



No. 01-011529- -00022-0000

Fecha: 2010-09-02 16:21:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 17

As. 4.510

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: Expediente No. 01 011.529 - Solicitud de Patente de Invención a favor de
ASTRAZENECA AB y SHIONOGI & CO. LTD.

Titulada: "DERIVADOS DE PIRIMIDINA"

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., asumo el poder conferido en mi como apoderado de la sociedad ASTRAZENECA AB y SHIONOGI & CO. LTD, según lo acredita el documento de poder presentado ante esa División, y manifiesto a usted que debidamente notificado de la Resolución No. 42169 del 12 de agosto de 2010, interpongo contra ella en debido término, RECURSO DE REPOSICIÓN, para que sea revocada en su totalidad, y en su lugar se conceda el Privilegio de Patente, para el objeto de la solicitud en referencia.

Respaldo el RECURSO en los siguientes

HECHOS:

1. La Resolución arriba citada No. 42169 niega el Privilegio exclusivo de Patente de Invención para el objeto de la solicitud de la referencia considerando que:

DECIMO: Que las reivindicaciones 1 a 5, contenidas en el folio 238, no cumplen con los requisitos de claridad y nivel inventivo. Lo anterior de acuerdo con las siguientes consideraciones:

i. No se cumple con el artículo 30

La Superintendencia concluye que la materia tal y como ha sido modificada continúa presentando falta de precisión y claridad, por lo que no cumple con las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486. No obstante, se advierte que la materia reclamada permite la comparación con el arte previo, como en efecto se realizó.

ii. Determinación del Estado de la Técnica

Consultadas las bases de datos con disponibles se encontraron los siguientes documentos anteriores a la fecha de prioridad y relacionados con la materia en estudio.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP0521471 ≈ US5260440	Pyrimidine derivatives as HMG-CoA reductase inhibitors	07/01/1993
D2	XP000882043	Synthesis and biological activity of methanesulfonamide pyrimidine and N-methanesulphonyl pyrrole-substituted 3,5-dihydroxy-6-heptanoates, a novel series of HMGCōA reductase inhibitors	1997

Nivel Inventivo

Con relación al nivel inventivo, afirma el señor Examinador que la obtención de sales de rosuvastatina a partir de una solución en acetonitrilo del compuesto es evidente para una persona normalmente versada en la materia, toda vez que es posible derivar las condiciones del proceso para la obtención de sales de rosuvastatina a partir de las enseñanzas de D1 y D2.

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "DERIVADOS DE PIRIMIDINA".

FUNDAMENTOS:

En cuanto a las consideraciones del Señor Examinador relacionadas con la claridad y concisión de la solicitud, de acuerdo al artículo 30 de la Decisión 486, respetuosamente discrepamos de su posición cuando afirma que la reivindicación 1 presenta falta de claridad dado que no se especifican las condiciones del proceso para proveer la solución de rosuvastatina inicial. A este respecto, respetuosamente consideramos que el experto en la materia estaría en plena capacidad de reconocer que el numeral a) de la reivindicación 1 hace referencia únicamente al compuesto de partida del proceso reivindicado. En este sentido, el proceso no incluye o pretende reclamar en ningún

273

275³

momento un proceso para obtener este compuesto de partida, que ya se conoce en el estado de la técnica, por lo que no resulta necesario especificar las condiciones del proceso para llegar a él. Por esta razón, un técnico entrenado en el arte estaría en plena capacidad de establecer que este numeral solo pretende precisar cual es el compuesto de partida con el que debe ejecutar el proceso descrito en esta reivindicación, por lo que el requisito de claridad y concisión se cumple adecuadamente en este caso. Además, consideramos que la definición que se da al proceso en las reivindicaciones actuales es completamente acorde con el objeto de la invención, el cual es proporcionar un proceso de producción de ciertos compuestos mediante el camino reivindicado, por lo que creemos necesario que la evaluación de claridad de la solicitud se realice teniendo en cuenta este factor.

①

También afirma el Señor Examinador que lo señalado en el literal c) no se puede considerar una etapa de proceso sino una condición de reacción asociada a las características del solvente requerido. A este respecto, se encuentra que el Señor Examinador tiene la razón, sin embargo queda claro que esta condición de proceso está asociada y correctamente referenciada a la etapa descrita en el numeral b). En este sentido, el único fin de incluir este nuevo numeral es darle una mayor claridad y especificidad al proceso reivindicado, garantizando que las condiciones en que se ejecuta la etapa b) fueran completamente entendibles para el técnico versado en la materia. Consideramos entonces que este numeral c) constituye una completa aclaración y especificidad de una etapa del proceso reivindicado, entendible para el técnico entrenado en el arte, por lo que se cumple con el requisito de claridad también en este caso.

②

Finalmente, el Señor Examinador considera como no aceptable definir el proceso por el producto que se desea obtener ya que estos productos no cumplen con los requisitos de patentabilidad. En este caso, es preciso señalar que la materia, tal como se reivindica, solo pretende protección sobre el proceso para llegar a estas sales, y que el hecho de nombrarlas en el numeral d) solo pretende especificar el tipo de compuestos a los que el técnico entrenado en el arte, al ejecutar el proceso reivindicado, llegaría siguiendo los pasos descritos en la solicitud. En particular, los pasos descritos en las reivindicaciones son etapas del proceso que se definen, como en cualquier reacción química, por los reactivos utilizados, los medios de reacción y los productos finales, por lo que las reivindicaciones son completamente claras por si mismas. Más aún, consideramos que su aceptación no debe depender del cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de las sales, ya que estas no son el objeto reclamado en la

③

invención, y que el hecho de mencionarlas únicamente busca especificar adecuadamente el proceso y lograr el completo entendimiento del mismo por parte de un técnico versado en la materia.

En conclusión, en cuanto a las objeciones de claridad, consideramos que la reivindicación 1 establece claramente los pasos y condiciones del proceso, indicando además al técnico todos los compuestos involucrados en el proceso, por lo que constituye una colección de información lo suficientemente completa para cumplir con los requerimientos establecidos de claridad y concisión establecidos en la decisión 486, en concordancia con el objeto de la invención.

Ahora en cuanto a las objeciones al nivel inventivo, en vista de los documentos EP0521471 (D1) y XP000882043 (D2), nuevamente discrepamos de la posición del Señor Examinador y afirmamos que las enseñanzas de estos dos documentos no serían suficientes para que un técnico entrenado en la materia llegue a la presente invención de manera obvia. En particular, no existen enseñanzas o sugerencias suficientes, en ninguno de estos documentos, que permitan llegar al proceso reivindicado que incluye los intermediarios específicos descritos en la solicitud. Aún cuando D1 hace referencia a sales de sodio de rosuvastatina, y D2 a un procedimiento para llegar a la forma amorfa a partir de esta, los caminos se alejan demasiado, y solo el presente proceso logra alcanzar ventajas sustanciales sobre estos documentos. (4)

A este respecto, el Señor Examinador encuentra como insuficiente el gráfico presentado en nuestro memorial anterior, ya que el producto final del proceso reivindicado corresponde a la sal de calcio amorfa. Además considera que existe una contradicción evidente ya que en este escrito se afirma que las sales que presentan mayores ventajas en cuanto al nivel de higroscopicidad son las sales cristalinas de metilamonio, etil-amonio, tris(hidroximetil)metilamonio y amonio de rosuvastatina, mientras que se reivindica el proceso para fabricar la sal amorfa de calcio.

En respuesta, es de vital importancia resaltar que, como se encuentra soportado en la descripción, la invención se refiere al desarrollo de un proceso para producir la sal amorfa de calcio, mediante la inclusión de ciertos compuestos intermediarios en el mismo. Por lo tanto, las propiedades superiores ya demostradas, en cuanto al desempeño higroscópico de los intermediarios, confieren ventajas sustanciales al proceso global de producción de la sal amorfa, mas no buscan mejorar las propiedades del producto final obtenido. (5)

275
277

En particular, en concordancia con la adecuada definición del problema técnico por parte del Señor Examinador, la descripción de la solicitud establece que las sales amorfas llevan a problemas en su fabricación por lo que es necesario identificar intermediarios cristalinos que permitan diseñar procesos más eficientes. Este tipo de intermediarios, dada su baja higroscopicidad, pueden purificarse más fácilmente que la sal amorfa lo cual permite aislar, posteriormente, este producto final con un nivel de pureza y uniformidad superiores y adecuados para alcanzar todas las especificaciones farmacéuticas (ver descripción solicitud, página 6, párrafo 2).

De esta manera, los datos presentados anteriormente deben entenderse como evidencia de las ventajas al proceso global reivindicado, que consiste en la producción de la sal amorfa de calcio, y no únicamente como ventajas de los compuestos, los cuales no son el objeto a proteger. Por esta razón, consideramos que diseñar procesos que involucren este tipo de compuestos resulta en un aporte sustancial al estado de la técnica que debe ser reconocido como inventivo. (5)

El Señor Examinador afirma además que desde 1993 se conocía la existencia de la molécula rosuvastatina y sus ventajas farmacotécnicas y terapéuticas con respecto a otros inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa, por lo que tanto el proceso como el producto reclamado no constituyen el resultado del despliegue de la actividad inventiva del cristalógrafo.

Al respecto, es preciso reiterar que en ningún momento se está buscando protección sobre el producto rosuvastatina ya conocido. Por el contrario, las reivindicaciones se refieren únicamente a un proceso para producirlo, mediante ciertos mecanismos de reacción y condiciones, que permiten llegar a él por medios nunca antes conocidos. Si bien el producto final obtenido ya se conoce, el proceso reivindicado constituye un avance en el estado de la técnica dado que los intermediarios involucrados le confieren ventajas muy importantes como las anteriormente mencionadas. (6)

Adicionalmente, la presente invención soluciona un problema recurrente en la industria farmacéutica al proporcionar procesos que pueden llegar a ser realmente escalables a nivel industrial y satisfacer adecuadamente las necesidades de los usuarios de los medicamentos. Para dar un mayor soporte a esto, adjuntamos el artículo "*Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy*" donde se establece que los polimorfos presentan un reto para científicos que desean producir medicamentos de una calidad consistente (ver página 118, párrafo 1). Además, se (7)

276
278

establece en este documento que estos compuestos reflejan una necesidad práctica de caracterizar todas las formas sólidas de una sustancia para que pueda ser exitosamente producida mediante procesos farmacéuticos estándar (ver página 118, párrafo 2). En este sentido, consideramos que se demuestra la necesidad de desarrollar procesos, como el reivindicado, que involucren este tipo de compuestos para lograr un proceso realizable y eficiente que permita producir el agente activo, que en este caso es la sal amorfa de calcio de rosuvastatina. Por esta razón, la solución desarrollada por los inventores constituye un aporte sustancial inventivo al arte previo conocido, el cual no debe en ningún momento ser subestimado por el Señor Examinador.

