

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-107810-00009-0000

Fecha: 2007-11-06 16:11:18 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve. 379 FASENACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 10

Ref: Expediente No. 03.107.810

Solicitud de patente de invención titulada: "FORMAS CRISTALINAS DE LA SAL DE CALCIO DEL ACIDO[R-(R*,R*)]-2-(4-FLUOROFENIL)- β , δ -DIHIDROXI-5-(1-METILETIL)-3-FENIL-4-[(FENILAMINO) CARBONIL]-1H-PIRROL-1-HEPTANOICO(2:1)."

Solicitante: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC.

RESPUESTA AL OFICIO No. 8528, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 249,
DE FECHA 13 DE JULIO DE 2007.
(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:

1. i) En primer lugar y con el fin de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que limita su alcance a la forma polimórfica VII de la solicitud inicial. Así las cosas, **DESISTO** de las Reivindicaciones originales 1, 2 y 4 a 15, y presento un Capítulo Reivindicatorio Modificado compuesto de una única reivindicación, que corresponde a la Reivindicación original 3.

Valga anotar que, en cumplimiento del Artículo 34 de la Decisión 486, la anterior modificación de ninguna manera corresponde a una ampliación de la materia inicialmente divulgada. Por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio modificado limita drásticamente el alcance pretendido en la presente solicitud.

ii) Adicionalmente, junto con el presente memorial me permito presentar dos solicitudes divisionales que cubren la materia restante, inicialmente reivindicada en la presente solicitud:

531

2

- Solicitud Divisional 1: formas cristalinas X y XII, con soporte en las Reivindicaciones originales 6 y 8;
- Solicitud Divisional 2: formas cristalinas V, VI, VIII, IX, XI, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, con soporte en las Reivindicaciones originales 1, 2, 4, 5, 7 y 9 a 15.

iii) Siendo que el Capítulo Reivindicatorio Modificado de la presente solicitud se limita a la Forma cristalina VII de atorvastatina, en el presente memorial de respuesta al estudio de fondo correspondiente al oficio No. 8528, me circunscribo a argumentar únicamente en favor de dicha forma polimórfica, pues el trámite normal de las solicitudes divisionales indicadas anteriormente permitirá en su momento demostrar igualmente la patentabilidad de las formas cristalinas adicionales reveladas en la presente solicitud.

2. a- El Examinador argumenta en su estudio de fondo que para la evaluación de patentabilidad de la presente solicitud se tuvieron en cuenta los documentos aportados por el Opositor (D1: WO97/03959 y D2: WO97/03958), que afectarían el nivel inventivo de la invención reivindicada. En particular, el Examinador establece que los documentos D1 y D2 revelaron previamente formas cristalinas de atorvastatina (D1: I, II y IV; D2: III). Continúa el Examinador argumentando que el invento reclamado en la presente solicitud no presenta efectos técnicos inesperados o sorprendentes en comparación con las formas cristalinas del arte previo, pues ésta son igualmente útiles como agentes hipolipidémico y/o hipocolesterolémico. El Examinador concluye que la necesidad de proporcionar formas cristalinas con estabilidad química mejorada, que se preparen en solventes menos tóxicos, con propiedades de fabricación ventajosas y una vida media aumentada, fue solucionada mediante el desarrollo de las formas cristalinas reveladas por el arte previo. El Examinador sugiere que con base en D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia hubiera sugerido, sin mucho esfuerzo, la obtención de diversas formas farmacéuticas por variación de los parámetros fisicoquímicos de cristalización, con el fin de mejorar las propiedades fisicoquímicas del cristal, que están determinadas por la naturaleza del estado cristalino.

Finalmente, el Examinador solicita que se aporten datos que permitan demostrar y comparar las ventajas de la Forma VII con respecto a formas cristalinas previas.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que nada en el arte previo citado (D1 y D2), sugiere a la persona medianamente versada en la materia que la atorvastatina podría existir en formas polimórficas adicionales a las Formas I, II, III y IV, en particular, la Forma VII de la presente solicitud, caracterizada por los valores 2θ del

patrón de difracción de rayos X especificados en la Reivindicación 1, y con las características ventajosas alcanzadas.

