establecidas en el artículo 6 de la Decisión 344 son la consecuencia de la aplicación de los tres requisitos objetivos de patentabilidad (novedad, nivel inventivo y aplicación industrial), por lo que las hipótesis determinadas en la referida norma comunitaria, de una u otra forma atentan contra la exigencia de novedad, no son el resultado de la actividad creativa del hombre o no son susceptibles de concretarse en un producto o en un procedimiento industrial.

Las materias que se encuentran en la naturaleza y que no han sido previamente conocidas o accesibles al público, en realidad, no constituyen más que descubrimientos o develaciones de algo existente, y por consiguiente, además de no ser fruto de la actividad intelectual creativa de una persona, ordinariamente carecen de la susceptibilidad de ser aplicados en la industria.

Sin embargo, si de ese descubrimiento o materia ya existente se pueden obtener, como consecuencia de la actividad o esfuerzo inventivo del hombre, nuevos productos o



231

TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA

PROCESO 105-IP-2000

Interpretación prejudicial de los artículos 1,2,3,4,5,6, 7 y 143 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, solicitada por la Segunda Sala del Tribunal de lo Contencioso Administrativo, Distrito de Quito, República del Ecuador. Actora: ALAFAR. Patente: "Composición de Dosificación por vía oral". Proceso interno N° 3376-96-LYM.

Magistrado Ponente: Rubén Herdoíza Mera

EL TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA, En Quito a los veintiún días del mes de marzo del año dos mil uno; en la solicitud sobre interpretación prejudicial formulada por la Segunda Sala del Tribunal de lo Contencioso Administrativo, Distrito de Quito, por intermedio de su Presidente, doctor Luis Berrazueta Erazo.

VISTOS

Que la solicitud recibida por este Tribunal, el 1 de diciembre del año 2000, se encuentra ajustada a las prescripciones del artículo 61 de su Estatuto, y que en consecuencia ha sido admitida a trámite.

1. ANTECEDENTES:

1.1 Partes.

La parte demandante es la Asociación de Laboratorios Farmacéuticos (ALAFAR) y, los demandados, el Ministro de Comercio Exterior, Industrialización y Pesca de la República del Ecuador, el Director Nacional de Propiedad Industrial de ese Ministerio, el Procurador General del Estado ecuatoriano, así como tercero beneficiario, la compañía Schering Corporation.

1.2. Acto administrativo demandado.

La interpretación se plantea en razón de que la Asociación de Laboratorios Farmacéuticos (ALAFAR), demanda ante la jurisdicción consultante, la declaratoria de nulidad de la Resolución N° 0956509, de 1 de agosto de 1996, expedida por el Director Nacional de Propiedad Industrial del Ministerio de Industrias, Comercio, Integración y Pesca, en la cual se concede título de patente para la invención denominada "Composición de dosificación por vía oral de liberación prolongada que comprende lortadina y pseudoefedrina"

Solicita se declare la ilegalidad y la nulidad de dicho acto administrativo y, se reconozca el derecho de ALAFAR para presentar observaciones a ilegales solicitudes de patente. Además, que se reconozca la obligación del Estado de pagar indemnizaciones por los perjuicios causados.

20
23

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

"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 prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido se publique."²

Según el tratadista Gómez Segade, el inventor debe reunir los méritos que le permitan atribuirse una patente, sólo si la invención fruto de su investigación y desarrollo creativo constituye "un salto cualitativo en la elaboración de la regla técnica", actividad intelectual mínima que le permitirá que su invención no sea evidente (no obvia) del estado de la técnica. Es decir, que con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no, si a la invención objeto de estudio no se hubiese podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica, con lo cual la invención se constituye en un "paso" más allá de lo existente.

Este Tribunal estima que es necesario hacer un acopio de lo dispuesto por la norma comunitaria referida, que permite establecer que para la concesión de patente de invención, entre los requisitos de fondo inexcusables estuvo y está la novedad. Esto quiere decir que la invención sea producto de la creatividad humana, porque si no hay creación no hay invención y, que una invención es nueva sólo "cuando no está comprendida en el estado de la técnica". Todo en concordancia con lo dispuesto por los artículos 3º, 4º y 5º de la misma Decisión.

6. EL NIVEL INVENTIVO

Entre los requisitos fundamentales para la patentabilidad se exige que la invención tenga nivel inventivo y la norma del artículo 4 de la Decisión 344 expresa que para que la invención tenga tal nivel inventivo, se requiere que una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, considere que la invención no es resultado obvio ni se ha derivado del estado de la técnica.

El invento puede constituir una *derivación del estado de la técnica*, pero para calificar su carácter de patentable, es preciso determinar si dicha derivación no resulta evidente, como se ha dicho, para una persona normalmente versada en la materia. 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.

² Proceso 1-IP-96, sentencia de 9 de diciembre de 1996, G.O. N° 257 de 14 de abril de 1997, TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA.

Desde la Decisión 85 hasta la 344 actualmente vigente, se ha mantenido el requisito de la novedad como factor esencial para que pueda ser otorgada una patente de invento, añadiéndole además el nivel inventivo y la posibilidad de su aplicación industrial. Tres requisitos de suma importancia que hacen viable la concesión de la patente y que determinan que todo cuanto sea contrario a esa norma no es susceptible de otorgamiento del derecho a ella.

El Tribunal ha expresado que:

"correlativamente a la novedad, la Decisión 344 habla del 'nivel inventivo' conocido también como la 'altura inventiva'. Al respecto vale la pena recoger el criterio del artículo 4 de la misma Decisión que dice: se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".³

7. LA APLICACIÓN INDUSTRIAL

La Decisión 344 añade en su artículo 5, un último requisito que es el de la **susceptibilidad de aplicación industrial**, que consiste en que sea posible producir o utilizar el objeto motivo del invento en cualquier tipo de industria, incluida la de los servicios. En virtud de esta exigencia, la innovación que pretenda patentarse deberá poseer un carácter **técnico**, entendido este término en el sentido de aprovechamiento o transformación de las fuerzas de la naturaleza, quedando al margen de la protección por vía de patentes aquellas creaciones de valor meramente científico, económico-comercial o estético.

Este Tribunal ha expresado que "esto supone que el establecimiento de los tres requisitos de los que habla el artículo 1º de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena tiene el carácter de absolutamente necesario e imprescindible para el otorgamiento de patentes, las cuales no podrían concederse si faltare cualesquiera de ellos, donde "LA NOVEDAD" tiene el carácter predominante, por qué no decir **sine qua non**, ya que la novedad, si bien puede ser un concepto relativo en el tiempo (lo que hoy no se conoce, mañana sí), es un concepto absoluto en apreciación (se conoce o no se conoce) y el artículo 2º de la misma Decisión deja sin lugar a dudas cuando establece: Una invención es nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica"⁴.

Por ello es que, "la Patente es el derecho temporario a excluir a otros de utilizar una invención nueva y útil"⁵

8. LO QUE NO SE CONSIDERA COMO INVENCIONES Y LAS EXCEPCIONES A LA PATENTABILIDAD

Los artículos 6 y 7 de la Decisión 344 están correlacionados entre sí y, desde luego, también con el resto de la Decisión 344. El primero establece lo que no se considerará invención, mientras que el segundo se refiere a los inventos que no serán patentables.

El artículo 6 considera la excepción a las reglas generales de patentabilidad indicando un listado de lo que "no se considera invenciones".

³ Proceso 06-IP-94, sentencia de 9 de diciembre de 1994. G.O. N° 170 de 23 de enero de 1995. TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA.

⁴ Proceso 06-IP-94, sentencia de 9 de diciembre de 1994. G.O. N° 170 de 23 de enero de 1995. TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA.

⁵ Robert M. Shewiid-Propiedad Intelectual, Desarrollo Económico.

27
131

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. ✕

276
25

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.

2731

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 dilitromicina cristaliza en dos polimorfos y al menos en 9 formas solvatadas estequiométricas.

Recapitulando 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.

22

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 recrystalización 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:

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

28
239

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.

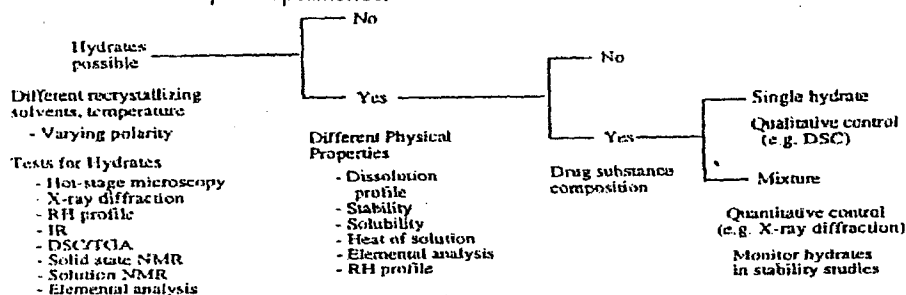
Así entonces, la cristalización puede cambiar radicalmente al variar el solvente, esto es, principalmente al ocurrir un cambio en la polaridad, lo que se da por mecanismos bien entendidos como, por ejemplo, la adsorción selectiva de diferentes moléculas de solvente en las caras específicas de cada polimorfo 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.

27
200

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 influencie 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

ya conocida en el estado de la técnica, puede indicar preliminarmente que se trata de un producto diferente, puesto que de la aplicación de un proceso diferente, el resultado de organización molecular será necesariamente incomparable, conformándose un polimorfo distinto o probablemente ninguno.

En consecuencia de acuerdo a todo lo anterior, en el caso concreto que nos ocupa referente a la patente en análisis, se enfatiza que la Superintendencia de Industria y Comercio realizó el examen de patentabilidad respectivo, bajo el entendido de que, aun cuando la molécula se encontraba comprendida en el estado de la técnica en algunas configuraciones sólidas conocidas, no se encontró que el objeto específico reivindicado en la solicitud, correspondiente a la forma polimórfica particular y su único patrón de difracción de rayos X descrito, estuviera comprendido en el arte previo, ni se dedujera de manera obvia de él.