En conclusión, de acuerdo a los anteriores argumentos se ha demostrado que la presente solicitud cumple con los requisitos de claridad, concisión y nivel inventivo en concordancia con la legislación vigente, por lo que se le solicita respetuosamente al Señor Examinador revocar su decisión y conceder el beneficio solicitado, puesto que la invención efectivamente cumple con todos los requisitos de nivel inventivo de acuerdo con la Decisión 486.

Lo anterior tiene fundamento en las siguientes normas,

DERECHO:

1. Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, el cual, a la letra dice:

"Artículo 14: 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."

2. El Artículo 48 del mismo estatuto que establece:

"Artículo 48: Si el examen definitivo fuere favorable, se otorgará el título de la patente. Si fuere parcialmente favorable, se otorgará el título solamente para las reivindicaciones aceptadas. Si fuere desfavorable se denegará".

279
277

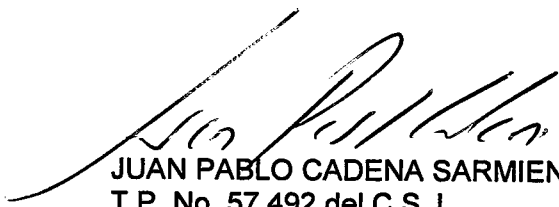
Por las razones anteriormente expuestas, solicito a ese despacho REPONER la decisión tomada mediante Resolución No. 42169 del 12 de agosto de 2010 y tendiente a obtener la concesión del Privilegio de Patente de conformidad con el Artículo 48 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, arriba citado.

NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la Secretaría General de la Superintendencia de Industria y Comercio, o en su defecto, en mi Oficina de Abogado, situada en la Calle 70A No. 4-41 de la ciudad de Bogotá.

Del Señor Superintendente,

Atentamente,


JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70A No. 4-41

Bogotá, 2 de septiembre de 2010
MXB/NFA

**COMPARECENCIA PERSONAL Y
AUTENTICACION DE FIRMA**

NOTARIA 16 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

La Notaria 16 de Bogotá, D.C da fe que el
anterior escrito dirigido a Super

Industria y Comercio
fue presentado personalmente por.

CADENA SARMIENTO JUAN PABLO

Identificado con: C.C. 80410337

Tarjeta Profesional 57492

y declaro que su contenido es cierto y que es
suya la firma puesta en el.

Bogotá D.C 02/09/2010

756t5bnt5g5ug5t5



Beatriz Vargas de Rohenes
Notaria 16



Los Pst. Chs.

2808
278

Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy

Lian Yu, Susan M. Reutzel and Gregory A. Stephenson

The potential impact of changing crystal forms during late-stage drug development, in terms of cost and product delay, justifies systematic and early characterization of polymorphism. A thorough understanding of polymorph characteristics also allows selection of the best form to market. The authors review the key elements of polymorph characterization (identification and quantitation, structures, properties and structure–property relationships). The emphasis is on recent developments and an integrated characterization strategy for different types of polymorphs using crystallographic, spectroscopic, microscopic and thermal techniques.

Lian Yu*, Susan M. Reutzel
and Gregory A. Stephenson
Lilly Research Laboratories
Eli Lilly and Company
Indianapolis, IN 48285, USA
*tel: +1 317 276 1448
fax: +1 317 277 2154
e-mail: yu_lian@lilly.com

▼ Pharmaceuticals may exist in numerous solid forms which may feature different physical and chemical properties. These solid forms include 'true' polymorphs, solvates (pseudo-polymorphs), desolvates and amorphous solids (Figure 1). This phenomenon, broadly referred to as 'polymorphism' in this review, presents both a challenge to pharmaceutical scientists who wish to produce drugs of consistent quality and an opportunity for materials scientists who are interested in understanding the structure–property relationships in organic solids. Thus the importance of polymorphism has prompted much interest in the characterization of pharmaceutical solids^{1–4}.

The authors use an extended definition of polymorphism¹ that includes all solid forms of the same molecule that have the same vapor, liquid or solution phase. Thus, true polymorphs, desolvates, liquid crystals, amorphous materials and mixtures thereof are all considered to be polymorphs, and solvates were also included in this definition. This extended definition reflects a practical need to characterize all solid forms of a

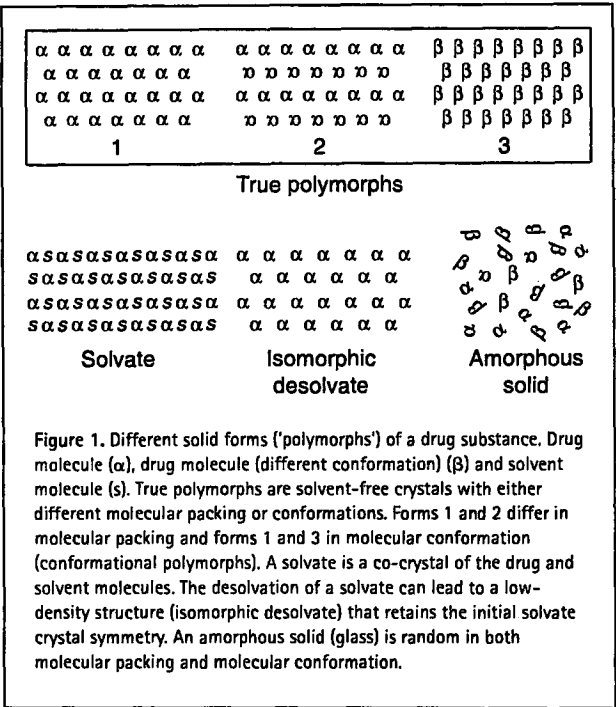
drug substance that can be produced by standard pharmaceutical processes: crystallization, milling, freeze drying, spray drying, wet granulation, solid dispersion, and 'accelerated' storage (Figure 2).

Aside from its impact on drug quality, it is important to characterize polymorphism for other reasons:

- Crystal forms may be patentable
- The types of solid forms that a molecule produces may be variable. Thus, some molecules yield true polymorphs and others solvates; some crystallize easily, others form glasses; and some polymorphs crystallize predictably, whereas others are elusive ('disappearing polymorphs')⁵
- Regulatory expectations for the characterization of new drug products have expanded to include the polymorph types and their purity levels⁶
- Polymorphism provides a unique opportunity to study structure–property relationships in organic solids⁷ and the thermodynamic and kinetic control of crystallization⁸
- Solid forms may be 'engineered' to optimize certain physical properties (e.g. dissolution rate and bioavailability)

In today's pharmaceutical industry, a discussion of the strategy for characterization of polymorphic drugs is necessarily complicated. Whereas a 'universal' approach is desirable, different polymorphs require different strategies and techniques (crystalline vs. amorphous, true polymorphs vs. solvates, small vs. large molecules, pure forms vs. mixtures, etc.). Researchers now have access to many analytical techniques that allow them to study many

28A9
279



aspects of polymorphism, but a balance between adequacy and depth is essential.

The approach that we have adopted is to recognize the basic elements of polymorph characterization, and these are best described by addressing the questions in Box 1:

- Identification and quantitation
- Structures
- Properties
- Structure-property relationships

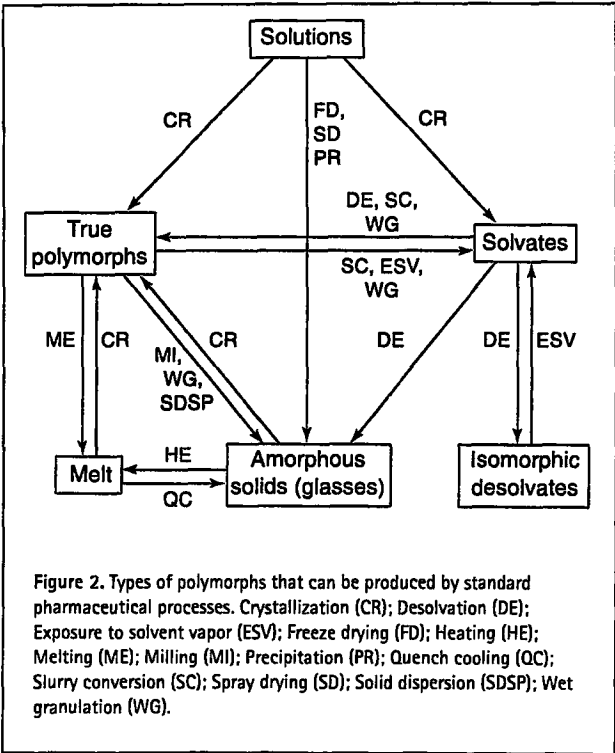
Different questions must be asked for the various types of polymorphs at different phases of drug development. Once a question is clearly framed, the choice of techniques or strategy is then usually straightforward. The scope of these questions, which range from structural to thermodynamic, necessitates an integrated characterization strategy. This review will discuss the applications of various physical techniques for answering these questions for different polymorphs.

Techniques for characterizing polymorphs

The techniques considered in this section – crystallography, spectroscopy, microscopy and thermal techniques – examine different aspects of structure, dynamics and energetics in the solid state. Single-crystal x-ray crystallography provides the best structural evidence for (true) polymorphism. However, the stringent sample requirement limits its applications to

Box 1. Questions to be addressed in describing the basic elements of polymorph characterization

- What type of polymorphism does a drug substance exhibit?
- How can polymorphs be distinguished and, if necessary, quantitated?
- What is the structural difference between polymorphs (e.g. crystal packing, hydrogen bonding, molecular conformation)?
- How do polymorphs differ in properties that affect the quality and performance of drugs (stability, solubility, hygroscopicity, etc.)?
- Can physical properties be predicted from structures and vice versa?



high-quality, single crystals. Fortunately, alternative techniques are available to characterize materials that are not perfectly crystalline or pure, including powder x-ray diffraction and solid-state spectroscopy (NMR, IR and Raman). Microscopy (light and electron) distinguishes polymorphs through crystal-optical and morphological properties and thermal techniques distinguish polymorphs through thermodynamic properties and provide the stability relationship between polymorphs.

282 10
230

Crystallography

Single-crystal x-ray crystallography provides the most precise structural information for crystals, including:

- Unit cell parameters
- Density
- Crystal disorder
- Molecular conformation
- Molecular packing
- Hydrogen-bonding pattern

This classic technique has seen recent advances in high-intensity synchrotron sources⁹, neutron powder diffraction¹⁰, high sensitivity CCD detectors¹¹, low-temperature data collection¹², structure solution by direct methods^{13,14}, faster computers, and databases¹⁵. It is now routine to solve structures in 1–2 days (even hours) and by using crystals as small as 0.05–0.10 mm. Structures that were previously deemed to be insoluble can now be determined. Absolute configurations of molecules containing single chiral centers are determined readily for compounds that contain elements of atomic mass of sulfur or greater¹⁶, which makes such determinations feasible for the most common pharmaceutical salt, the hydrochloride. Determining absolute configuration by relation to a known stereocenter is, in the main, straightforward.