A lo sumo, la información contenida en D1 y D2 serviría a una persona medianamente versada en la materia solamente como invitación a intentar el uso de herramientas conocidas en el arte para investigar, sin garantía alguna de éxito, la existencia de formas cristalinas adicionales de atorvastatina, que podrían presentar propiedades ventajosas y mejoradas. No es posible predecir, a partir de las enseñanzas de D1 y/o D2 que la forma cristalina VII de la presente invención existiría, y menos aún, qué propiedades exhibiría.

ii) Es importante resaltar que las formas cristalinas pueden mostrar propiedades ventajosas no relacionadas con la actividad farmacológica del principio activo y aún así, proporcionar soluciones a serios inconvenientes técnicos en el campo de las formulaciones farmacéuticas. Los avances técnicos en el arte farmacéutico no necesariamente deben relacionarse con una actividad farmacológica mejorada, pues existen diversos desafíos farmacotécnicos que implican desarrollos significativos inesperados e impredecibles.

En particular, para la forma cristalina VII de la presente invención, el inventor estableció que esta forma resulta ventajosa en tanto que presenta buenas propiedades de estabilidad química (comparables a la Forma I de atorvastatina), lo que se traduce en una mayor vida de anaquel y tiempos de expiración extendidos; puede ser preparada usando un sistema de solvente acetona/agua, que resulta menos tóxico que los solventes usados en la preparación de otros polimorfos, como por ejemplo el sistema metanol/agua usado para preparar la Forma I; corresponde al sesquihidrato de atorvastatina y por lo tanto contiene menos agua en su estructura cristalina, lo que significa que una unidad de peso de forma VII contiene más moléculas de atorvastatina, lo que se traduce en una mayor potencia; adicionalmente, esta forma presenta índices físicos que favorecen su tratamiento industrial, como es por ejemplo el Índice de Fractura¹ (BFI), que se evalúa desde 0 (baja fracturabilidad) a 1 (alta fracturabilidad), en donde la forma VII de la presente invención tiene un BFI de 0.09, mientras que la Forma I presenta un BFI de 0.81, por lo que la menor fracturabilidad de la forma VII proporciona ventajas de manejo industrial en la producción de tabletas farmacéuticas; finalmente el cristal VII de la presente invención es no-higroscópico y más soluble que formas cristalinas previas.

Según lo anterior, la presente invención proporciona la forma polimórfica VII del compuesto atorvastatina, que a la luz de los datos técnicos incluidos en la Descripción de la invención, evidentemente resultan ventajosas en cuanto a que presentan características fisicoquímicas

¹ Powder Technology, 1984; 38: 145-169.

absolutamente imprevistas y ventajosas frente al compuesto comúnmente utilizado con anterioridad.

c- i) 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 sólo limitarse a establecer las diferencias o similitudes entre la solicitud y dicho estado de la técnica.² En este caso el Examinador no cumplió con su carga probatoria, como quiera que no logra explicar por qué D1 y D2 motivarían a una persona medianamente versada en el arte para si quiera intentar preparar formas polimórfica adicionales del compuesto atorvastatina en mención. De nuevo, las enseñanzas de D1 y/o D2 **de ninguna manera guían** a una persona medianamente versada en la materia a la obtención específica de la forma VII, como aquí se reivindica.

Solicito respetuosamente a la SIC fundamentar su decisión y explicar cómo la materia divulgada en los documentos D1 y D2 conllevaría inequívocamente a que una persona medianamente versada en la materia obtuviera la forma cristalina VII aquí reivindicada, con una expectativa razonable de éxito en cuanto a mejorar las propiedades fisicoquímicas del compuesto, como se mencionó anteriormente. En palabras simples, es imposible para una persona medianamente versada en la materia predecir que la forma polimórfica VII del compuesto de interés, (i) siquiera se formaría, y (ii) de formarse, proporcionaría las ventajas farmacotécnicas obtenidas (ver punto 2.b.ii-).

ii) El hecho que pudiera existir una mínima motivación general para llevar a cabo trabajo experimental para obtener formas cristalinas de atorvastatina, no convierte en obvio o evidente el resultado positivo obtenido (es decir la invención). Si así fuera, el trabajo experimental sería innecesario. El que sea obvio intentar, no necesariamente hace obvia la invención. En muchos casos, así como en la presente solicitud, lo que es “obvio intentar” es la variación de todos los parámetros de un proceso dado o el ensayar cada una de muchas posibles alternativas, hasta encontrar un resultado prometedor. Sin embargo, en este caso, el estado de la técnica no proveía indicación de cuáles parámetros eran críticos, y no brindaba orientación sobre cuáles, de las muchas elecciones, posibles sería exitosa.