PRUEBAS:

Solicito se tengan como pruebas las siguientes:

1. Los documentos obrantes en el expediente n° 95-238.869 de la División de Nuevas Creaciones, de la Delegatura de Propiedad Industrial de la Superintendencia de Industria y Comercio.
2. Las que esa Honorable Corporación considere pertinente decretar y practicar de oficio.

ANEXOS

El poder debidamente conferido por la Jefe de la Oficina Asesora Jurídica y sus anexos.

NOTIFICACIONES

Las recibiré en la Secretaría del Consejo-Sala de lo Contencioso Administrativo-Sección Primera, o en la Oficina Jurídica de la Superintendencia de Industria y Comercio ubicada en la Carrera 13 No 27-00, Piso Décimo de Bogotá D. C.

De los Honorables Consejeros de Estado

RAMON FRANCISCO CARDENAS RAMIREZ
C. C No. 19.214.395 de Bogotá
3T. P. No. 25.742 del Consejo Superior de la Judicatura

CONSEJO DE ESTADO
SALA DE LO CONTENCIOSO ADMINISTRATIVO
SECCION PRIMERA

Bogotá, D. E., 17 FEB 2003

El anterior escrito fue presentado personalmente
por el signatario Ramón Francisco
Cardenas Ramirez quien exhibió el acta de
la Judicatura No. 19.214.395 de
Bogotá y tarjeta Profesional
No. 25742 Anexos 2 y 4 de
Cardenas Ramirez 17/2/03.

US 6,583,274 B1

11

TABLE 3-continued

Bond Lengths of CP-472,295 Monohydrate			
C(7)-O(51)	1.438(7)	C(8)-C(9)	1.532(9)
C(9)-C(10)	1.519(7)	C(9)-C(43)	1.525(9)
C(10)-N(11)	1.499(9)	N(11)-C(12)	1.450(6)
C(12)-C(13)	1.523(9)	C(12)-C(45)	1.529(9)
C(13)-C(14)	1.571(7)	C(13)-O(46)	1.418(7)
C(14)-C(15)	1.539(10)	C(14)-O(47)	1.431(8)
C(14)-C(48)	1.513(8)	C(15)-C(49)	1.524(7)
O(18)-C(19)	1.413(7)	C(19)-O(20)	1.405(6)
C(19)-C(24)	1.498(8)	O(20)-C(21)	1.446(6)
C(21)-C(22)	1.528(9)	C(21)-C(25)	1.535(8)
C(22)-C(23)	1.568(7)	C(22)-O(26)	1.434(6)
C(22)-C(26A)	1.525(9)	C(23)-C(24)	1.530(7)
C(23)-C(27)	1.528(9)	C(23)-O(28)	1.444(8)
C(26A)-N(26B)	1.448(8)	N(26B)-C(26C)	1.437(8)
C(26C)-C(26D)	1.485(9)	C(26D)-C(26E)	1.512(8)
O(28)-C(28A)	1.428(7)	O(30)-C(31)	1.391(7)
C(31)-O(32)	1.441(6)	C(31)-C(36)	1.512(9)
O(32)-C(33)	1.441(7)	C(33)-C(34)	1.547(9)
C(33)-C(37)	1.499(7)	C(34)-C(35)	1.532(6)
C(35)-C(36)	1.503(7)	C(35)-N(38)	1.489(8)
C(36)-O(41)	1.403(6)	N(38)-C(39)	1.450(8)
N(38)-C(40)	1.461(8)	C(49)-C(52)	1.486(10)

TABLE 4

Bond Angles of CP-472,295 Monohydrate			
C(2)-O(1)-C(15)	119.1(4)	O(1)-C(2)-C(3)	112.4(4)
O(3)-C(2)-O(16)	122.7(5)	C(3)-C(2)-O(16)	124.8(5)
C(2)-C(3)-C(4)	109.2(4)	C(2)-C(3)-C(17)	109.1(5)
C(4)-C(3)-C(17)	115.2(4)	C(3)-C(4)-C(5)	111.2(4)
C(3)-C(4)-O(18)	111.1(4)	C(5)-C(4)-O(18)	109.7(4)
C(4)-C(5)-C(6)	109.9(4)	C(4)-C(5)-C(29)	110.9(5)
C(6)-C(5)-C(29)	113.3(4)	C(5)-C(6)-C(7)	114.6(4)
C(5)-C(6)-O(30)	112.3(4)	C(7)-C(6)-O(30)	105.0(5)
C(6)-C(7)-C(8)	111.7(4)	C(6)-C(7)-C(42)	109.7(4)
C(8)-C(7)-C(42)	110.1(5)	C(6)-C(7)-O(51)	106.6(4)
C(8)-C(7)-O(51)	111.3(4)	C(42)-C(7)-O(51)	107.3(4)
C(7)-C(8)-C(9)	117.8(5)	C(8)-C(9)-C(10)	113.0(4)
C(8)-C(9)-C(43)	110.7(5)	C(10)-C(9)-C(43)	108.5(5)
C(9)-C(10)-N(11)	111.6(5)	C(10)-N(11)-C(12)	117.3(5)
N(11)-C(12)-C(13)	106.6(4)	N(11)-C(12)-C(45)	112.9(5)
C(13)-C(12)-C(45)	115.4(5)	C(12)-C(13)-C(14)	117.4(4)
C(12)-C(13)-O(46)	109.1(5)	C(14)-C(13)-O(46)	108.5(5)
C(13)-C(14)-C(15)	107.3(4)	C(13)-C(14)-O(47)	107.7(4)
C(15)-C(14)-O(47)	107.8(5)	C(13)-C(14)-C(48)	113.4(5)
C(15)-C(14)-C(48)	112.3(5)	O(47)-C(14)-C(48)	108.1(4)
O(1)-C(15)-C(14)	105.6(5)	O(1)-C(15)-C(49)	108.3(4)
O(14)-C(15)-C(49)	116.3(4)	C(4)-O(18)-C(19)	114.3(4)
O(18)-C(19)-O(20)	112.6(5)	O(18)-C(19)-C(24)	111.2(5)
O(20)-C(19)-C(24)	111.4(4)	C(19)-O(20)-C(21)	114.0(4)
O(20)-C(21)-C(22)	111.8(5)	C(20)-C(21)-C(25)	103.9(4)
C(22)-C(21)-C(25)	115.3(4)	C(21)-C(22)-C(23)	107.7(4)
C(21)-C(22)-O(26)	107.3(5)	C(23)-C(22)-O(26)	108.9(5)
C(21)-C(22)-C(26A)	114.4(5)	C(23)-C(22)-C(26A)	115.9(5)
O(26)-C(22)-C(26A)	102.1(4)	C(22)-C(23)-C(24)	110.2(5)
C(22)-C(23)-C(27)	112.294	C(24)-C(23)-C(27)	109.5(5)
C(22)-C(23)-O(28)	101.9(4)	C(24)-C(23)-O(28)	112.5(4)
C(27)-C(23)-O(28)	110.4(5)	C(19)-C(24)-C(23)	115.7(5)
C(22)-C(26A)-N(26B)	116.5(4)	C(26A)-N(26B)-C(26C)	106.6(4)
N(26B)-C(26C)-C(26D)	118.8(4)	C(26C)-C(26D)-C(26E)	115.6(6)
C(23)-O(28)-C(28A)	118.5(4)	C(6)-O(30)-C(31)	118.0(5)
O(30)-C(31)-O(32)	106.5(4)	O(30)-C(31)-C(36)	107.5(5)
O(32)-C(31)-C(36)	109.6(4)	C(31)-O(32)-C(33)	112.0(4)
O(32)-C(33)-C(34)	108.3(5)	O(32)-C(33)-C(37)	107.2(5)
C(34)-C(33)-C(37)	111.6(4)	C(33)-C(34)-C(35)	108.9(4)
C(34)-C(35)-C(36)	112.2(5)	C(34)-C(35)-N(38)	116.9(4)
C(36)-C(35)-N(38)	108.7(5)	C(31)-C(36)-C(35)	111.3(5)
C(31)-C(36)-O(41)	108.2(4)	C(35)-C(36)-O(41)	109.9(5)
C(35)-N(38)-C(39)	111.8(5)	C(35)-N(38)-C(40)	114.5(5)
C(39)-N(38)-C(40)	110.7(5)	C(15)-C(49)-C(52)	114.8(4)

The above three dimensional structure shows a plot of the refined crystal structure. The absolute configuration was not

12

determined in this analysis because no "heavy atom" was present in the structure.

Example 4

Preparation of Crystalline CP-472,295 Sesquahydrate

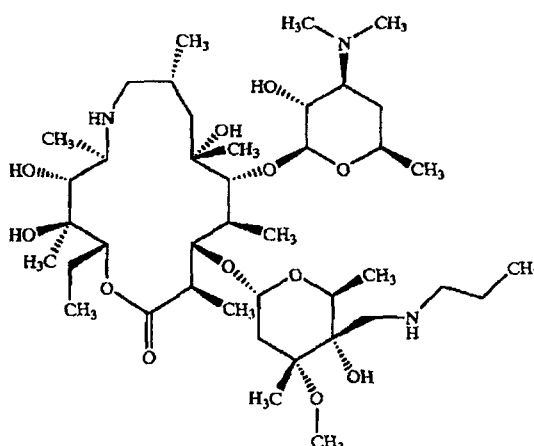
CP-472,295 (0.3 grams) was dissolved in 1 ml ethyl acetate at room temperature. To the clear solution was added 0.4 ml water. The solution was stirred overnight, during which time the sesquahydrate formed as a precipitate. The precipitate was removed by filtration.

This invention is not to be limited by the examples and details provided above, and its scope is further defined by the claims appended hereto.