The x-ray powder-diffraction technique captures the three-dimensional scattering in a two-dimensional plot. This technique has been improved through recent advances in rotating anodes, scintillation detectors, solid-state detectors and position-sensitive area detectors¹⁷. These advances allow for rapid data collection (less than 1 min) and time-resolved study (e.g. of phase changes). Controlled environment stages allow studies of polymorphic conversions as a function of temperature and humidity¹⁸, as well as low-temperature phases in frozen solutions¹⁹. Standards that cover the typical *d*-spacing ranges for organic crystals (e.g. SRM675) have become available²⁰. The average accuracy of data from conventional diffractometers has been determined to be approximately 0.05° 2 θ (Ref. 21) although the USP-accepted tolerance is far greater.

Analysis of powder diffraction data has become more sophisticated. Crystal indexation packages now offer a high success rate for low-symmetry space groups that are favored by organic crystals, provided that data are collected properly²². Powder data are used widely for quantitating polymorphic mixtures^{23–26}. Rietveld refinement has been applied to powder data, although the 'whole-pattern' approach that utilizes both line positions and intensities can be complicated by preferred orientation^{27–29}. The Powder Diffraction File³⁰ has facilitated polymorph identification. Calculated powder-diffraction patterns from single-crystal data have been used to assess preferred

orientation and phase purity³¹. Structure determinations from powder patterns have been accomplished by direct methods³² and 'genetic algorithms'³³.

Spectroscopy

In contrast to diffraction techniques, which are sensitive to long-range order, solid-state spectroscopy (IR, Raman and NMR) is sensitive to short-range structure in molecular solids. Therefore, these two techniques complement each other in the characterization of polymorphs. An advantage of solid-state spectroscopy over diffraction techniques is that spectroscopic analysis can be performed across the crystalline-amorphous spectrum of materials. Thus, conformational changes upon crystallization³⁴ and hydrogen-bond-directed aggregation prior to crystallization³⁵ can be studied. Solid-state spectroscopy is also important for characterizing 'isostructural solvates' and 'isomorphic desolvates', for which diffraction techniques indicate only subtle changes in long-range order. Finally, solid-state spectroscopy complements diffraction techniques in the characterization of polymorphic mixtures, because individual crystalline and amorphous components can be detected and identified based on chemical structure. Spectroscopic techniques have played an important role for characterizing pharmaceutical solids^{36–38}.

IR and Raman spectroscopy are used in the study of fundamental molecular vibrations, providing a 'fingerprint' of a molecular solid³⁹. These techniques complement one another in that IR requires a change in dipole moment, whereas Raman requires a change in polarizability for observation. Thus, IR-inactive vibrations can be strong in Raman spectra and vice versa. In addition, Raman spectra are collected readily in the 40–400 cm⁻¹ spectral region (typically unavailable on an IR spectrometer), where lattice vibrations occur. Glass optics can be used in Raman spectroscopy and hence minimal sample preparation is required⁴⁰. Because compression of KBr pellets for IR transmission can cause polymorphic transformations, diffuse reflectance IR and micro-IR are routinely employed to differentiate polymorphs. With the introduction of IR and Raman microscopy, polymorphism can be characterized for small particles⁴¹.

Solid-state NMR (SSNMR) spectroscopy, by virtue of its sensitivity to electronic environments of specific nuclei, is relatively useful for differentiating solid-state structures. The acquisition of high resolution spin-1/2 SSNMR spectra has become routine with the introduction and implementation of the cross polarization/magic angle spinning (CP/MAS) technique and hardware advances^{42–44}. The most widely used SSNMR technique for structural characterization of pharmaceutical solids is ¹³C CP/MAS NMR

spectroscopy⁴⁵ and ³¹P SSNMR has also been used to distinguish polymorphs⁴⁶. SSNMR spectra of crystalline materials often feature sharp resonances at chemical shifts characteristic of the molecular and crystal structure. The resolution of SSNMR spectra, although approximately two orders of magnitude less than its solution counterpart, is often sufficient to differentiate polymorphs.

SSNMR also provides information about molecular dynamics. Although molecular motions can be studied using anisotropic displacement parameters from x-ray diffraction, this technique is limited to motions that are comparatively fast ($\sim 10^{-18}$ s; Ref. 47). Therefore, slow dynamic processes cannot be distinguished from static disorder in molecular solids using diffraction techniques. SSNMR methods complement x-ray methods in that SSNMR allows for the study of a wide range of timescales ($\sim 10^2$ – 10^{-10} s) over which molecular motions occur^{48,49}. Relaxation time ($T_{1\rho}$) experiments have been conducted to study the molecular mobility of polymorphic solids⁵⁰. Information pertaining to molecular dynamics has also been obtained using variable temperature SSNMR⁵¹.

Microscopy

Light microscopy (LM) determines the optical properties (birefringence, indices of refraction, interference figure, dispersion color, etc.) and morphological properties of particles⁵². LM combined with fusion methods [hot-stage microscopy (HSM)] is a powerful tool for discovering polymorphs and determining their stability relationships^{53,54}. HSM coupled with differential scanning calorimetry (DSC) can help interpret complicated polymorphic conversions⁵⁵ and, in the hands of experts, the simple tool of LM yields a surprising amount of information in a short period of time.

LM is also interfaced easily with spectroscopy. Hot-stage IR microscopy, for example, has been used to characterize polymorphic purity and conversions⁵⁶. Operating in the visible- or near-IR region, Raman microscopy can benefit from higher spatial resolution, better polarizers and detectors⁵⁷. Polarized UV-visible absorption spectra of crystals have been used to determine conformation-spectrum relationship⁵⁸.

Electron microscopy (EM) provides higher resolution than LM⁵⁹, and the number of morphology studies conducted using EM has increased. The main disadvantage is the need to place samples in vacuum and bombard them with electron beams – conditions that may change the native structures of some materials. EM and LM are ideal complementary techniques. Atomic force microscopy (AFM) and scanning probe microscopy (SPM) are, in general, new micro-analytical tools for material characterization. In polymorphism research, AFM has been used to study the mechanisms of crystal growth, such as ledge-directed epitaxy⁶⁰.

Thermal techniques

Commonly used thermal techniques for the characterization of polymorphs include:

- DSC
- Thermal gravimetric analysis (TGA)
- Solution calorimetry
- Isothermal calorimetry [e.g. thermal activity monitor (TAM)]

Polymorphs can be distinguished by DSC and TGA according to the types of phase transitions they undergo during heating, such as melting, desolvation, solid–solid transition, crystallization and glass transition. DSC, TGA and HSM, separately or together, are often the first steps in a comprehensive search for polymorphs and the determination of their stability relationship; this is because results can be obtained quickly with small quantities of material. Several recent developments enhanced the power of thermal analysis in polymorph characterization:

- Modulated DSC allows the separation of reversible (e.g. glass transition) and non-reversible (e.g. melting of most organics) events
- TGA-IR permits the identification of the solvent(s) in a solvated crystal⁶¹
- TG/DTA allows simultaneous weight-change and heat-flow information

Aside from providing the stoichiometry of solvates, TGA is used to measure desolvation kinetics and sublimation rates, which yield information about vapor pressure and heat of sublimation.^{62,63} Thermal techniques are a primary source of data for determining the relative stability of polymorphs; they are used in conjunction with the measurement of polymorphic conversion, solubility or intrinsic dissolution rate to provide a comprehensive determination of the stability relationship between polymorphs (see below).

Physical characterization of polymorphic drug substances

In this section, the integrated characterization approach is explored for different polymorphs. The general elements of investigation – identification and quantitation, structures, properties and structure–property relationships – are illustrated in detail for true polymorphs, although the same approach is applicable to other types of polymorphs. For convenience, Table 1 summarizes the information provided by each technique for different types of polymorphs. From this summary, the inter-disciplinary nature of polymorph characterization is indicated clearly.

28A 12
282

True polymorphs

The identification of true polymorphs begins with establishing the same chemical composition (e.g. by solution spectroscopy and elemental analysis) of different solid forms. Different physical methods are then used to confirm the difference in solid-state structures. For this purpose, all techniques discussed previously are used widely and technique selection is based largely on availability, compound-dependent sensitivity to specific techniques and the need for cross-validation.

The structures of polymorphs are determined most precisely by single-crystal x-ray diffraction. Besides basic crystallographic information (unit cell, molecular packing, bond lengths and angles, etc.), such structural features as absolute and relative configurations, hydrogen-bonding pattern, crystal disorder and conformational polymorphism^{55,64,65} may be obtained.

In addition to crystallography, solid-state spectroscopy also yields a wide range of structural information that can be related to the formation and physical properties of polymorphs. Of course, molecular structure, even with our liberal definition of polymorphism, is a constant among polymorphs. However, SSNMR spectroscopy has been used to show that different solid forms of a molecule are not polymorphs, but rather different solid forms of keto and enol tautomers^{66,67}. In addition, SSNMR has been used to identify conformational polymorphism^{65,68,69}, the crystallographic asymmetric unit, loss of molecular symmetry in a crystal, hydrogen-bonding interactions, and disorder⁷⁰. Similar structural information may be obtained using IR^{71,72} and Raman⁷³ spectroscopy. For example, frequency shifts of carbonyl stretching vibrations are often interpreted in terms of changes in hydrogen bonding. Band splittings can indicate changes in molecular or crystallographic symmetry. Centrosymmetry of hydrogen-bonded carboxylic acid dimers has been shown to be different among polymorphs by IR and Raman spectroscopy⁷⁴.

Perhaps the most important physical property for a polymorphic drug is the relative thermodynamic stability of polymorphs. This property, for example, influences the selection of the best crystal form for development. The relative stability of polymorphs is measured by their free energy difference, ΔG , which is given by $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$. The enthalpy term (ΔH) results from the structural (lattice) energy difference between polymorphs, and the entropy term ($T\Delta S$) from the difference in lattice vibrations and disorder.

A practical approach to determining the stability relationship of polymorphs is to perform three, increasingly quantitative steps:

- Step 1. Distinguish qualitatively between monotropy (the stability order of polymorphs is the same at any temperature) and enantiotropy (the stability order changes with temperature).

- Step 2. Determine the enantiotropic transition temperature.
- Step 3. Obtain the quantitative ΔG vs. temperature curve.