En este punto llamo la atención sobre la visión sesgada del análisis *hindsight* de patentes aplicado por el Examinador, que conduce a creer – equivocadamente –, con el beneficio de un espejo retrovisor, que no hubo un avance inventivo en el objeto reivindicado. El Examinador

² Manual para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención. Capítulo III. 10.1., Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. ISBN: 9978-43-855-6.

tiende a considerar que divulgaciones generales del estado de la técnica señalan necesariamente el camino para todo desarrollo relacionado con el compuesto de interés en la presente solicitud³, cuando, por el contrario, al analizar una solicitud de patente, la SIC debe asegurarse de que sus objeciones en cuanto al nivel inventivo sean rigurosas y que no caigan fácilmente en la simplicidad del test "obvio intentar".⁴

En el presente caso, no basta con citar la simple existencia del compuesto de interés, aún en formas polimórficas específicas. Para fundamentar adecuadamente una objeción sobre nivel inventivo, de conformidad con la carga que le compete, el Examinador debe citar referencias concretas con indicaciones específicas que permitan, a una persona medianamente versada en el arte, deducir de manera obvia la solución al problema planteado, es decir, la invención (específicamente la Forma VII reivindicada). No es suficiente alegar que la persona versada podría llegar a la invención, puesto que ese criterio desdibujaría por completo el sistema de patentes, elevando el requisito de nivel inventivo a tal punto que nada sería patentable e indicaría que en todos los casos no hubo creatividad inventiva en el desarrollo de nuevas invenciones, ya que éstas siempre serían vistas como logros que podían obtenerse a partir del estado de la técnica. Por el contrario, como lo ha reconocido el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, nada se inventa de la nada.⁵ El Examinador parece desatender la jurisprudencia establecida por el El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, que en relación con el 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."⁶

iii) Con base en la anterior argumentación, solicito respetuosamente que el Examinador indique específicamente los apartes de los documentos D1 y D2 que indiquen inequívocamente, y sin necesidad de aplicar experimentación adicional alguna, la obtención de de la forma polimorfita VII aquí reivindicada, y dónde se enseña que esta forma presentaría las ventajas enunciadas anteriormente. Señalo de antemano que es absolutamente irrelevante si el trabajo experimental que se tuvo que llevar a cabo se realizó como parte de una actividad rutinaria, de la misma manera que es irrelevante si el inventor sufrió investigando, por ejemplo, 50 años en un laboratorio, o se le ocurrió la solución en 3 segundos pasado de copas en un bar. El criterio de nivel inventivo es muy objetivo; la pregunta es: ¿existían antecedentes en el estado

³ Canadian Supreme Court decision (Faberwerke Hoecht A/G v Halocarbon (Ontario) Ltd (1979), 42 C.P.R. (2d) 145 at 155).

⁴ Australian Patent Office. Manual of Practice and Procedures. 1 December 2006. 2.5.3.3.5 "Obvious to Try". http://www.ipaustralia.gov.au/pdfs/patentsmanual/WebHelp/Patent_Examiners_Manual.htm#National/Inventive_Step/2.5.3.3.5_obvious_to_try.htm.

⁵ Proceso 21-IP-2000, página 8, líneas 3 a 10.

⁶ Proceso 105-IP-2000, página 7, líneas 45 a 50.

535 6

de la técnica que hubiesen permitido a una persona medianamente versado en la técnica desarrollar al invento reclamado sin necesidad de experimentación? En este caso la respuesta es un no rotundo.