What is claimed is:

1. A crystalline form of a compound of Formula 1:

Formula 1



2. A crystalline form of claim 1 wherein said crystalline form is one of anhydrous, monohydrate and sesquahydrate.

3. A crystalline form of claim 1 which has an X-ray powder diffraction pattern that exhibits characteristic peaks expressed in 2θ at about 6.0, 8.6, 9.7, 15.4, 15.9, 17.5, 18.2, 18.7, and 21.

4. The crystalline form of claim 3 which has an X-ray powder diffraction pattern according to FIG. 1.

5. A crystalline form of claim 1 which has a differential scanning calorimetry spectrum comprising an event with an onset at about 75° C. or about 193° C.

6. The crystalline form of claim 5 which has a differential scanning calorimetry spectrum according to FIG. 2.

7. A crystalline form of claim 1 which is non-hygroscopic for about 72 hours or to about 7 days when stored at about 87% relative humidity and 25° C.

8. A crystalline form of claim 1 which has an X-ray powder diffraction pattern that exhibits characteristic peaks expressed in 2θ at about 6.2, 7.6, 9.2, 9.5, 12.3, 12.9, 14.2, 14.6, 17.8, and 19.5.

9. The crystalline form of claim 8 which has an X-ray powder diffraction pattern according to FIG. 4.

10. A crystalline form of claim 1, which has the single crystal parameters that are provided in Table 1.

11. The crystalline form of claim 10 which comprises atoms at atomic positions relative to the origin of the unit cell as set forth in Table 2, bond lengths as set forth in Table 3, or bond angles as set forth in Table 4.

12. The crystalline form of claim 11 which has a single crystal structure according to FIG. 5.

30
7/14

US 6,583,274 B1

13

13. The crystalline form of claim 12 which has a differential scanning calorimetry spectrum according to FIG. 6.

14. A crystalline form of claim 1 which has an X-ray powder diffraction pattern which exhibits characteristic peaks expressed in 2θ at about 5.2, 7.4, 11.2, 11.7, 12.3, 12.9, 14.9, 15.4, 16.7, and 17.9.

15. The crystalline form of claim 14 which has an X-ray powder diffraction pattern according to FIG. 7.

16. A crystalline form of claim 1 which has a differential scanning calorimetry spectrum comprising an event with an onset at about 101°C .

17. The crystalline form of claim 16 which has a differential scanning calorimetry spectrum according to FIG. 8.

14

18. A pharmaceutical composition comprising a crystalline form of a compound of Formula 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

19. The pharmaceutical composition of claim 18 wherein the crystalline form is one of anhydrous, monohydrate and sesquahydrate.

20. The pharmaceutical composition of claim 18 wherein said pharmaceutical composition is suitable for oral, rectal, intravenous parenteral, intramuscular parenteral, transdermal, buccal, nasal, sublingual, or subcutaneous administration.

* * * * *



Office de la Propriété
Intellectuelle
du Canada

Un organisme
d'Industrie Canada

Canadian
Intellectual Property
Office

An agency of
Industry Canada

CA 2372206 C 2006/01/10

(11)(21) 2 372 206 246

(12) BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT

(13) C

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2000/04/14

(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2000/11/23

(45) Date de délivrance/Issue Date: 2006/01/10

(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2001/11/15

(86) N° demande PCT/PCT Application No.: IB 2000/000463

(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2000/069874

(30) Priorité/Priority: 1999/05/18 (60/134,644) US

(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ C07H 17/08, A61K 31/7052, A61P 31/04, A61P 33/02

(72) Inventeurs/Inventors:

RAFKA, ROBERT JOHN, US;
ALLEN, DOUGLAS JOHN MELDRUM, US;
RAGAN, COLMAN BRENDAN, US;
MORTON, BARRY JAMES, US

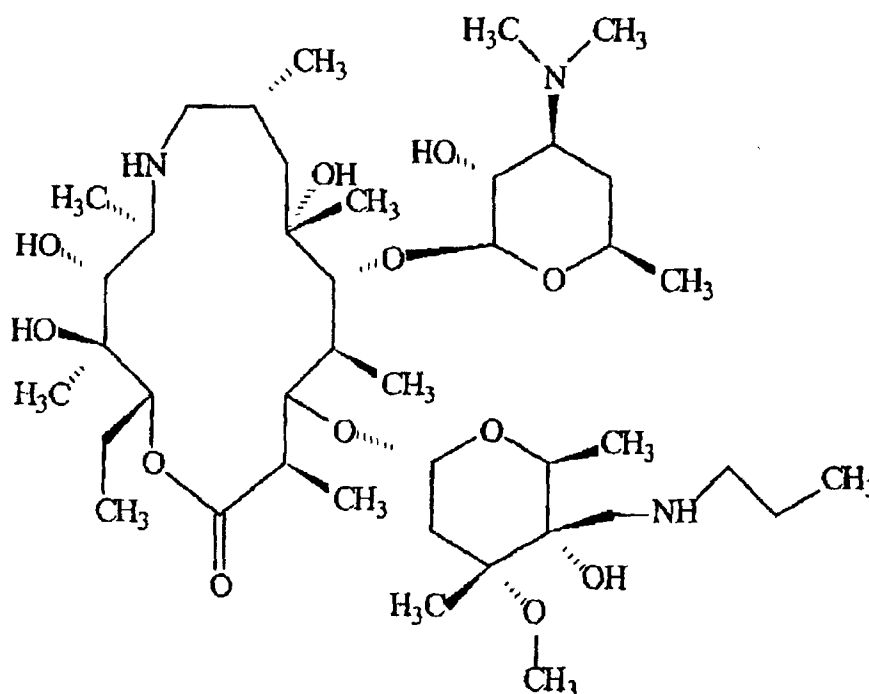
(73) Propriétaire/Owner:

PFIZER PRODUCTS INC., US

(74) Agent: SMART & BIGGAR

(54) Titre : NOUVELLES FORMES CRISTALLINES D'UN MACROLIDE

(54) Title: NOVEL CRYSTALLINE FORMS OF A MACROLIDE ANTIBIOTIC



Formula 1

(57) Abrégé/Abstract:

Novel crystalline forms of a compound of formula (1) are disclosed. Also disclosed are pharmaceutical compositions comprising these forms, and methods of their preparation and use.

Canada

<http://opic.gc.ca> • Ottawa-Hull K1A 0C9 • <http://cipo.gc.ca>

OPIC



CIPO

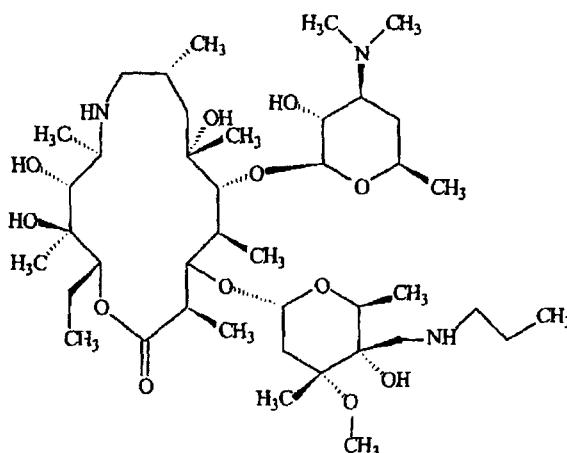
CA 02372206 2004-12-16

69387-477

23

CLAIMS:

1. A crystalline form of a compound of Formula 1:



Formula 1

2. The crystalline form of claim 1 wherein the crystalline form is one of anhydrous, monohydrate and sesquahydrate.
3. The crystalline form of claim 1, which has an X-ray powder diffraction pattern that exhibits characteristic peaks expressed in 2 θ at about 6.0, 8.6, 9.7, 15.4, 15.9, 17.5, 18.2, 18.7, and 21.
4. The crystalline form of claim 3 which has an X-ray powder diffraction pattern expressed numerically as:

Angle 2-Theta°	d value Angstrom	Intensity Count	Intensity %
3.28	26.91452	209	1.5
4.92	17.94614	205	1.5
6.187	14.27301	13713	100
7.847	11.25702	175	1.3
8.542	10.34294	1239	9
9.638	9.16909	3722	27.1

CA 02372206 2004-12-16

69387-477

24

10.782	8.19899	329	2.4
11.447	7.7239	333	2.4
12.266	7.2101	1752	12.8
13.257	6.67331	209	1.5
13.894	6.36854	249	1.8
14.422	6.13674	259	1.9
15.371	5.75963	1322	9.6
15.788	5.60841	1047	7.6
16.752	5.28796	419	3.1
17.51	5.06054	2867	20.9
18.066	4.90601	1021	7.4
18.607	4.7647	3196	23.3
19.29	4.59753	688	5
19.516	4.54473	733	5.3
20.239	4.38395	478	3.5
20.992	4.22853	972	7.1
21.66	4.09957	849	6.2
22.61	3.92935	283	2.1
23.12	3.84383	264	1.9
23.442	3.7917	328	2.4
23.718	3.74818	361	2.6
24.637	3.61041	266	1.9
24.824	3.58365	278	2
25.621	3.47406	200	1.5
26.361	3.37811	308	2.2
26.739	3.3312	349	2.5
27.332	3.26034	242	1.8
27.867	3.19889	199	1.5
28.694	3.10854	200	1.5
29.093	3.06685	194	1.4
29.669	3.00859	247	1.8
30.432	2.93489	155	1.1
30.71	2.90893	165	1.2
31.289	2.85638	251	1.8
32.941	2.71682	165	1.2

CA 02372206 2004-12-16

69387-477

25

33.703	2.6571	194	1.4
34.588	2.59112	234	1.7
34.8	2.57584	189	1.4
35.583	2.52095	156	1.1
37.531	2.39441	168	1.2
38.596	2.33079	178	1.3
38.851	2.31604	207	1.5

5. The crystalline form of claim 1, which has a differential scanning calorimetry spectrum comprising an event with an onset at about 75°C or about 193°C.

5 6. The crystalline form of claim 5 which has a differential scanning calorimetry spectrum which defines an endotherm with an onset temperature of about 194°C, a peak temperature of about 196°C and an enthalpy of about 51 joules/g.