Step 1. The heat of transition rule (HTR) and the heat of fusion rule (HFR)⁷⁵ can provide a relatively reliable prediction of the existence of monotropy and enantiotropy. These rules are based on the fact that an up-temperature transition (i.e. from a low-temperature form to a high-temperature form) must be endothermic ($\Delta H > 0$) at the equilibrium transition temperature, T_i (Ref. 76). Thus, if the ΔH and the direction of a polymorphic conversion are known at a temperature, T , it is possible to infer whether T_i lies below or above T . Specifically, HTR states that if an endothermic polymorphic conversion is observed at T , then a transition temperature T_i exists below T (enantiotropy); however, if an exothermic polymorphic conversion is observed at T , then no T_i exists below T (monotropy or enantiotropy with $T_i > T$). To apply HTR, ΔH can be obtained by DSC or solution calorimetry^{77,78} and the direction of polymorphic transitions from interconversion studies and the solubility order. As a special case of HTR, HFR states that if the lower melting form has a higher heat of fusion than the higher melting form, then the two forms are enantiotropic; otherwise, they are related monotropically. The abundance of melting data for organic polymorphs, a result of the 'reconstructive' and sluggish⁷⁶ solid-solid conversions that prevail in organic crystals, makes HFR suitable for a range of applications. Although HTR and HFR have been tested widely, it is best to confirm the predictions by selected polymorphic conversion experiments.

Step 2. The polymorphic transition temperature T_i can be determined in several ways. T_i can be bracketed by measuring polymorphic conversions at different temperatures. Teetsov and McCrone⁵⁴ determined the range of T_i values for the explosive HMX by lowering the eutectic melting points with different reference compounds. Variable-temperature solubility data have been used to estimate T_i (temperature of equal solubility) by extrapolation⁷⁹⁻⁸². Similarly, melting data have been used for estimating T_i with results consistent with the solubility method⁸³.

Step 3. The ΔG vs. T curve is the most complete and quantitative information on the stability relationship of polymorphs. Several techniques operating at different temperatures may be used for the determination of ΔG . Solubility or intrinsic dissolution rate data provide ΔG near room temperature (0–50°C)⁷⁹⁻⁸². The advantage of this technique is the possibility of making measurements at as many temperatures and in as many solvents as desired, thereby increasing confidence in the results. However, potential problems include solution-mediated conversion, solvate formation and large sample requirement. Melting data have been used to obtain ΔG and its temperature slope near the

melting points⁸³. Advantages of this method are the speed of data collection, small sample consumption and the abundance of melting data, whereas potential problems include thermal degradation and the need to extrapolate from high-temperature data. These shortcomings are overcome, in part, by the eutectic melting technique. By adapting Teetsov and McCrone's HSM method⁵⁴ to DSC, it is possible to obtain the value of ΔG (not just the sign) at temperatures well below the melting points⁸⁴. The combination of the melting and eutectic melting data can provide the ΔG vs. T curve over an approximately 100°C range. Finally, the ΔH data are also useful in this context because ΔH is the slope of the $\Delta G/T - 1/T$ plot.

The integration of different types of data provides the ΔG vs. T curve over a wide T range and also allows the consistency between techniques to be checked. Figure 3 shows that for sulphathiazole and gepirone the melting and solubility data correlate well with each other and provide the ΔG vs. T curve over an approximately 200°C range.

A good example of structure-property relationships is the close-packing principle⁸⁶, which states that, regardless of the details of molecular packing and conformation, the form with the highest packing coefficient is the most stable. Stated this way (i.e. in terms of thermodynamic stability or free energy), the close-packing principle has many exceptions because, in the main, it is incompatible with temperature-dependent relative stability (enantiotropy), which accounts for approximately 50% of organic polymorphs⁷⁵.

The generality of the close-packing principle is largely restored, however, if it is restated as follows: the form with the highest packing coefficient has the lowest lattice energy and entropy, but not necessarily the lowest free energy or greatest stability. This modified form is essentially Burger's Density Rule⁷⁵.

Another example of structure-property relationships is Burger's Infrared Rule⁷⁵, which states that for polymorphs predominated by hydrogen bonding, the polymorph having the first absorption band at the higher frequency will have higher entropy and be less stable at 0K. Because other intermolecular forces can outweigh hydrogen bonding and no distinction is made between inter- and intramolecular hydrogen bonds, exceptions^{75,87} to the IR Rule are not uncommon. Nonetheless, the IR Rule is a meaningful step towards predicting stability from structures. Other attempts have been made to correlate calculated and experimental lattice energies⁸⁵, hydrogen bonding pattern and crystal stability⁸⁸, molecular conformation and crystal color^{58,65}, and conformational stability and crystal stability⁶⁴.

Solvates (pseudopolymorphs)

Solvates are often detected by low-temperature weight loss by TGA and loss of translucency under certain temperature/humidity conditions⁸⁹. Again, single-crystal x-ray diffraction provides

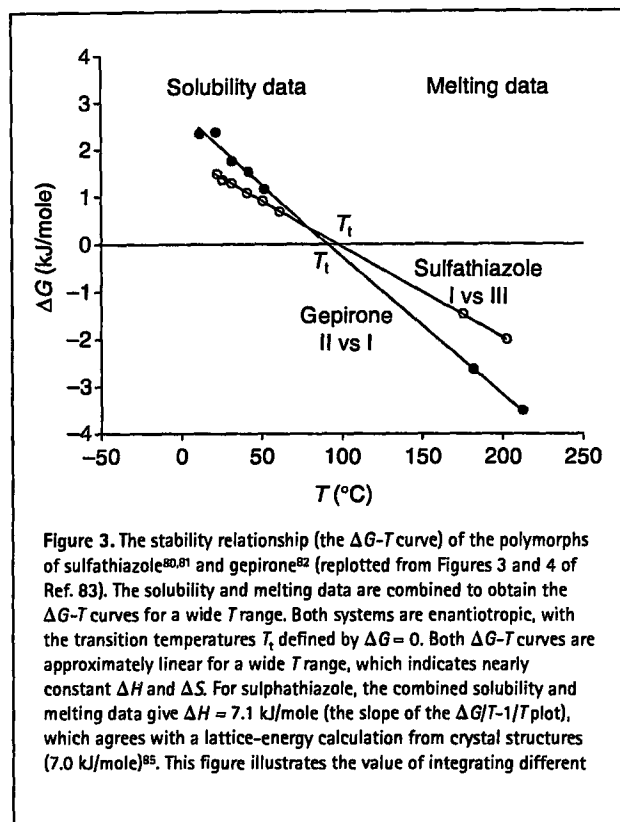


Figure 3. The stability relationship (the ΔG - T curve) of the polymorphs of sulphathiazole^{80,81} and gepirone⁸² (replotted from Figures 3 and 4 of Ref. 83). The solubility and melting data are combined to obtain the ΔG - T curves for a wide T range. Both systems are enantiotropic, with the transition temperatures T_i defined by $\Delta G = 0$. Both ΔG - T curves are approximately linear for a wide T range, which indicates nearly constant ΔH and ΔS . For sulphathiazole, the combined solubility and melting data give $\Delta H = 7.1$ kJ/mole (the slope of the $\Delta G/T - 1/T$ plot), which agrees with a lattice-energy calculation from crystal structures (7.0 kJ/mole)⁸⁵. This figure illustrates the value of integrating different

the most definitive evidence for solvates. In the absence of single-crystal data, however, solvate characterization must begin with the identification of solvent(s) of crystallization. Solvents may be identified and drug-solvent stoichiometry determined by vibrational and solution ¹H NMR spectroscopy, TGA (with the aid of an evolved gas analyser), and Karl Fischer titration (for water). Organic solvents can usually be detected by ¹³C SSNMR spectroscopy, however, water is observed only indirectly by its influence on the ¹³C environments of the drug.

Once the solvents and the stoichiometry are identified, the next step in solvate characterization is to determine the nature of solvent molecules in the host crystal. Whereas solvent molecules located in discrete crystal sites are usually bound (e.g. by hydrogen bonding) and relatively immobile, solvents trapped in open cavities are highly mobile or similar to liquid⁹⁰. Such loosely bound solvent molecules (eg. in inclusion compounds and clathrates) can lead to nonstoichiometric solvates. The nature of solvent molecules determines the appropriate characterization technique(s). For example, bound solvent molecules produce sharp resonances in SSNMR spectra, whereas highly mobile solvents may not be observable by this technique. However, x-ray powder diffraction is usually unaffected by the state of solvent molecules and sensitive only to the difference in crystal structures. Thermal analysis is also informative about the

28614
284

nature of solvent molecules: strongly bound solvates may melt prior to solvent evaporation, whereas weakly bound solvates tend to desolvate before melting.

For 'isostructural' solvates, for which x-ray powder patterns are nearly indistinguishable from those of the nonsolvated crystals, solid-state spectroscopy can be valuable. FTIR⁸⁷ and SSNMR⁹¹ have been used to differentiate isostructural solvates. Usually drug-solvent interactions will shift slightly the spectra of both. However, if the solvent does not interact specifically with the drug to render its electronic environments inequivalent among isomorphous materials, isomorphism can be difficult to assign from SSNMR spectra alone.

Desolvated solvates

Desolvation of a solvate can lead to several types of solid forms. In addition to solvent-free crystal and amorphous solids, there exists a third possibility: isomorphic desolvates⁹²⁻⁹⁴. An isomorphic desolvate retains the same overall molecular packing as the 'parent' solvate. Thus, even though the solid composition changes during desolvation, the same or only subtly shifted x-ray powder patterns are observed. In this case, solid-state spectroscopy may

prove effective for distinguishing desolvates from the parent solvates, through loss of solvent peaks, shift of drug peaks and shift of low-frequency lattice (phonon) vibrations. TGA and DSC can also be used to determine the degree of desolvation.

Isomorphic desolvates are unstable structures. They tend to resorb the lost solvent or pick up ambient moisture (extremely hygroscopic). In the absence of solvent or moisture, they can undergo lattice relaxation, which leads to decreased unit cell volume and increased packing efficiency⁹⁵. Lattice relaxation can also result in heat dissipation, which can be measured by isothermal calorimetry⁹⁵. Despite quantifiable structural changes, isomorphic structures created by the relaxation process should probably be considered to be related structures of the same crystal form, rather than different polymorphs.

Amorphous solids

The relative importance of amorphous solids (glasses) to crystalline solids increases in proportion to molecular size and complexity. Thus, polymers and proteins are familiar glass-formers, even though glasses of small-molecule organics are by no means uncommon. Indeed, normal pharmaceutical processes

Table 1. Information obtained from different physical techniques for each type of polymorphs

Types of polymorphs	Single crystal x-ray crystallography	X-ray powder diffraction	IR/Raman spectroscopy	Solid-state NMR spectroscopy	Thermal methods	Microscopy
True polymorphs	Same chemical composition. Unique unit cell parameters molecular conformation and packing.	Unique diffraction peaks. Useful for determination of phase purity and % crystallinity.	Characteristic spectra. Sensitive to H bonding.	Unique chemical shifts. Useful for determining phase purity, molecular mobility.	Unique mp, heat capacity, heats of fusion/transition, solubility. Useful for determining relative stability of forms.	Characteristic indices of refraction, birefringence, dispersion color and crystal habit.
Solvates	Same as true polymorphs	Same as true polymorphs	Unique solvent bands. Shifted drug bands. Sensitive to H.	Unique solvent resonances. Shifted drug resonances. Solvent mobility can be determined.	Low-temperature transitions due to desolvation (TGA loss).	Same as true polymorphs. Desolvation observable by HSM.
Isomorphic desolvates	NA	Diffraction pattern only slightly changed from parents solvates.	Solvent bands disappear. Drug bands shifted.	Solvent resonances disappear. Drug resonances shift.	Low-temperature desolvation absent. Events due to crystallization or lattice relaxation.	Birefringent microcrystalline domains, with cracks and fissures.
Amorphous solids	NA	No diffraction peaks	Broadened spectra	Broadened spectra	Glass transition seen. Often followed by crystallization and melting. 'Fragility' related to width of T _g .	No birefringence, irregular particle shape.
Polymorphic mixtures	NA	Composite pattern of crystalline components	Composite spectrum of all components	Nuclei-specific composite spectrum of all components	Thermal behavior indicative of phase diagram (e.g. mp-depression, eutectic melting, dissolution).	Composite of distinct crystalline and amorphous particles

(freeze drying, spray drying, solid dispersions and milling, etc.) are capable of producing amorphous solids, which are generally less stable physically and chemically, less dense, more soluble, faster dissolving/subliming and more hygroscopic than their crystalline counterparts.