3. Para terminar, deseo poner bajo su conocimiento el hecho que en relación con la invención de la presente solicitud, ésta ha sido otorgado el privilegio de patente en diversas jurisdicciones a lo largo del mundo entero:

País	No. Patente	Fecha de Concesión
ARIPO	AP1571	10-02-2006
Armenia	5317	30-12-2004
Australia	2002258092	04-10-2007
Azerbaiyán	5317	30-12-2004
Bangladesh	1003813	25-06-2004
Belarus	5317	30-12-2004
Benin	12636	24-12-2004
Burkina Faso	12636	24-12-2004
Camerún	12636	24-12-2004
Canadá	15 solicitudes (una por cada forma polimórfica)	14 concedidas
República centro africana	12636	24-12-2004
Chad	12636	24-12-2004
Congo	12636	24-12-2004
Guinea Ecuatorial	12636	24-12-2004
Eurasia	5317	30-12-2004
Gambia	AP1571	10-02-2006
Georgia	P3546	10-06-2005
Ghana	AP1571	10-02-2006
Guatemala	4884/179/18	10-09-2004
Guinea	12636	24-12-2004
Guinea-Bissau	12636	24-12-2004
Honduras	4.314	15-07-2003
Costa de Marfil	12636	24-12-2004

536

7

Japón	3965155	01-06-2007
Kazakhstan	5317	30-12-2004
Kenia	AP1571	10-02-2006
Corea del Sur	609371	28-07-2006
Kirgistan	5317	30-12-2004
Líbano	6501	20-06-2002
Lesotho	AP1571	10-02-2006
Malawi	AP1571	10-02-2006
Malasia	MY122907	31-05-2006
Mali	12636	24-12-2004
Malta	1732	30-09-2003
Mauritania	12636	24-12-2004
México	237264	26-05-2006
Moldavia	5317	30-12-2004
Mongolia	2449	30-11-2004
Mozambique	AP1571	10-02-2006
Nueva Zelanda	529557	08-09-2005
Nigeria	12636	24-12-2004
OAPI	12636	24-12-2004
Panamá	85495	17-02-2004
Federación Rusa	5317	30-12-2004
Senegal	12636	24-12-2004
Sierra Leona	AP1571	10-02-2006
Singapur	100581	27-01-2006
Sur África	2003/8731	26-01-2005
Sudan	AP1571	10-02-2006
Suazilandia	AP1571	10-02-2006
Tajikistan	5317	30-12-2004
Tanzania	AP1571	10-02-2006
Togo	12636	24-12-2004
Trinidad y Tobago	TT/P/2005/0041	10-08-2005
Turkmenistán	5317	30-12-2004
Uganda	AP1571	10-02-2006
Ucrania	74075	17-10-2005
Estados Unidos	6605729/7144915	12-08- 2003/05-12-

		2006
Uzbekistán	IAP02781	13-06-2005
Zambia	AP1571	10-02-2006
Zimbabwe	AP1571	10-02-2006

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.⁷

De nuevo, aunque patentes otorgadas en otras jurisdicciones 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.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que se proceda con la concesión de la única reivindicación pendiente en la presente solicitud de patente.

Atentamente,



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

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.

⁷ Manual Andino de Patentes, Capítulo III, 7.3.

538

a

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO*(examen de fondo)*

1. La Forma cristalina VII de atorvastatina o un hidrato de la misma que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene los siguientes valores 2θ medidos usando radiación de $\text{CuK}\alpha$: 8.6, 10.2, 12.4 (ancho), 12.8 (ancho), 17.6, 18.3 (ancho), 19.3, 22.2 (ancho), 23.4 (ancho), 23.8 (ancho) y 25.5 (ancho).