10 7. The crystalline form of claim 1 which is non-hygroscopic for about 72 hours or to about 7 days when stored at about 87% relative humidity and 25°C.

8. The crystalline form of claim 1 which has an X-ray powder diffraction pattern that exhibits characteristic
15 peaks expressed in 2θ at about 6.2, 7.6, 9.2, 9.5, 12.3, 12.9, 14.2, 14.6, 17.8, and 19.5.

9. The crystalline form of claim 8 which has an X-ray powder diffraction pattern expressed numerically as:

Angle 2-Theta°	d value Angstrom	Intensity Count	Intensity % %
5.943	14.85878	2605	2.6
7.59	11.63782	99999	100
9.188	9.61662	49906	49.9
9.546	9.25735	41492	41.5

CA 02372206 2004-12-16

69387-477

26

9.861	8.96196	15101	15.1
10.274	8.60281	58387	58.4
11.313	7.81477	14874	14.9
12.353	7.15936	54099	54.1
12.961	6.82477	41182	41.2
14.186	6.23805	74659	74.7
14.557	6.07988	70043	70
14.903	5.93947	31391	31.4
15.219	5.81704	10213	10.2
15.658	5.65472	8748	8.7
15.918	5.563	7857	7.9
16.527	5.35944	5554	5.6
16.825	5.26518	5207	5.2
17.208	5.14878	6834	6.8
17.43	5.0837	9929	9.9
17.794	4.98044	71959	72
18.668	4.74938	11881	11.9
19.508	4.54665	45007	45
20.136	4.4063	16521	16.5
20.585	4.31113	11680	11.7
20.864	4.25405	17643	17.6
21.18	4.19131	22111	22.1
21.574	4.11566	6657	6.7
22.097	4.01938	10325	10.3
22.343	3.97573	17913	17.9
22.813	3.89477	19189	19.2
23.209	3.82925	24426	24.4
23.461	3.78872	12840	12.8
24.73	3.59711	11069	11.1
25.342	3.51155	3657	3.7
25.657	3.46923	7058	7.1
25.953	3.43032	9500	9.5
26.647	3.34255	3423	3.4
27.181	3.27808	6553	6.6
27.504	3.24024	2467	2.5

CA 02372206 2004-12-16

69387-477

27

28.151	3.16726	6112	6.1
28.541	3.12489	12099	12.1
29.086	3.06758	8231	8.2
29.592	3.01623	5911	5.9
29.928	2.98317	6778	6.8
30.775	2.90292	3624	3.6
31.128	2.87081	9190	9.2
31.602	2.82881	5331	5.3
31.868	2.80586	3819	3.8
32.23	2.77508	3418	3.4
32.528	2.75037	3601	3.6
32.785	2.7294	2130	2.1
33.341	2.68517	4088	4.1
33.715	2.6562	5240	5.2
34.323	2.61051	3339	3.3
34.818	2.57455	5606	5.6
35.117	2.55332	3687	3.7
35.414	2.53255	3688	3.7
36.039	2.49007	2690	2.7
36.627	2.45145	1469	1.5
37.071	2.42312	3164	3.2
37.816	2.37704	3409	3.4
38.595	2.33084	2607	2.6
38.993	2.30794	2204	2.2
39.552	2.27663	3573	3.6
39.838	2.26093	2896	2.9

10. The crystalline form of claim 1, which has single crystal parameters that are substantially the same as those provided in Table 1.

- 5 11. The crystalline form of claim 10 which comprises atoms at atomic positions relative to the origin of the unit cell as set forth in Table 2, bond lengths as set forth in Table 3, or bond angles as set forth in Table 4.

CA 02372206 2004-12-16

69387-477

28

12. The crystalline form of claim 11 which has a single crystal structure as shown in Figure 4.

13. The crystalline form of claim 12 which has a differential scanning calorimetry spectrum which defines:

5 an endotherm with an onset temperature of about 75°C, a peak temperature of about 94°C and an enthalpy of about -50 joules/gram;

an endotherm with an onset temperature of about 176°C, a peak temperature of about 177°C and an enthalpy of
10 about -4 joules/gram;

an exotherm with a peak temperature of about 180°C; and

an endotherm with an onset temperature of about 193°C, a peak temperature of about 196°C and an enthalpy of
15 about -56 joules/gram.

14. The crystalline form of claim 1 which has an X-ray powder diffraction pattern which exhibits characteristic peaks expressed in 2θ at about 5.2, 7.4, 11.2, 11.7, 12.3, 12.9, 14.9, 15.4, 16.7, and 17.9.

20 15. The crystalline form of claim 14 which has an X-ray powder diffraction pattern expressed numerically as:

relative humidity percent	weight change percent	comment
0	0.00	initial point
5	-0.03	
10	-0.03	
15	-0.05	
20	-0.07	
25	-0.08	

CA 02372206 2004-12-16

69387-477

29

30	-0.08
35	-0.08
40	-0.07
45	-0.06
50	-0.06
55	-0.05
60	-0.05
65	-0.04
70	-0.03
75	-0.02
80	0.00
85	0.04
90	0.09
85	0.03
80	0.00
75	-0.02
70	-0.04
65	-0.06
60	-0.08
55	-0.09
50	-0.10
45	-0.11
40	-0.11
35	-0.11
30	-0.12
25	-0.11
20	-0.11
15	-0.10
10	-0.10

16. The crystalline form of claim 1 which has a differential scanning calorimetry spectrum comprising an event with an onset at about 101°C.

CA 02372206 2004-12-16

39
154

69387-477

30

17. The crystalline form of claim 16 which has a differential scanning calorimetry spectrum which defines:

an endotherm with an onset temperature of about 101°C, a peak temperature of about 103°C and an enthalpy of about -43 joules/gram;

an exotherm with a peak temperature of about 110°C; and

an endotherm with an onset temperature of about 196°C, a peak temperature of about 199°C and an enthalpy of about -54 joules/gram.

18. A pharmaceutical composition comprising the crystalline form of any one of claims 1 to 17 and a pharmaceutically acceptable carrier.

19. The pharmaceutical composition of claim 18, which is for oral, rectal, parenteral, transdermal, buccal, nasal, sublingual, or subcutaneous administration.

20. A process of preparing any one of a crystalline anhydrous, monohydrate, and sesquahydrate form of a compound of Formula 1 as shown in claim 1, which comprises:

dissolving an amount of a compound of Formula 1 in one of an anhydrous, nonaqueous and ethyl acetate solvent, respectively;

cooling the solution to a temperature at which the full amount of the compound of Formula 1 is no longer soluble in the solution; and

isolating by filtration any crystals that are formed.

21. A product of the process of claim 20.

CA 02372206 2004-12-16

69387-477

31

22. Use of a crystalline form of a compound of Formula 1 as shown in claim 1 for treating a bacterial or protozoal infection in a mammal.

23. The use of claim 22 wherein the crystalline form
5 is one of anhydrous, monohydrate, and sesquahydrate form.

SMART & BIGGAR

OTTAWA, CANADA

PATENT AGENTS

41
25

(12) PATENT
(19) AUSTRALIAN PATENT OFFICE

(11) Application No. AU 200035729 B2
(10) Patent No. 772283

(54) Title
Novel crystalline forms of a macrolide antibiotic

(51) International Patent Classification(s)
C07H 017/08 A61K 031/70

(21) Application No: 200035729 (22) Application Date: 2000.04.14

(87) WIPO No: W000/69874

(30) Priority Data

(31) Number (32) Date (33) Country
60/134644 1999.05.18 US

(43) Publication Date: 2000.12.05

(43) Publication Journal Date: 2001.02.08

(44) Accepted Journal Date: 2004.04.22

(71) Applicant(s)
Pfizer Products Inc.

(72) Inventor(s)
Robert John Rafka; Douglas John Meldrum Allen; Colman
Brendan Ragan; Barry James Morton

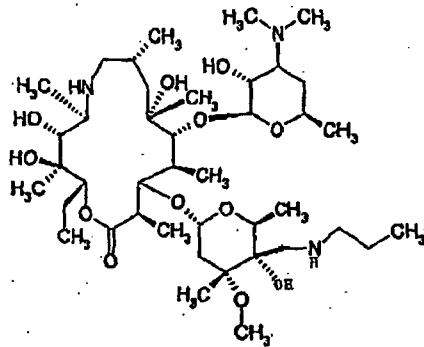
(74) Agent/Attorney
SPRUSON and FERGUSON, GPO Box 3898, SYDNEY NSW 2001

(56) Related Art
WO 1998/056802

4L
258

The claims defining the invention are as follows:

1. A crystalline form of a compound of Formula 1:

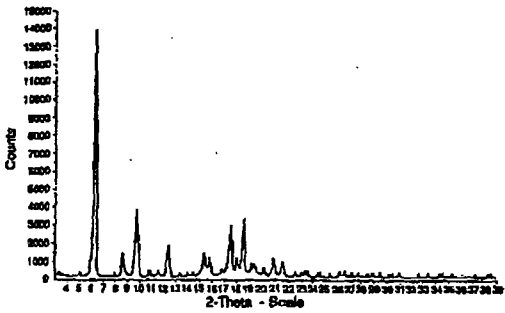


Formula 1

5 wherein said crystalline form is one of anhydrous, monohydrate and sesquihydrate.

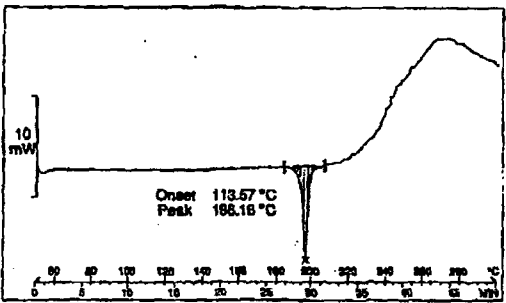
2. A crystalline form of claim 1 which has an X-ray powder diffraction pattern that exhibits characteristic peaks expressed in 2θ at about 6.0, 8.8, 9.7, 15.4, 15.9, 17.5, 18.2, 18.7, and 21.