An amorphous material can be identified by DSC (glass transition, perhaps followed by crystallization and then melt), x-ray diffraction (no sharp diffraction peaks), light microscopy (no birefringence and crystal habit) and spectroscopy [spectral broadening and lack of discrete low-frequency ($< 200\text{ cm}^{-1}$) lattice-vibrations].

The structures of amorphous solids, or lack thereof, are the subject of recent studies and debates. Such terms as 'energy landscape', 'ideal glasses' and 'polyamorphism' are new theoretical proposals concerning amorphous solids⁹⁶. Pikal has discussed possible effects of polyamorphism on the stability of freeze dried formulations⁹⁷. However, the fundamental relevance of the 'structures' of amorphous solids in drug development is poorly understood.

It is informative to measure the properties of amorphous solids against the crystalline counterparts and express them as 'excess properties'. The excess enthalpy is obtained from heats of solution⁹⁸ or crystallization. The excess free energy, in principle, can be obtained from the solubility or vapor pressure data, in a similar manner as outlined for true polymorphs. The excess entropy is obtained indirectly from the excess energy and free energy ($G = H - TS$) or estimated from the entropy of melting and the excess heat capacity of supercooled liquids.

The excess entropy, a somewhat obscure property, is essential for the characterization of amorphous solids. In the Adam-Gibbs model⁹⁹, this property is related to the characteristic relaxation time ('mobility') in amorphous solids. The 'fragility' parameter of Angell⁹⁶ is a measure of how fast the excess entropy – the 'lifeblood' of amorphous solids (Angell) – diminishes with declining temperature: 'fragile' liquids (most small-molecule organics) do so rapidly, whereas 'strong' liquids (typical proteins and peptides) do so slowly. The temperature at which the excess entropy vanishes is the temperature of 'zero' mobility, T_0 . The difference between T_0 and T_g (glass transition temperature) is directly related to fragility and may have some significance in deciding the 'safe' storage temperatures for amorphous drug formulations and the selection of excipients¹⁰⁰. Based on the results of several studies^{101,102}, Pikal suggested the possibility of estimating the fragility and T_0 from the width of the glass transition¹⁰³, which has been performed for several systems with some success^{100,104,105}.

Molecular mobility in amorphous solids has been assessed from the measurement of viscosity, enthalpy relaxation, frequency-dependent shear modulus¹⁰⁶ and SSNMR relaxation times. Characterization of glass mobility below T_g has been

motivated by observations that sub- T_g mobility is not zero, but sufficient to induce physical and chemical changes¹⁰⁷, and by the affinity of amorphous solids for water, a potent plasticizer and mobility enhancer¹⁰⁸.

Polymorphic mixtures and drug formulations

Polymorphic mixtures can result from a range of pharmaceutical processes: milling, desolvation, polymorphic conversion, crystallization of amorphous solids, 'accelerated' storage and uncontrolled crystallization. X-ray powder diffraction is a powerful tool for the quantitation of crystalline mixtures. Although preferred orientation can cause observed peaks to be more or less intense than calculated values, the existence of symmetry-forbidden peaks provides unambiguous evidence for phase impurity. The detection limit of this method, particularly due to the ability to find non-overlapping peaks, can be as low as 1% w/w. Solid-state spectroscopy is also effective for crystalline mixtures, with its importance increasing for the analysis of crystalline-amorphous mixtures. Solid-state NMR, for example, is useful for quantitating components of heterogeneous mixtures with correct selection of relaxation, or contact and dipolar dephasing times¹⁰⁹. The degree of crystallinity has been assessed from the signal-to-noise ratio of ^{13}C SSNMR spectra¹¹⁰ and NIR has also seen recent applications^{111–113}. Finally, crystalline-amorphous mixtures can be quantitated from the heat of solution, heat of crystallization and hygroscopicity.

Future directions

The accumulation of structure and property data for organic polymorphs makes systematic investigations of structure-property relationships ever more urgent. Without some understanding of the structure-property relationships, there will always be the cynical view that the book of organic polymorphism has as many chapters as there are molecules. The close-packing principle and the IR Rule are qualitative attempts to establish structure-property relationships. The current crystal-modeling efforts have the potential of producing more quantitative tools for bridging structures and properties. Theoretical predictions of lattice energies, entropies, morphologies and even polymorphs themselves should stimulate experimental activities and *vice versa*. The idea of utilizing structure-property relationships to create solid forms with desired properties is extremely appealing. Recent attempts in crystal engineering¹¹⁴, selective nucleation and growth of polymorphs⁷ and polymorph prediction represent an optimism in our ability to understand, control and utilize the phenomenon of polymorphism.

Conclusions

The widespread existence of polymorphic drugs underscores the importance of an efficient and consistent characterization

286
16
~~288~~

strategy. The potential impact of changing crystal forms during late-stage development in terms of cost and product delay justifies the systematic and early characterization of polymorphism. A thorough understanding of polymorph characteristics also allows the selection of the best form to market. We have described a characterization approach that is based on recognizing the distinct elements in polymorphism investigations, namely identification and quantitation, structures, properties and structure-property relationships. The scope of these investigations necessitates an integrated characterization approach, involving both microscopic and macroscopic techniques. By clearly defining questions relevant to each class of polymorphs, the selection of techniques will become more straightforward, which should help eliminate redundancy, inadequacy or inconsistency in the physical characterization of polymorphs.

References

- 1 Haleblan, J.K. and McCrone, W.J. (1969) *J. Pharm. Sci.* 58, 911-929
- 2 Byrn, S.R. (1982) *Solid-State Chemistry of Drugs*, Academic Press
- 3 Brittain, H.G. et al. (1991) *Pharm. Res.* 8, 963-973
- 4 Trelfall, T.L. (1995) *Analyst* 120, 2435-2460
- 5 Dunitz, J.D. and Bernstein, J. (1995) *Acc. Chem. Res.* 28, 193-200
- 6 Byrn, S.R. et al. (1995) *Pharm. Res.* 12, 945-954
- 7 Bernstein, J.J. (1993) *Phys. D: Appl. Phys.* 26, B67-B76
- 8 Ward, M.D. (1997) *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 2, 51-64
- 9 Hasting, J.B., Thomlinson, W. and Cox, D.E. (1984) *J. Appl. Crystallogr.* 17, 85-95
- 10 Cheetham, A.K. and Wilkinson, A.P. (1992) *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 31, 1557-1570
- 11 Borman, S. (1996) *C&EN* March 11, 30-32
- 12 Rudman, R. (1976) *Low Temperature X-ray Diffraction*, Plenum
- 13 Sheldrick, G.M. (1985) in *Crystallographic Computing 3* (Sheldrick G.M., Kruger, C. and Goddard, R., eds), pp. 175-189, Oxford University Press
- 14 Burla, M.C. et al. (1989) *J. Appl. Crystallogr.* 22, 389-393
- 15 Allen, F.H., Kennard, O. and Taylor, R. (1983) *Acc. Chem. Res.* 16, 146-153
- 16 Flack, H.D. (1983) *Acta Crystallogr.* A39, 876-881
- 17 Jenkins, R. and Snyder, R.L. (1996) *Introduction to X-ray Powder Diffraction*, John Wiley & Sons
- 18 Engler, P. et al. (1988) *Thermochim. Acta* 130, 309-318
- 19 Cavatur, R.K. and Suryanarayanan, R. (1998) *Pharm. Res.* 15, 194-199
- 20 Hubbard C.R. (1983) SRM675, Office of Standard Reference Materials, National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD, USA
- 21 Jenkins, R. and Schretner, W.N. (1986) *Powder Diffr.* 1, 305-319
- 22 Werner, P.-E., Eriksson, L. and Westdahl, M. (1985) *J. Appl. Crystallogr.* 18, 367-370
- 23 Clas, S.-D. et al. (1995) *Int. J. Pharm.* 121, 73-79
- 24 Black, D.B. and Lovering, E.G. (1977) *J. Pharm. Pharmacol.* 29, 684-687
- 25 Suryanarayanan, R. (1989) *Pharm. Res.* 6, 1017-1024
- 26 Doff, D.H., Brownen, F.L. and Corrigan, O.I. (1986) *Analyst* 111, 180-183
- 27 Young, R.A., ed. (1993) *The Rietveld Method*, Oxford University Press
- 28 Bish, D.L. and Howard, S.A. (1988) *J. Appl. Crystallogr.* 21, 86-91
- 29 Dollase, W.A. (1986) *J. Appl. Crystallogr.* 19, 267-272
- 30 International Centre for Diffraction Data, Newton Square, PA, USA
- 31 Prigodich, R.V. and Zager, M. (1995) *Powder Diffr.* 10, 127-128
- 32 Cernik, R.J. et al. (1991) *J. Appl. Crystallogr.* 24, 222-226
- 33 Shankland, K., David, W.I.F. and Csoka, T.Z. (1997) *Krist* 212, 550-552
- 34 Byrn, S.R., Graber, C.W. and Midland, S.L. (1976) *J. Org. Chem.* 41, 2283-2288
- 35 Etter, M.C., Hoyer, R.C. and Vojta, G.M. (1988) *Cryst. Rev.* 1, 281-338
- 36 Brittain, H.G. (1997) *J. Pharm. Sci.* 86, 405-412
- 37 Saindon, P.J. et al. (1993) *Pharm. Res.* 10, 197-203
- 38 Middleton, D.A. et al. (1997) *J. Pharm. Sci.* 86, 1400-1402
- 39 Markovich, R.J. and Pidgeon, C. (1991) *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*, 663-675, Plenum
- 40 Laserna, J.J., ed. (1996) *Modern Techniques in Raman Spectroscopy*, John Wiley
- 41 Ghetti, P., Ghidini, A. and Stradi, R. (1994) *Boll. Chim. Farm.* 133, 689-697
- 42 Pines, A., Gibby, M.G. and Waugh, J.S. (1972) *Chem. Phys. Lett.* 15, 373-376
- 43 Pines, A., Gibby, M.G. and Waugh, J.S. (1973) *J. Chem. Phys.* 59, 569-590
- 44 Schaefer, J.S. and Stejskal, E.O. (1976) *J. Am. Chem. Soc.* 98, 1031-1032
- 45 Bugay, D.E. (1993) *Pharm. Res.* 10, 317-327
- 46 Brittain, H.G. et al. (1993) *Pharm. Biomed. Anal.* 11, 1063-1069
- 47 Dunitz, J.D., Maverick, E.F. and Trueblood, K.N. (1988) *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 27, 880-895
- 48 Bryant, R.G. (1983) *J. Chem. Educ.* 60, 933-935
- 49 Wendeler, M. et al. (1997) *J. Am. Chem. Soc.* 119, 9793-9803
- 50 Raghavan, K. et al. (1993) *Pharm. Res.* 10, 900-904
- 51 Frydman, L. et al. (1990) *Mol. Phys.* 70, 563-579
- 52 Bloss, F.D. (1961) *An Introduction to the Methods of Optical Crystallography*, Saunders College Publishing, Marietta, OH, USA
- 53 McCrone, W.C. (1957) *Fusion Methods in Chemical Microscopy*, Interscience Publishers, New York, USA
- 54 Teetsov, A.S. and McCrone, W.C. (1965) *The Microscope & Crystal Front* 5, 13-29
- 55 Richardson, M.F. et al. (1990) *Acta Crystallogr.* B46, 653-660
- 56 Lin, S.-Y. (1992) *J. Pharm. Sci.* 81, 572-576
- 57 Rosasco, G.J. (1980) in *Advances in Infrared and Raman Spectroscopy* Vol. 7 (Clark, R.J.H. and Hester, R.E., eds), pp. 223-282, Heyden
- 58 Bernstein, J., Anderson, T.E. and Eckhardt, C.J. (1979) *J. Am. Chem. Soc.* 101, 541-545
- 59 Goldstein, J.I. et al. (1992) *Scanning Electron Microscopy and X-Ray Microanalysis*, Plenum Press
- 60 Bonafede, S. and Ward, M. (1995) *J. Am. Chem. Soc.* 117, 7853-7861
- 61 Rodriguez, C. and Bugay, D.E. (1997) *J. Pharm. Sci.* 86, 263-265
- 62 Elder, J.P. (1997) *J. Therm. Anal.* 49, 897-905
- 63 Tesconi, M., Pikal, M.J. and Yalkowsky, S.H. (1997) *J. Pharm. Sci.* 86, 1299-1304
- 64 Bernstein, J. (1987) *Organic Solid State Chemistry* (Desiraju, G.R., ed.), pp. 471-518, Elsevier
- 65 Stephenson, G.A. et al. (1995) *J. Pharm. Sci.* 84, 1385-1386
- 66 Likar, M.D. et al. (1993) *Pharm. Res.* 10, 75-79
- 67 Stephenson, G.A., Pfeiffer, R.R. and Byrn, S.R. (1997) *Int. J. Pharm.* 146, 93-99
- 68 Doherty, C. and York, P. (1988) *Int. J. Pharm.* 47, 141-155

- 69 Fletton, R.A. et al. (1986) *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* 1705-1709
- 70 Harris, R.K. et al. (1990) *Spectrochim. Acta A* 46A, 927-935
- 71 Gu, X.J. and Jiang, W. (1995) *J. Pharm. Sci.* 84, 1438-1441
- 72 Bellows, J.C., Chen, F.P. and Prasad, P.N. (1977) *Drug Dev. Ind. Pharm.* 3, 451-458
- 73 Tudor, A.M. (1991) *Spectrochim. Acta A* 47A, 1389-1393
- 74 Terol, A. et al. (1994) *J. Pharm. Sci.* 83, 1437-1442
- 75 Burger, A. and Ramberger, R. (1979) *Mikrochimica Acta [Wien]* II, 259-271 and 273-316
- 76 Buerger, M.J. (1951) in *Phase Transitions in Solids* (Smoluchowski, R., Mayer, J.E. and Weyl, W.A., eds), pp. 183-211 John Wiley & Sons
- 77 Ip, D.P. et al. (1986) *Int. J. Pharm.* 28, 183-191
- 78 Lindenbaum, S. et al. (1985) *Int. J. Pharm.* 26, 123-132
- 79 Higuchi, W.I. et al. (1963) *J. Pharm. Sci.* 52, 150-153
- 80 Milosovich, G.J. (1964) *J. Pharm. Sci.* 53, 484-487
- 81 Lagas, M. and Lerik, C.F. (1981) *Int. J. Pharm.* 48, 11-24
- 82 Behme, R.J. et al. (1985) *J. Pharm. Sci.* 74, 1041-1046
- 83 Yu, L. (1995) *J. Pharm. Sci.* 84, 966-974
- 84 Yu, L. (1997) *Pharm. Res. (Suppl.)* 14, S-185
- 85 Gavezzotti, A. and Fillippini, G. (1995) *J. Am. Chem. Soc.* 117, 12299-12305
- 86 Kitaigorodsky, A.I. (1973) *Molecular Crystals and Molecules*, Academic Press
- 87 Chang, L.-C., Cairn, M.R. and Guillory, J.K. (1995) *J. Pharm. Sci.* 84, 1169-1179
- 88 Etter, M.C. (1990) *Acc. Chem. Res.* 23, 120-126
- 89 Halebian, J.K. (1975) *J. Pharm. Sci.* 64, 1269-1288
- 90 Morris, K.R. and Rodriguez-Hornedo, N. (1993) in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Vol. 7 (Swarbrick, J. and Boylan, J.C., eds), pp. 393-440, Marcel Dekker
- 91 Stephenson, G.A. et al. (1994) *J. Am. Chem. Soc.* 116, 5766-5773
- 92 Chapman, J.H. et al. (1968) *J. Pharm. Pharmacol.* 20, 418-429
- 93 Pfeiffer, R., Yang, K.S. and Tucker, M.A. (1970) *J. Pharm. Sci.* 59, 1809-1812
- 94 Byrn, S.R. et al. (1997) *J. Pharm. Sci.* 86, 1239-1244
- 95 Stephenson, G.A. et al. (1998) *J. Pharm. Sci.* 87, 536-542
- 96 Angell, C.A. (1991) *J. Non-Cryst. Solids* 131-133, 13-31
- 97 Pikal, M.J. (1997) in *Peptide and Protein Delivery 2nd edn* (Lee, V.H.L., ed.), Marcel Dekker
- 98 Pikal, M.J. et al. (1978) *J. Pharm. Sci.* 67, 767-773
- 99 Adam, G. and Gibbs, J.H. (1965) *J. Chem. Phys.* 43, 139-146
- 100 Hatley, R.H.M. (1997) *Pharm. Dev. Technol.* 2, 257-264
- 101 Moynihan, C.T. (1993) *J. Am. Ceram. Soc.* 76, 1081-1087
- 102 Green, J.L., Fan, J. and Angell, C.A. (1994) *J. Phys. Chem.* 98, 13780-13790
- 103 Pikal, M.J., Rigsbee, D.R. and Roy, M.L. (1995) *AAPS Annual Meeting*, November, Miami, FL, USA
- 104 Hancock, B.C. et al. (1997) *AAPS Annual Meeting*, November, Boston, MA, USA
- 105 Yu, L., Mishra, D.S. and Rigsbee, D. *J. Pharm. Sci.* (in press)
- 106 Andronis, V. and Zografi, G. (1997) *Pharm. Res.* 14, 410-414
- 107 Hancock, B.C., Shamblin, S.L. and Zografi, G. (1995) *Pharm. Res.* 12, 799-806
- 108 Ahlneck, C. and Zografi, G. (1990) *Int. J. Pharm.* 62, 87-95
- 109 Harris, R.K. (1985) *Analyst* 110, 649-655
- 110 Zhu, H. et al. (1997) *J. Pharm. Sci.* 86, 418-429
- 111 Dempster, M.A. et al. (1993) *J. Pharm. Biomed. Anal.* 11, 1087-1092
- 112 Norris, T., Aldridge, R.K. and Sekulic, S.S. (1997) *Analyst* 122, 549-552
- 113 Aldridge, R.K. et al. (1996) *Anal. Chem.* 68, 997-1002
- 114 Desraj, G.R. (1989) *Crystal Engineering The Design of Organic Solids*, Elsevier

In the July issue of *Drug Discovery Today*

Editorial - A little too much?

Expense vs. return in HTS miniaturization

Robert W. Wallace

Update - latest news and views

High-throughput approaches to voltage-gated ion channel drug discovery

Jane Denyer, Jennings Worley, Brian Cox, Gary Allenby and Martyn Banks

Tyrosine kinase assays adapted to homogeneous time-resolved fluorescence

Alfred J. Kolb, Paul V. Kaplita, David J. Hayes, Young-Whan Park, Christine Pernell, John S. Major and Gérard Mathis

Future considerations in HTS: the acute effect of chronic dilemmas

Matthew A. Sills

Miniaturization technologies in high-throughput screening: how fast, how small, how soon?

Jonathan Burbaum

Changes in scale in automated pharmaceutical research

Willie Harrison

Monitor - new bioactive molecules, discovery technologies, emerging therapeutic targets

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación N° 04 116514

Una vez recibido y estudiado el recurso de reposición presentado por el interesado, contra lo que dicta la Resolución N° 42169 de 12/08/2010 donde se niega el otorgamiento de Patente de Invención, se emite el siguiente concepto:

1. Documentos estudiados:

Los textos estudiados fueron la descripción (folios: 131 a 233) y las reivindicaciones 1 a 5 (folio: 238).

La presente solicitud reivindica prioridad GB0003305.0 de 15/02/2000 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

2. Objeto de invención:

La presente solicitud se relaciona con:

Derivados de Pirimidina

Reivindicación 1: Se reivindica un proceso para la fabricación de una sal cristalina de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5dihidroxihept-6-enoico caracterizado porque comprende:

- a) Proveer una solución de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5dihidroxihept-6-enoico.
- b) Adicionar una amina o base apropiada.
- c) Realizar la adición del paso anterior con la condición de ésta se haga en un medio de acetonitrilo o acetato de etilo.
- d) Obtener una sal de amonio, metilamonio, etilamonio, dietanolamonio, tris(hidroximetil)metilamonio, bencilamonio, 4-metoxibencilamonio, litio o magnesio.

Reivindicaciones 2, 3 y 5: Se reivindica el proceso de la cláusula 1 caracterizado porque comprende además las siguientes etapas:

- a) Convertir dicha sal cristalina de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5dihidroxihept-6-enoico en una sal de sodio, al hacer reaccionar la sal cristalina con hidróxido de sodio y
- b) Hacer reaccionar dicha sal de sodio con una sal de calcio soluble en agua bajo condiciones acuosas para formar una sal amorfa del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5dihidroxihept-6-enoico.