10 3. The crystalline form of claim 2 which has an X-ray powder diffraction pattern

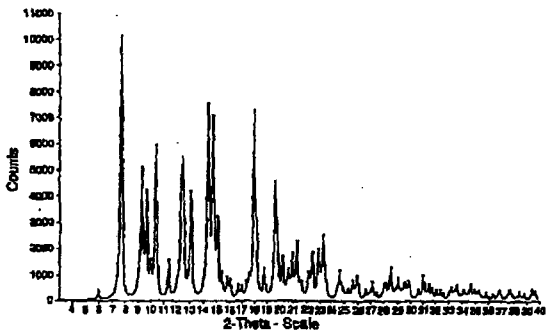


AS
25/9

4. A crystalline form of claim 1 which has a differential scanning calorimetry spectrum comprising an event with an onset at about 78°C or about 193°C.
5. The crystalline form of claim 4 which has a differential scanning calorimetry spectrum:



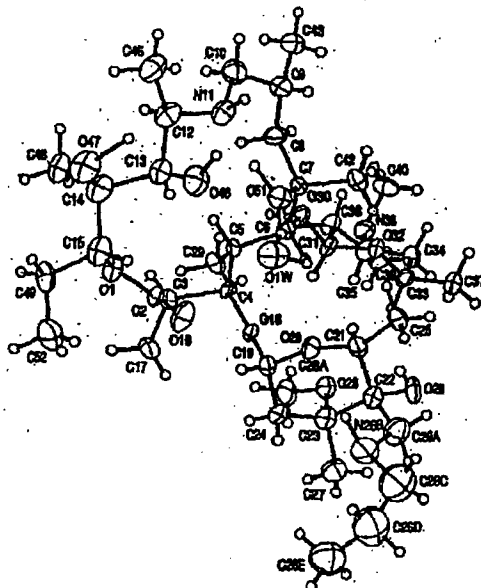
6. A crystalline form of claim 1 which is non-hygroscopic for about 72 hours or to about 7 days when stored at about 87% relative humidity and 25°C.
7. A crystalline form of claim 1 which has an X-ray powder diffraction pattern that exhibits characteristic peaks expressed in 2θ at about 6.2, 7.6, 9.2, 9.5, 12.3, 12.8, 14.2, 14.6, 17.8, and 19.5.
8. The crystalline form of claim 7 which has an X-ray powder diffraction pattern:



48
760

-25-

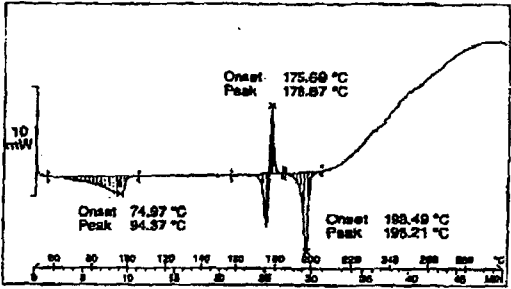
9. A crystalline form of claim 1, which has single crystal parameters that are substantially the same as those provided in Table 1.
10. The crystalline form of claim 9 which comprises atoms at atomic positions relative to the origin of the unit cell as set forth in Table 2, bond lengths as set forth in Table 3, or bond angles as set forth in Table 4.
11. The crystalline form of claim 10 which has a single crystal structure:



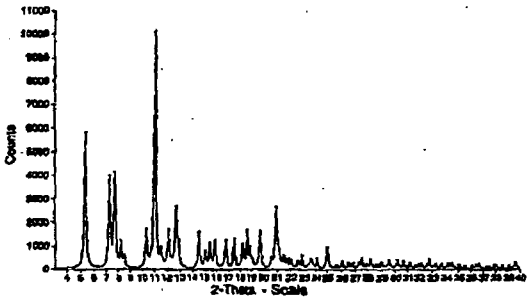
12. The crystalline form of claim 11 which has a differential scanning calorimetry spectrum:

-29-

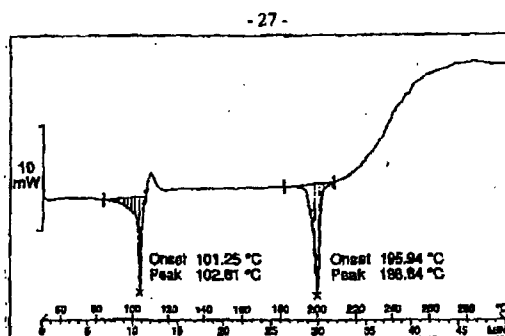
45
761



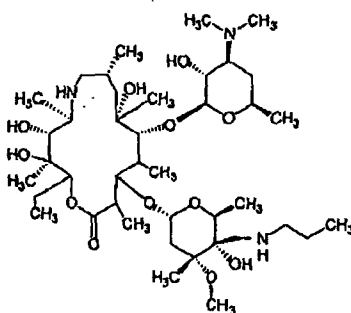
13. A crystalline form of claim 1 which has an X-ray powder diffraction pattern which exhibits characteristic peaks expressed in 2θ at about 5.2, 7.4, 11.2, 11.7, 12.3, 12.9, 14.9, 16.4, 16.7, and 17.9.
- 5 14. The crystalline form of claim 13 which has an X-ray powder diffraction pattern:



15. A crystalline form of claim 1 which has a differential scanning calorimetry spectrum comprising an event with an onset at about 101°C.
16. The crystalline form of claim 15 which has a differential scanning calorimetry spectrum:
- 10

46
267

17. A crystalline form of a compound of Formula 1:



Formula 1

5 wherein said crystalline form is one of anhydrous, monohydrate and sesquahydrate, substantially as hereinbefore described with reference to any one of Examples 1 to 4.

18. A pharmaceutical composition comprising a crystalline form of a compound of Formula 1 as claimed in any one of claims 1 to 17 and a pharmaceutically acceptable carrier.

10 19. The pharmaceutical composition of claim 18 wherein said pharmaceutical composition is suitable for oral, rectal, parenteral (intravenous, intramuscular), transdermal, buccal, nasal, sublingual, or subcutaneous administration.

20. A process of preparing any one of a crystalline anhydrous, monohydrate, and sesquahydrate form respectively of a compound of Formula 1 which comprises:

[2-4-2006]00171.doc

47
167

- 28 -

dissolving an amount of a compound of Formula 1 in one of an anhydrous solvent, a solvent containing between about 0.05 and about 15% by volume water, and ethyl acetate solvent containing between about 1 and about 10% by volume water, respectively;

cooling the solution to a temperature at which the full amount of the compound of Formula 1 is no longer soluble in the solution; and
isolating by filtration any crystals that are formed.

21. A process of preparing any one of a crystalline anhydrous, monohydrate, and sesquahydrate form respectively of a compound of Formula 1 which comprises:

dissolving an amount of a compound of Formula 1 in one of an anhydrous solvent, a solvent containing between about 0.05 and about 15% by volume water, and ethyl acetate solvent containing between about 1 and about 10% by volume water, respectively;
cooling the solution to a temperature at which the full amount of the compound of Formula 1 is no longer soluble in the solution; and

isolating by filtration any crystals that are formed, substantially as hereinbefore described with reference to any one of Examples 1 to 4.

22. The product of the process of claim 20 or claim 21.

23. A method of treating a bacterial or protozoal infection in a mammal comprising administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a crystalline form of a compound of Formula 1 as claimed in any one of claims 1 to 17 or 22 or a therapeutically effective amount of a composition as claimed in claim 18 or claim 19.

24. Use of a therapeutically effective amount of a crystalline form of a compound of Formula 1 as claimed in any one of claims 1 to 17 or 22 for the manufacture of a medicament for the treatment of a bacterial or protozoal infection in a mammal.

Dated 18 February, 2004

Pfizer Products Inc.

Patent Attorneys for the Applicant/Nominated Person
SPRUSON & FERGUSON

(E.C. 1/04) (P.027.4ac.2)

78
764

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-033394-00008-0000
Fec: 2006-10-03 17:05:11 Dep. 2028 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 51

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 72.747
FECHA : SEPTIEMBRE 20 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52198850	20/09/2006	4,848,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

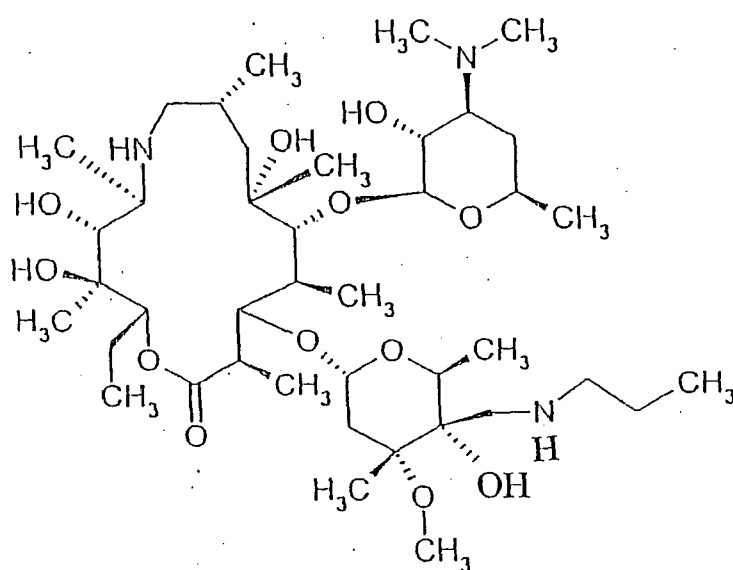
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

48
261

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Una forma cristalina de un compuesto de Fórmula 1:



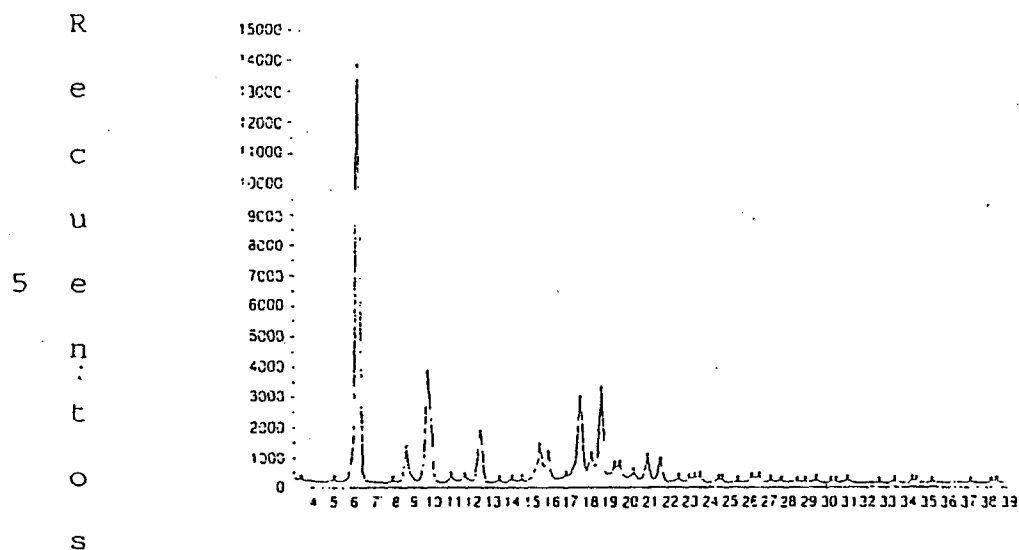
Fórmula 1

en la que dicha forma cristalina es una de las siguientes, anhidra, monohidrato o sesquahidrato.

2. Forma cristalina según la Reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos característicos, expresados en unidades 2θ , a aproximadamente 6,0, 8,6, 9,7, 15,4, 15,9, 17,5, 18,2, 18,7 y 21.

3. Forma cristalina según la Reivindicación 2, que tienen un patrón de difracción de rayos X en polvo:

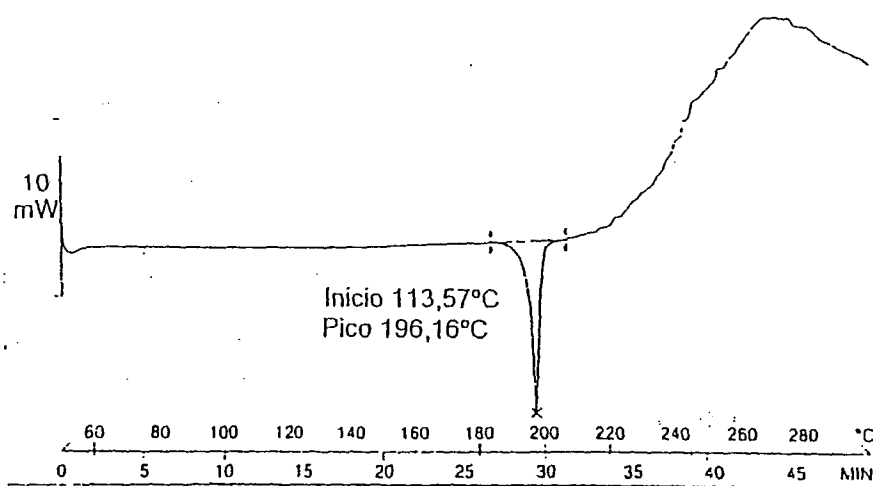
52
768



Escala 2θ

4. Forma cristalina según la reivindicación 1, que tiene un espectro de calorimetría de barrido diferencial que comprende un fenómeno físico que se inicia a aproximadamente 75°C o a aproximadamente 193°C.

5. Forma cristalina según la reivindicación 4, que tiene un espectro de calorimetría de barrido diferencial:

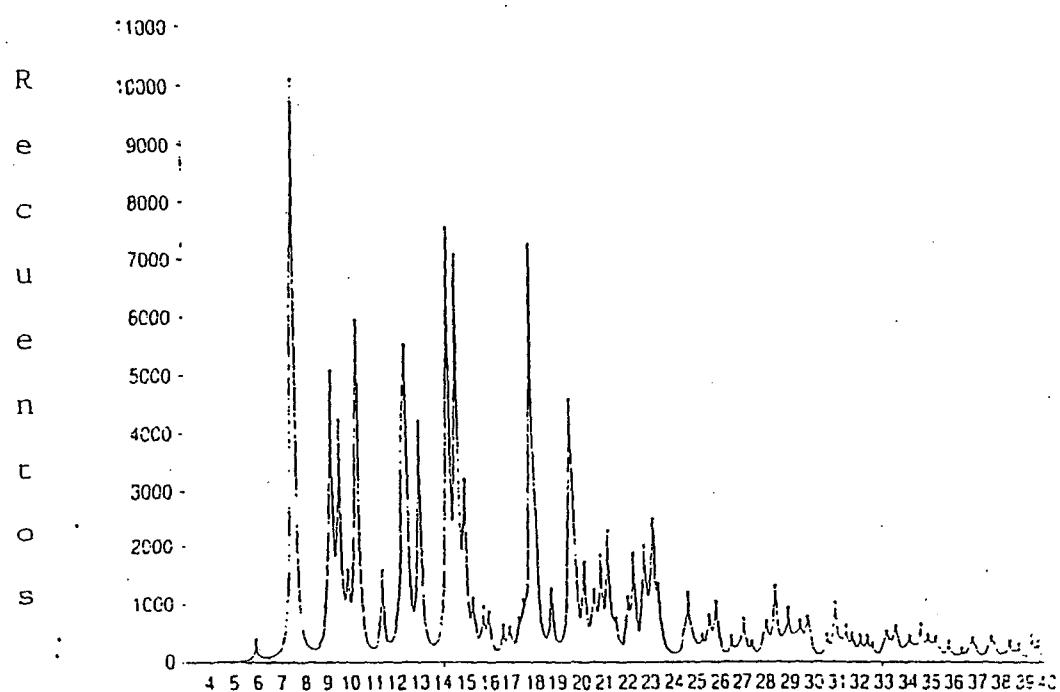


51
267

6. Forma cristalina según la reivindicación 1, que es no higroscópica durante aproximadamente 72 horas a aproximadamente 7 días cuando se almacena a una humedad relativa de aproximadamente un 87% y 25°C.

7. Forma cristalina según la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos característicos, expresados en 2θ , a aproximadamente 6,2, 7,6, 9,2, 9,5, 12,3, 12,9, 14,2, 14,6, 17,8 y 19,5.

8. Forma cristalina según la reivindicación 7, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo:



Escala 2θ

9. Forma cristalina según la reivindicación 1, que

52
768

tiene unos parámetros de monocristal que son sustancialmente los mismos que los presentados en la Tabla 1.

Tabla 1

Parámetros cristalinos	
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 10,557(1) Å
	b = 19,396(1) Å
	c = 23,223(1) Å
	$\alpha = 90,0^\circ$
	$\beta = 90,0^\circ$
	$\gamma = 90,0^\circ$
	V = 4755,2(6) Å ³
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Moléculas por celdilla unidad	4
Densidad (g/cm)	1,151

10. Forma cristalina según la reivindicación 9, que comprende átomos en posiciones atómicas relativas al origen de la celda unidad como los presentados en la Tabla 2,

Tabla 2

Coordenadas atómicas (x10) y parámetros térmicos isotrópicos (Axi 03) de monohidrato de CP-472.295

53
269

5					
	Átomo	x	y	z	U
	O(1)	5018(3)	5945	7383(2)	54(1)
	C(2)	6028(4)	5657(3)	7336(3)	48(1)
10	C(3)	6207(4)	4909(3)	7462(3)	38(1)
	C(4)	7653(3)	4785(3)	7299(3)	37(1)
	C(5)	7779(4)	4493(3)	6693(3)	38(1)
	C(6)	9169(4)	4552(3)	6488(3)	40(1)
	C(7)	9473(4)	5214(3)	6143(3)	43(1)
15	C(8)	8867(4)	5199(3)	5533(3)	53(1)
	C(9)	9018(4)	5840(3)	5153(3)	56(1)
	C(10)	7862(4)	6306(3)	5163(3)	65(1)
	N(11)	7626(4)	6592(3)	5752(3)	58(1)
	C(12)	6355(4)	6834(3)	5878(3)	62(1)
20	C(13)	6206(4)	6810(3)	6530(3)	56(1)
	C(14)	4850(4)	6951(3)	6783(3)	65(1)
	C(15)	4855(4)	6702(3)	7412(3)	57(1)
	O(16)	6722(3)	5972(3)	7961(2)	72(1)
	C(17)	5690(4)	4443(3)	7941(3)	51(1)
25	O(18)	8252(3)	4328(2)	7703(2)	35(1)
	C(19)	8710(4)	4657(3)	8205(3)	40(1)
	O(20)	9792(3)	5060(2)	8098(2)	50(1)

5A
240

Coordenadas atómicas (x10) y parámetros térmicos isotrópicos
(Axi 03) de monohidrato de CP-472.295

Átomo	x	y	z	U
C(21)	10918(4)	4662(3)	7972(3)	50(1)
C(22)	11306(4)	4210(3)	8482(3)	52(1)
C(23)	10160(4)	3726(3)	8628(3)	54(1)
C(24)	8940(4)	4147(3)	8677(3)	44(1)
C(25)	11894(4)	5207(3)	7790(3)	63(1)
O(26)	12354(3)	3795(3)	8296(2)	68(1)
C(26A)	11874(4)	4605(3)	8987(3)	77(1)
N(26B)	11031(4)	5067(3)	9292(3)	83(1)
C(26C)	11775(4)	5397(4)	9731(3)	141(1)
C(26D)	11128(4)	5662(3)	10254(3)	139(1)
C(26E)	10157(4)	5184(3)	10518(3)	111(1)
C(27)	10373(4)	3322(3)	9184(3)	76(1)
O(28)	10149(3)	3265(2)	8140(2)	54(1)
C(28A)	9134(4)	2782(3)	8089(3)	75(1)
C(29)	7248(4)	3748(3)	6662(3)	49(1)
O(30)	9525(3)	3988(2)	6110(2)	46(1)
C(31)	10221(4)	3448(3)	6344(3)	47(1)
O(32)	11465(3)	3717(2)	6464(2)	43(1)
C(33)	12290(4)	3201(3)	6706(3)	46(1)
C(34)	12517(4)	2638(3)	6246(3)	55(1)
C(35)	11236(4)	2339(3)	6062(3)	42(1)