El proceso se caracteriza además porque dicha sal de calcio soluble en agua es cloruro de calcio.

Reivindicación 4: Se reivindica el proceso caracterizado porque la sal cristalina es una sal de metil amonio de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5dihidroxihept-6-enoico.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC: A 61 K ³¹/7068

3. Respuesta a los argumentos del señor solicitante:

3.1. Fundamentos con respecto a la definición clara de la materia:

El señor recurrente afirma lo siguiente: "(...) A este respecto, respetuosamente consideramos que el experto en la materia estaría en plena capacidad de reconocer que el numeral a) de la reivindicación 1 hace referencia únicamente al compuesto de partida del proceso reivindicado. En este sentido, el proceso no incluye o pretende reclamar en ningún momento un proceso para obtener este compuesto de partida que ya se conoce en el estado de la técnica, por lo que no resulta necesario especificar las condiciones del proceso para llegar a él. Por esta razón un técnico entrenado, en el arte estaría en plena capacidad de establecer que este numeral solo pretende precisar cuál es el compuesto de partida con el que debe ejecutar el proceso descrito en esta reivindicación, por lo que el requisito de claridad y concisión se cumple adecuadamente en este caso".

Frente al argumento del señor recurrente es pertinente señalar que al tenor del artículo 30 de la Decisión 486 las reivindicaciones deben definir la materia de forma clara y precisa y en el caso del proceso de obtención de una sal cristalina de rosuvastatina el hecho de señalar de forma general en la primera etapa que el proceso comprende la etapa de proveer una solución de rosuvastatina sin establecer cuáles son las condiciones que permitirían a un técnico en la materia reproducir tal solución evidencia la falta de claridad y precisión por parte del solicitante al momento de establecer el cómo del proceso, es decir, bajo qué condiciones técnicas se obtiene la solución.

Y dado que las reivindicaciones definen la invención, es claro que esta definición debe realizarse de forma inequívoca, situación que no se evidencia al tenor del pliego reivindicatorio del folio 238, razón por la cual, el examinador señaló las imprecisiones en que incurrió el señor solicitante cuando modificó el contenido y alcance de la invención.

Por otra parte, es pertinente señalar que esta Superintendencia no formuló tal objeción en razón a que las soluciones fueran conocidas o porque el solicitante pretendiera protección para un compuesto conocido como rosuvastatina, sino por el hecho de que un proceso constituye una secuencia lógica de etapas en las que se define el cómo de una reacción fisicoquímica, los reactivos que intervienen, catalizadores y condiciones de reacción y en el caso de la etapa a) del citado proceso no se evidencia cómo se provee esta solución de rosuvastatina – ver reivindicación independiente 1 folio 238 - . Adicionalmente, esta Superintendencia no coincide con las afirmaciones del señor solicitante en lo que respecta a que para él no es necesario especificar las condiciones de reacción, dado que el pliego reivindicatorio debe definir la invención e incluir toda la información relevante para lograr que una persona conocedora pueda ejecutarla y comprender en qué consiste y lo que la misma añade al estado de la técnica, incluyendo los elementos técnicos esenciales de la misma, más aún cuando se sabe que existen diferentes métodos para obtener soluciones y que no se especifica el nivel de concentración y de saturación de la misma.

Por esta razón esta Superintendencia reitera que la materia carece de claridad y precisión, por lo que no cumple las disposiciones normativas del artículo 30 D. 486

3.2. Fundamentos con respecto a la definición del literal c) de la reivindicación independiente 1:

El señor recurrente afirma lo siguiente: "(...) En este sentido, el único fin de incluir este nuevo numeral es darle una mayor claridad y especificidad al proceso reivindicado, garantizando que las condiciones en que se ejecuta la etapa b) fueran completamente entendibles para el técnico versado en la materia. Consideramos entonces que este numeral c) constituye una completa aclaración y especificidad de una etapa del proceso reivindicado, entendible para el técnico entrenado en el arte, por lo que se cumple con el requisito de claridad también en este caso".

Teniendo en cuenta que la definición de un proceso químico corresponde a la de una secuencia lógica de etapas de reacción o transformación de la materia, es claro que el contenido del literal c) de la cláusula independiente 1 no es en estricto sentido lo que se considera una etapa de proceso, sino simplemente el establecimiento de condiciones que bien habrían podido incorporarse dentro de la etapa b) en la que se establece el paso de adición a la solución de un amina o base apropiada con la condición que ésta se hace en un medio con acetonitrilo acetato de etilo.

En consideración a este hecho, esta Superintendencia no coincide con las afirmaciones del señor recurrente en el sentido que el numeral c) constituya una simple aclaración para el caso de la etapa b), toda vez que se presenta como una etapa adicional del proceso cuando en realidad no lo es. Y dado que el artículo 30 de la Decisión 486 establece el deber en cabeza del señor solicitante de una patente de invención de definir la materia que desea proteger de forma clara y precisa, es claro que la manera como se presentaron las modificaciones al pliego reivindicatorio no cumple con el citado presupuesto normativo.

3.3. Fundamentos con respecto a cláusula que define el proceso por el producto a obtener:

3.3.1 El señor recurrente afirma lo siguiente: "(...) es preciso señalar que la materia tal como se reivindica, solo pretende protección sobre el proceso para llegar a estas sales y que el hecho de nombrarlas en el numeral d) solo pretende especificar el tipo de compuestos a los que el técnico entrenado en el arte, al ejecutar el proceso reivindicado, llegarla siguiendo los pasos descritos en la solicitud".

Al respecto es preciso señalar en primer lugar que cuando esta Superintendencia objetó la definición del procedimiento en términos del producto lo hizo con relación a la cláusula dependiente de procedimiento No. 4 y en ningún momento se refirió a la etapa d) de la cláusula independiente 1. Y en segundo lugar la naturaleza de la objeción formulada en el acápite definición de las reivindicaciones del concepto técnico de negación No. 2122 notificado mediante Resolución No. 42169 de 12/08/2010 se fundamenta en el hecho que el mismo Tribunal Andino define con acierto los elementos característicos de una reivindicación de producto y las diferencias con respecto a una reivindicación de procedimiento.

El Tribunal Andino en su interpretación prejudicial 107-IP-2007 señaló frente a este tema lo siguiente: "Una invención puede recaer sobre una entidad física (producto, dispositivo, máquina, sustancia, composición) o sobre una actividad (procedimiento, método, utilización). Y cuando corresponde a un producto, el objeto inventivo se halla

constituido por un cuerpo cierto, destinado a llenar una necesidad industrial que el estado de la técnica no ha podido satisfacer. En cambio, en el caso de la invención de procedimiento, el objeto inventivo se halla constituido por una serie o sucesión de operaciones que inciden sobre una materia que se encamina a la obtención de una cosa o de un resultado”.

Así las cosas, la definición del procedimiento en términos del producto que incorporó el señor solicitante en el pliego reivindicatorio que fue allegado mediante memorial de fecha 29/12/2009 y sobre el cual se pronunció en forma negativa la Superintendencia no resulta admisible en la medida que el proceso de obtención de la sal en forma cristalina de rosuvastatina y de la sal amorfa de rosuvastatina se debe definir es por una secuencia lógica de etapas y no en términos del producto que se pretende obtener. Y como se indicó en el concepto técnico No. 2122 de 08/06/2010, esta clase de reivindicaciones son aceptadas sólo en la medida que los productos obtenidos cumplan con los requisitos de patentabilidad, es decir, novedad y altura inventiva, sin embargo, los sistemas polimórficos reclamados para el compuesto rosuvastatina no cumplen con el requisito de nivel inventivo como claramente se demostró con los documentos del estado del arte EP0521471 (D1) y XP000882043 (D2).

En consecuencia, esta Superintendencia reitera que para el caso de la cláusula dependiente 4 existen problemas de definición clara y precisa de la materia a la luz del artículo 30 de la Decisión 486.

3.3.2 El señor recurrente afirma lo siguiente: “(...) los pasos descritos en las reivindicaciones son etapas del proceso que se definen, como en cualquier reacción química, por los reactivos utilizados, los medios de reacción y los productos finales, por lo que las reivindicaciones son completamente claras por sí mismas. Más aún, consideramos que su aceptación no debe depender del cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de las sales, ya que estas no son el objeto reclamado en la invención y el hecho de mencionarlas únicamente busca especificar adecuadamente el proceso y lograr el completo entendimiento del mismo por parte de un técnico versado en la materia”.

Como se indicó en el acápite anterior, el procedimiento no se puede definir por el producto a menos que el producto cumpla con los requisitos de patentabilidad, por tal motivo esta Superintendencia no coincide con las apreciaciones del señor recurrente en la medida que desconoce los elementos característicos que definen un proceso y continúa pretendiendo protección para cláusulas de procedimiento definidas en términos del producto, cuando las sales de rosuvastatina en estado sólido amorfo o cristalino no son inventivas.

3.4. Fundamentos con respecto a las enseñanzas de D1 – EP0521471- y D2 – XP000882043-:

El señor recurrente afirma lo siguiente: “(...) Aún cuando D1 hace referencia a sales de sodio de rosuvastatina y D2 a un procedimiento para llegar a la forma amorfa a partir de esta, los caminos se alejan demasiado y sólo el presente proceso logra alcanzar ventajas sustanciales sobre estos documentos”.

Como se ha venido indicando por parte de esta Superintendencia el procedimiento reivindicado no cumple con el presupuesto normativo del artículo 30 D. 486 en cuanto a la definición clara y precisa de la materia. Así las cosas, para la persona versada en la materia que se dispone en la tarea de interpretar el contenido del pliego reivindicatorio no es posible evidenciar las ventajas sustanciales a las que hace referencia el señor recurrente con la secuencia lógica de etapas descrita para

el caso de la obtención de las sales cristalinas o bien, amorfas de rosuvastatina.

Y en cuanto a las enseñanzas de los antecedentes esta Superintendencia se permite señalar que D1 hace referencia a sales de sodio de rosuvastatina mediante la adición de hidróxido de sodio en etanol a un jarabe que contiene metil-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-heptanoato, con el fin de obtener un polvo cristalino que corresponde a la sal de sodio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxi-hept-6-enoico (I a-1) (ver folios 123 y 124 ó 221 y 222). Y por otra parte, en el citado documento se indica que el jarabe que contiene el compuesto metil-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-heptanoato se obtiene mediante desprotección del compuesto de fórmula 6, el cual se hace reaccionar con acetonitrilo y fluoruro de hidrógeno y luego se neutraliza con bicarbonato (ver folios 122 y 123 de D1).

Asimismo, en D1 se establece que para obtener las sales de calcio se disuelve la sal de sodio (I a-1) en 15ml de agua, se mantiene a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y posteriormente se le adicionan 3ml de la sal de calcio (cloruro de calcio). Esta mezcla de reacción se mantiene a la misma temperatura por 2 horas y el precipitado se recolecta para ser lavado con agua y sometido a secado con el fin de obtener la sal de calcio de rosuvastatina en la forma de un polvo.