35
271

Coordenadas atómicas (x10) y parámetros térmicos isotrópicos
(Axi 03) de monohidrato de CP-472.295

Átomo	x	y	z	U
C(36)	10313(4)	2892(3)	5889(3)	51(1)
C(37)	13499(4)	3556(3)	6870(3)	59(1)
N(38)	11254(4)	1800(3)	5606(3)	60(1)
C(39)	11779(4)	1156(3)	5816(3)	78(1)
C(40)	11874(4)	2009(3)	5072(3)	79(1)
O(41)	9105(3)	2605(3)	5813(3)	77(1)
C(42)	10909(4)	5304(3)	6094(3)	66(1)
C(43)	9284(4)	5634(3)	4531(3)	68(1)
C(45)	6057(4)	7527(3)	5597(3)	74(1)
O(46)	7068(3)	7282(3)	6783(2)	68(1)
O(47)	4657(4)	7681(2)	6786(3)	80(1)
C(48)	3797(4)	6626(30)	6434(3)	69(1)
C(49)	3668(4)	6856(3)	7762(3)	69(1)
O(51)	8999(3)	5783(2)	6477(2)	54(1)
C(52)	3794(4)	6731(3)	8391(3)	85(1)
O(1W)	8868(4)	6632(3)	7432(2)	83(1)

58
272

longitudes de enlace como las presentadas en la Tabla 3 o

Tabla 3

Longitudes de enlace de monohidrato de CP-472.295

O(1)-C(2)	1,340(6)	O(1)-C(15)	1,480(6)
C(2)-C(3)	1,517(8)	C(2)-O(16)	1,217(7)
C(3)-C(4)	1,591(6)	C(3)-C(17)	1,533(8)
C(4)-C(5)	1,522(8)	C(4)-O(18)	1,438(7)
C(5)-C(6)	1,547(6)	C(5)-C(29)	1,552(8)
C(6)-C(7)	1,549(8)	C(6)-C(30)	1,450(7)
C(7)-C(8)	1,554(8)	C(7)-C(42)	1,530(6)
C(7)-O(51)	1,438(7)	C(8)-C(9)	1,532(9)
C(9)-C(10)	1,519(7)	C(9)-C(43)	1,525(9)
C(10)-N(11)	1,499(9)	N(11)-C(12)	1,450(6)
C(12)-C(13)	1,523(9)	C(12)-C(45)	1,529(9)
C(13)-C(14)	1,571(7)	C(13)-O(46)	1,418(7)
C(14)-C(15)	1,539(10)	C(14)-O(47)	1,431(8)
C(14)-C(48)	1,513(8)	C(15)-C(49)	1,524(7)
O(18)-C(19)	1,413(7)	C(19)-O(20)	1,405(6)
C(19)-C(24)	1,498(8)	O(20)-C(21)	1,446(6)
C(21)-C(22)	1,528(9)	C(21)-C(25)	1,535(8)
C(22)-C(23)	1,568(7)	C(22)-O(26)	1,434(6)
C(22)-C(26A)	1,525(9)	C(23)-C(24)	1,530(7)
C(23)-C(27)	1,528(9)	C(23)-O(28)	1,444(8)
C(26A)-N(26B)	1,448(8)	N(26B)-C(26C)	1,437(8)
C(26C)-C(26D)	1,485(9)	C(26D)-C(26E)	1,512(8)
O(28)-C(28A)	1,428(7)	O(30)-C(31)	1,391(7)
C(31)-O(32)	1,441(6)	C(31)-C(36)	1,512(9)
O(32)-C(33)	1,441(7)	C(33)-C(34)	1,547(9)
C(33)-C(37)	1,499(7)	C(34)-C(35)	1,532(6)
C(35)-C(36)	1,503(7)	C(35)-N(38)	1,489(8)
C(36)-O(41)	1,403(6)	N(38)-C(39)	1,450(8)
N(38)-C(40)	1,461(8)	C(49)-C(52)	1,486(10)

67
223

ángulos de enlace como los presentados en la Tabla 4.

Tabla 4

Ángulos de enlace de monohidrato de CP-472.295

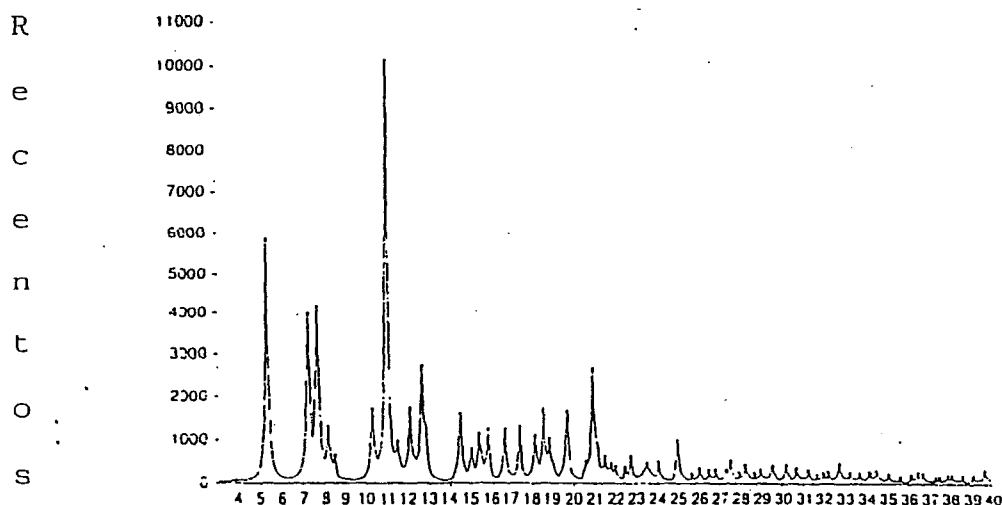
C(2) - O(1) - C(15)	119,1 (4)	(1) - C(2) - C(3)	112,4 (4)
O(3) - C(2) - O(16)	122,7 (5)	C(3) - C(2) - O(16)	124,8 (5)
C(2) - C(3) - C(4)	109,2 (4)	C(2) - C(3) - C(17)	109,1 (5)
C(4) - C(3) - C(17)	115,2 (4)	C(3) - C(4) - C(5)	111,2 (4)
C(3) - C(4) - O(18)	111,1 (4)	C(5) - C(4) - O(18)	109,7 (4)
C(4) - C(5) - C(6)	109,9 (4)	C(4) - C(5) - C(29)	110,9 (5)
C(6) - C(5) - C(29)	113,3 (4)	C(5) - C(6) - C(7)	114,6 (4)
C(5) - C(6) - O(30)	112,3 (4)	C(7) - C(6) - O(30)	105,0 (5)
C(6) - C(7) - C(8)	111,7 (4)	C(6) - C(7) - C(42)	109,7 (4)
C(8) - C(7) - C(42)	110,1 (5)	C(6) - C(7) - O(51)	106,6 (4)
C(8) - C(7) - O(51)	111,3 (4)	C(42) - C(7) - O(51)	107,3 (4)
C(7) - C(8) - C(9)	117,8 (5)	C(8) - C(9) - C(10)	113,0 (4)
C(8) - C(9) - C(43)	110,7 (5)	C(10) - C(9) - C(43)	108,5 (5)
C(9) - C(10) - N(11)	111,6 (5)	C(10) - N(11) - C(12)	117,3 (5)
N(11) - C(12) - C(13)	106,6 (4)	N(11) - C(12) - C(45)	112,9 (5)
C(13) - C(12) - C(45)	115,4 (5)	C(12) - C(13) - C(14)	117,4 (4)
C(12) - C(13) - O(46)	109,1 (5)	C(14) - C(13) - O(46)	108,5 (5)
C(13) - C(14) - C(15)	107,3 (4)	C(13) - C(14) - O(47)	107,7 (4)
C(15) - C(14) - O(47)	107,8 (5)	C(13) - C(14) - C(48)	113,4 (5)
C(15) - C(14) - C(48)	112,3 (5)	O(47) - C(14) - C(48)	108,1 (4)
O(1) - C(15) - C(14)	105,6 (5)	O(1) - C(15) - C(49)	108,3 (4)
O(14) - C(15) - C(49)	116,3 (4)	C(4) - O(18) - C(19)	114,3 (4)

28
271

Ángulos de enlace de monohidrato de CP-472.295

O(18) -C(19) -O(20)	112,6(5)	O(18) -C(19) -C(24)	111,2(5)
O(20) -C(19) -C(24)	111,4(4)	C(19) -O(20) -C(21)	114,0(4)
O(20) -C(21) -C(22)	111,8(5)	C(20) -C(21) -C(25)	103,9(4)
C(22) -C(21) -C(25)	115,3(4)	C(21) -C(22) -C(23)	107,7(4)
C(21) -C(22) -O(26)	107,3(5)	C(23) -C(22) -O(26)	108,9(5)
C(21) -C(22) -C(26A)	114,4(5)	C(23) -C(22) -C(26A)	115,9(5)
O(26) -C(22) -C(26A)	102,1(4)	C(22) -C(23) -C(24)	110,2(5)
C(22) -C(23) -C(27)	112,2(94)	C(24) -C(23) -C(27)	109,5(5)
C(22) -C(23) -O(28)	101,9(4)	C(24) -C(23) -O(28)	112,5(4)
C(27) -C(23) -O(28)	110,4(5)	C(19) -C(24) -C(23)	115,7(5)
C(22) -C(26A) -N(26B)	116,5(4)	C(26A) -N(26B) -C(26C)	106,6(4)
N(26B) -C(26C) -C(26D)	118,8(4)	C(26C) -C(26D) -C(26E)	115,6(6)
C(23) -O(28) -C(28A)	118,5(4)	C(6) -O(30) -C(31)	118,0(5)
O(30) -C(31) -O(32)	106,5(4)	O(30) -C(31) -C(36)	107,5(5)
O(32) -C(31) -C(36)	109,6(4)	C(31) -O(32) -C(33)	112,0(4)
O(32) -C(33) -C(34)	108,3(5)	O(32) -C(33) -C(37)	107,2(5)
C(34) -C(33) -C(37)	111,6(4)	C(33) -C(34) -C(35)	108,9(4)
C(34) -C(35) -C(36)	112,2(5)	C(34) -C(35) -N(38)	116,9(4)
C(36) -C(35) -N(38)	108,7(5)	C(31) -C(36) -C(35)	111,3(5)
C(31) -C(36) -O(41)	108,2(4)	C(35) -C(36) -O(41)	109,9(5)
C(35) -N(38) -C(39)	111,8(5)	C(35) -N(38) -C(40)	114,5(5)
C(39) -N(38) -C(40)	110,7(5)	C(15) -C(49) -C(52)	114,8(4)

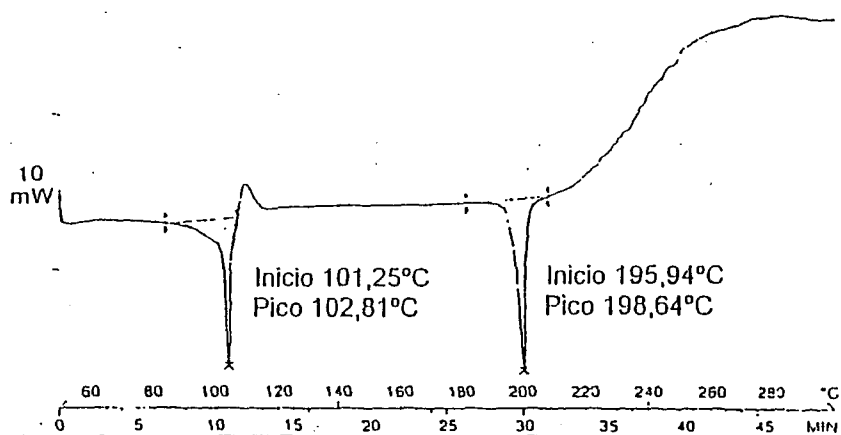
11. Forma cristalina según la reivindicación 10, que tiene una estructura de monocristal:



Escala 2θ

15. Forma cristalina según la reivindicación 1, que tiene un espectro de calorimetría de barrido diferencial que comprende un fenómeno físico que se inicia a aproximadamente 101°C.

16. Forma cristalina según la reivindicación 15, que tiene un espectro de calorimetría de barrido diferencial:



17. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de un compuesto de Fórmula 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. Composición farmacéutica según la reivindicación 17, en la que la forma cristalina es una de las siguientes, anhidra, monohidrato y sesquahidrato.

19. Composición farmacéutica según la reivindicación 17, en la que dicha composición farmacéutica es adecuada para administración oral, rectal, parenteral (intravenosa, intramuscular), transdérmica, bucal, nasal, sublingual o subcutánea.

61
177

20. Un proceso para preparar una forma cristalina anhidra de un compuesto de fórmula 1, como está definido en la Reivindicación 1, el cual comprende disolver una cantidad de un compuesto de fórmula 1 en un solvente seco o en una mezcla de solventes, enfriar la solución a una temperatura a la cual la totalidad del compuesto de fórmula 1 no es soluble en la solución y aislar por filtración los cristales que se han formado.

21. Un proceso para preparar una forma cristalina anhidra de un compuesto de fórmula 1, como está definido en la Reivindicación 1, el cual comprende la deshidratación de una forma cristalina monohidrato de un compuesto de fórmula 1, como está definido en la Reivindicación 1.

22. Un proceso para preparar una forma cristalina monohidrato de un compuesto de fórmula 1, como está definido en la Reivindicación 1, el cual comprende disolver una cantidad de un compuesto de fórmula 1 en un solvente no acuoso seleccionado entre etanol, isopropil eter y mezclas de ellos, conteniendo entre aproximadamente 0.05 y aproximadamente 15% de agua en volumen, enfriar la solución a una temperatura a la cual la totalidad del compuesto de fórmula 1 no es soluble en la solución y aislar por filtración los cristales que se han formado.

23. Un proceso para preparar una forma cristalina sesquahidratada de un compuesto de fórmula 1, como está definido en la Reivindicación 1, el cual comprende disolver una cantidad de un compuesto de fórmula 1 en acetato de etilo conteniendo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10% de agua en volumen, enfriar la solución a una temperatura a la cual la totalidad del compuesto de fórmula 1 no es soluble en la solución y aislar por filtración los cristales que se han formado.

278

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 33394, realizado según el artículo 48 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 95-121
- . Ejemplos: folios 122-131
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: folios 265-277
- . Se reivindica prioridad, presentada en Estados Unidos el 21.05.99, bajo el número 60/134644

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 23 de la presente solicitud, se refiere a nuevas formas cristalinas de un antibiótico macrólido de fórmula (I). Se revelan sus métodos de preparación y composiciones farmacéuticas que lo contienen.

Clasificación internacional de patentes A 61 K 31/015

Determinación del estado de la técnica:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud - 18.05.99-, relacionados con la materia de la presente solicitud:

N°	Documento	Título	Fecha de publicación
1	WO 9856802	"Derivados de 4"sustituido-9-deoxo-9 A-Homoeritromicina A	17.12.98
2		"Remington Farmacia"	31.12.95
3		"Farmacotécnia Teórica y Práctica"	31.12.81

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

Teniendo en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio enviado, la respuesta del solicitante y en cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación del NIVEL INVENTIVO

El artículo 18 de la decisión 486 establece que *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*

La publicación WO 9856802 se relacionan con derivados de homoeitromicina A de fórmula (I), cuyos sustituyentes se revelan en la descripción, se revelan sus métodos de síntesis y su aplicación como agentes antibacteriales.

Los libros de texto "Remington Farmacia" y "Farmacotécnica Teórica y Práctica" enseñan el polimorfismo como una propiedad ampliamente difundida dentro de los compuestos activos, se enseña además formas pseudo polimórficas que son aquellas que se caracterizan por la absorción de humedad del medio. Se explica además los métodos de cristalización y su importancia dentro de las ciencias farmacéuticas

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proveer hidratos y formas anhidras del compuesto CP-472295 (tulatromicina), es una derivación evidente del estado de la técnica ya que con las enseñanzas los documentos citados, junto con los conocimientos de una persona medianamente versada en la materia, se obtendrían de manera evidente los hidratos que se desean proteger.

Finalmente no se demuestran ventajas sorprendentes o efectos inesperados de las formas polimórficas de la presente solicitud en relación a los que se encuentran revelados en el estado de la técnica.

En respuesta a los argumentos del solicitante, se le aclara que, si bien en la anterioridad WO 9856802 no se insinúa, ni se sugiere la presencia de cristales o procedimientos de cristalización, es obvio para los conocimientos usuales de una persona versada en la materia (evidenciados en los libros de texto citados) que el polimorfismo es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en la forma de más de una especie cristalina y que las diferentes formas polimórficas de un compuesto dado en general son diferentes en estructura y propiedades como los cristales de dos compuestos distintos, por lo tanto **es una obligación de la persona versada en la materia incluir estudios rigurosos para determinar la presencia de polimorfos** y, una vez que se determina, **es necesario establecer las condiciones en las cuales puede producirse cada una de esas formas** (disolvente, velocidad, temperatura, etc). Es decir, queda claro que el trabajo realizado en la presente solicitud hace parte de los estudios rutinarios dentro de la formulación de nuevos productos farmacéuticos y que, por lo tanto, no tiene nivel inventivo. →

En cuanto a las propiedades reportadas de baja higroscopicidad o forma de los cristales, se insiste en que era de esperar que las formas cristalinas obtenidas tuvieran propiedades diferentes, debido a que los polimorfos se conforman de manera diferente entre ellos, por lo tanto los resultados que se reportan no son sorprendentes, ratificando la falta de nivel inventivo de la presente solicitud. En cuanto al comentario hecho por este despacho respecto al comportamiento de los hidratos y formas anhidras, vale la pena aclarar que son conocimientos usuales de una persona medianamente versada en cristalización y polimorfismo y que para conocimiento del solicitante, también se encuentra en los libros de texto citados por este despacho; de otra parte, queda claro que el solicitante trata de desviar la atención de este despacho citando excepciones dentro de las propiedades de los hidratos como un intento de desvirtuar lo dicho en el primer examen de fondo. →

Finalmente, si se siguen las directrices que cita el solicitante sobre la correcta evaluación de esta solicitud, esta solicitud se deriva de manera evidente de los conocimientos usuales de una persona medianamente versada en cristalización y polimorfismo, debido a que se determinaron las condiciones en que los polimorfos del compuesto CP-472295 se

forman, mediante un juego usual de cambios de solvente y temperatura que, si bien son dispendiosos, no implican una labor creativa y en donde la conformación del compuesto (no la actividad del investigador) da las propiedades diferentes del mismo.

En conclusión, las formas polimórficas que se reivindican no implican una actividad intelectual o creativa, que permita reconocer el nivel inventivo de la presente solicitud.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	WO 9856802	1-23	Nivel Inventivo
2	"Remington Farmacia"	1-23	Nivel Inventivo
3	"Farmacotécnia Teórica y Práctica"	1-23	Nivel Inventivo

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda NEGAR el privilegio solicitado para las reivindicaciones 1-23 (folios 265-277) de la presente solicitud.

CONCEPTO TÉCNICO Número 1643	Jefe de la División Nuevas creaciones	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
---------------------------------	---------------------------------------	-------------------------------------