Así las cosas, una persona versada en ciencias farmacéuticas y con la tarea de develar estados polimórficos y amorfos de rosuvastatina encontraría pertinentes las enseñanzas de D1, toda vez que allí se revela una de las recetas para obtener polvos cristalinos de sales de sodio de rosuvastatina, así como las sales de calcio. Mientras que D2 revela las etapas para la obtención de las sales cálcicas de rosuvastatina en la forma de un polvo blanco, mediante la adición de cloruro de calcio a las sales sódicas de rosuvastatina.

En consecuencia, la evaluación de las enseñanzas que revelan los documentos D1 y D2 le permiten a una persona del oficio, normalmente versada en ciencias farmacéuticas, derivar los elementos técnicos que caracterizan el proceso reivindicado por lo que se reitera que la materia carece altura inventiva.

3.5. Fundamentos con respecto al gráfico presentado: *

3.5.1 El señor recurrente afirma lo siguiente: "(...) es de vital importancia resaltar que, como se encuentra soportado en la descripción, la invención se refiere al desarrollo de un proceso para producir la sal amorfa de calcio, mediante la inclusión de ciertos compuestos intermediarios en el mismo. Por lo tanto, las propiedades superiores ya demostradas, en cuanto al desempeño higroscópico de los intermediarios confieren ventajas sustanciales al proceso global de producción de la sal amorfa, más no buscan mejorar las propiedades del producto final obtenido".

"(...) los datos presentados anteriormente deben entenderse como evidencia de las ventajas al proceso global reivindicado que consiste en la producción de la sal amorfa de calcio, y no únicamente como ventajas de los compuestos, los cuales, no son el objeto a proteger. Por esta razón, consideramos que diseñar procesos que involucren este tipo de compuestos resulta en un aporte sustancial al estado de la técnica que debe ser reconocido como inventivo".

De acuerdo con el contenido y alcance del pliego reivindicatorio que reposa en el folio 238, el objeto de la invención se relaciona con la obtención de una sal cristalina de rosuvastatina y si bien es cierto, en la cláusula 2 se define una modalidad

particular de la invención que permite obtener a partir de la sal cristalina de rosuvastatina la sal de sodio de rosuvastatina y a partir de ésta la sal de calcio de rosuvastatina, es claro que el objeto principal de la invención estriba en la fabricación de la sales cristalinas de rosuvastatina de amonio, metilamonio, etilamonio, dietanolamonio, tris(hidroximetil)metilamonio, bencilamonio, 4-metoxibencilamonio, litio o magnesio.

Así las cosas, la obtención de la sal amorfa de calcio corresponde a una modalidad que si bien presenta algunas propiedades, no produce un verdadero salto cualitativo en la regla técnica, toda vez que en virtud de las enseñanzas que en conjunto revelan los documentos D1 y D2 es posible anticipar tanto los elementos característicos de la secuencia lógica de etapas reclamada para su fabricación como algunas de las propiedades de estado sólido de las moléculas, como quiera que en D1 ya se habían develado estados sólidos en general o bien cristalinos de sales de rosuvastatina.

Se destaca además en este acápite que el investigador en cristalografía no anticipa las características estructurales y arquitectónicas del cristal por el hecho de que logre establecer ciertas condiciones fisicoquímicas en el proceso y el si bien, el producto obtenido en el estado sólido amorfo presenta ciertas propiedades, las mismas son la materialización de propiedades intrínsecas de la materia, sobre las cuales el investigador no interviene en calidad de creador.

3.5.2 El señor recurrente afirma lo siguiente: "(...) la presente invención soluciona un problema recurrente en la industria farmacéutica al proporcionar procesos que pueden llegar a ser realmente escalables a nivel industrial y satisfacer adecuadamente las necesidades de los usuarios de los medicamentos. Para dar un mayor soporte a esto, adjuntamos el artículo Physical characterization of polymorphic drugs: and integrated characterization strategy donde se establece que los polimorfos presentan un reto para científicos que desean producir medicamentos de una calidad consistente. Además, se establece en este documento que estos compuestos reflejan una necesidad práctica de caracterizar todas las formas sólidas de una sustancia para que pueda ser exitosamente producida mediante procesos farmacéuticos estándar. En este sentido, consideramos que se demuestra la necesidad de desarrollar procesos como el reivindicado, que involucren este tipo de compuestos para lograr un proceso realizable y eficiente que permita producir el agente activo que en este caso es la sal amorfa de calcio rosuvastatina".

Al respecto es pertinente señalar que esta Superintendencia coincide con el señor recurrente en que los polimorfos forman parte de los fenómenos físicos que se deben estudiar en la etapa de preformulación farmacéutica para lograr el control de todas las variables fisicoquímicas del principio activo que se encuentran involucradas en el escalamiento de los procesos industriales tanto de fabricación de fármacos como de fabricación de las composiciones medicamentosas que los contienen. Sin embargo, al tenor del pliego reivindicatorio allegado - ver folio 238 – es claro que el proceso no comporta un verdadero salto cualitativo en la regla técnica, en razón a que los documentos del estado del arte D1 y D2, anticiparon sus elementos característicos como se comprueba en el siguiente análisis comparativo:

Materia Reivindicada	D1 (EP0521471≈US5260440)	D2 (XP000882043)
Cláusula 1. Proceso para la preparación de la sal cristalina de rosuvastatina que comprende las etapas de:	Preparación de sales de sodio y calcio de rosuvastatina que comprende las etapas de:	-
1) Hacer una solución de rosuvastatina	1) Hacer una solución de 16g de	-

Materia Reivindicada	D1 (EP0521471~US5260440)	D2 (XP000882043)
en acetonitrilo o acetato de etilo.	rosuvastatina siliada (folio 221) en 100ml de acetonitrilo y mezclarla con una solución de fluoruro de hidrógeno en 400ml de acetonitrilo.	
2) Adicionar a la solución una amina o base.	2) Adicionar bicarbonato de sodio.	-
3) Obtener una sal de amonio, metilamonio, etil-amonio, dietanol-amonio, tris(hidroximetil)-metilamonio, bencilamonio, 4-metoxibencilamonio, litio o magnesio.	3) Hacer extracción con éter lavar la capa orgánica con cloruro de sodio, secar y evaporar a presión reducida para obtener metil-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)pirimidin-5-il]- (3R,5S)-dihidroxi-(E)-heptanoato.	
Cláusula 2. Proceso según la cláusula 1 que además comprende las etapas de:	-	-
4) Convertir la sal cristalina de amonio, metilamonio, etil-amonio, etc. de rosuvastatina en una sal de sodio al hacerla reaccionar con NaOH.	4) Disolver 11,4g de metil-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)pirimidin-5-il]- (3R,5S)-dihidroxi-(E)-heptanoato en 160ml de etanol y 223ml de hidróxido de sodio 0,1N bajo enfriamiento para obtener la sal de sodio de rosuvastatina (la-1).	-
5) Hacer reaccionar la sal de sodio de rosuvastatina con cloruro de calcio para obtener una sal amorfa de calcio de rosuvastatina.	5) La sal de calcio se prepara a partir de la sal de sodio de rosuvastatina mediante disolución en 15ml de agua y agitación a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno con posterior adición de 1mol/L de cloruro de calcio. El precipitado resultante se recupera mediante lavado y secado.	Procedimiento para la obtención de la sal cálcica de rosuvastatina mediante tratamiento de la sal sódica de rosuvastatina con solución acuosa de CaCl ₂ .

Así las cosas, si bien los polimorfos presentan un reto en el estudio científico para lograr medicamentos con calidad y para ello se requiere develar e identificar las formas sólidas más convenientes, en el caso particular de los procesos de cristalización para la fabricación de rosuvastatina y sus sal sódica cristalina o bien, para la obtención de sólidos amorfos es claro que el estado del arte anticipó las etapas de obtención de las mismas y no existe evidencia técnica para estimar que existe una relación de causalidad entre las diferencias halladas con respecto a los procesos del estado del arte y el efecto técnico producido. En consideración a esta situación, esta Superintendencia reitera que la materia tal y como se encuentra definida en el pliego reivindicatorio del folio 238 carece de altura inventiva.

3.6. Fundamentos con respecto al contenido del pliego reivindicatorio:

El señor recurrente afirma lo siguiente: "(...) es preciso reiterar que en ningún momento se está buscando protección sobre el producto rosuvastatina ya conocido. Por el contrario, las reivindicaciones se refieren únicamente a un proceso para producirlo, mediante ciertos mecanismos de reacción y condiciones, que permiten llegar a él por medios nunca antes conocidos. Si bien el producto final obtenido ya se conoce, el proceso reivindicado constituye un avance en el estado de la técnica dado que los intermediarios involucrados le confieren ventajas muy importantes como las anteriormente mencionadas".

Al respecto es pertinente señalar que el producto final del proceso reivindicado en la cláusula 2 corresponde a la sal de calcio amorfa de rosuvastatina, es decir, una modalidad del proceso reclamado que permite a partir de las sales cristalinas obtenidas, fabricar sales amorfas. No obstante, el producto final de la cláusula 1

corresponde a las sales cristalinas de amonio, metilamonio, etil-amonio, dietanol-amonio, tris(hidroximetil)metilamonio, bencilamonio, 4-metoxibencilamonio, litio o magnesio de rosuvastatina, por lo que frente al argumento del señor recurrente y en particular frente a la gráfica sobre las eventuales ventajas atribuidas a la sal amorfa de calcio se reitera que existe una contradicción evidente, como quiera que por un lado se afirma que las sales más ventajosas para efecto de la formulación son sólo aquellas sales cristalinas de rosuvastatina porque no sufren incremento en el peso por causa de la absorción de agua del medio, mientras que el señor solicitante continúa afirmando sobre la superioridad de la sal amorfa cálcica de rosuvastatina, cuando ésta última si ve incrementado su peso de forma acelerada por efecto de la humedad del medio (ver folio 10 de la memoria descriptiva).

Así las cosas, con el proceso reivindicado el señor recurrente no logra demostrar las ventajas técnicas asociadas y a la luz de las enseñanzas de los documentos **D1** y **D2** el proceso tampoco se puede considerar inventivo o que constituya un verdadero salto cualitativo en la regla técnica.

Teniendo en cuenta lo anterior y debido a que los argumentos presentados en el Recurso de Reposición no desvirtúan lo que dicta la Resolución N° **42169** de **12/08/2010** donde se niega el otorgamiento de la Patente de Invención, se recomienda ratificar dicha Resolución donde se niega el Privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 a 5 (folio: 238).

Lo anterior para los efectos legales a que haya lugar.

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TÉCNICO Número: 4348	EXAMINADOR TÉCNICO Código: 202044	EXAMINADOR JURÍDICO Código:
---	---	---------------------------------------