539

10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-107810- -00009-0000

Fecha: 2007-11-06 16:11:18 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

NIT : 800176089-2

LIBRO OFICIAL DE CAJA : 07 - 86,713
FOLIO : OCTUBRE 23 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67933765	22/10/2007	4,052,000.00

***** CONCEPTO *****

CONT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

202075
Bogotá, D.C., (10 de Diciembre de 2007).

Abogado
CARLOS R. OLARTE

ASUNTO	Radicación	03107810
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	008 16778

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☐	Cap. I	☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional	PCT/IB02/01796		
Fecha de Presentación Internal.	21 de Mayo de 2002		

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 76 a 156 (como se radicó inicialmente)
- 1.2. Reivindicaciones: Folios : 157 a 161 (como se radicó inicialmente)
Folio : 538 (Modificado).
- 1.3. Dibujos: Folios 164 a 197 (como se radicó inicialmente)
- 1.4. Prioridad: Folio 2 (29 de Junio de 2001, US, 60/302049).

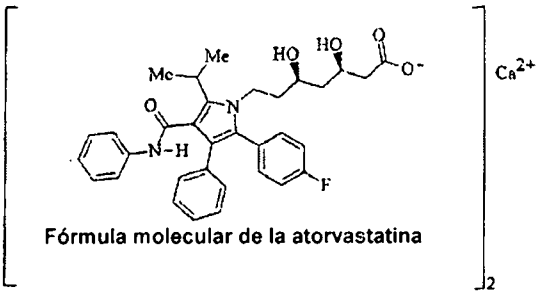
2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: FORMAS CRISTALINAS DE LA SAL DE CALCIO DEL ÁCIDO [R-(R*, R*)]-2-(4-FLUOROFENIL)-β, δ-DIHIDROXI-5-(1-METILETIL)-3-FENIL-4-[(FENILAMINO)CARBONIL]-1H-PIRROL-1-HEPTANOICO (2:1).

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en nuevas formas cristalinas de la sal hemicálcica del ácido [R-(R*, R*)]-2-(4-fluorofenil)-β, δ-dihidroxi-5-

(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico, o un hidrato de las mismas.

Reivindicación 1 : Forma cristalina de atorvastatina (VII) o un hidrato de la misma caracterizada por su patrón de difracción de rayos X en polvo.



El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de formas cristalinas de atorvastatina, que garanticen una mejor estabilidad química con una vida media aumentada y fecha de caducidad posterior , que se puedan preparar en solventes menos tóxicos, una mejor propiedad para el tableteo y tengan menos contenido de agua

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona la forma cristalina de atorvastatina ,denominada forma VII o un hidrato de la misma, procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que la contienen .

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) : A61K31/40, C07D207/34.

3. De la solicitud de Patente

Se acepta por parte de esta dependencia la divisional presentada por el solicitante.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 29 de Junio de 2001, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud :

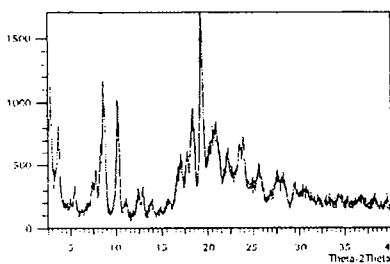
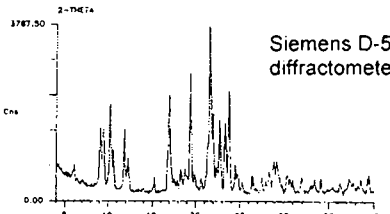
N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO9703959	Crystalline [R-(R*,R*)]- 2-(4-fluorophenyl)-Beta,Delta-Dihydroxy -5-(1-Methylethyl)-3-Phenyl-4-[(Phenylamino)Carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid hemicalcium salt (atorvastatin).	6 de Febrero de 1997.

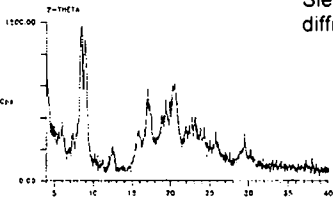
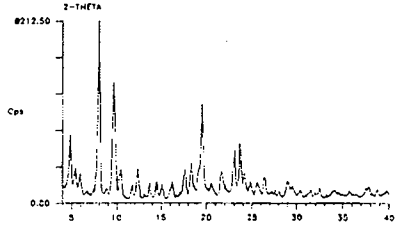
5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Se aclara que para el presente análisis de patentabilidad el término : sal hemicálcica del ácido [R-(R*, R*)]-2-(4-fluorofenil)-β, δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico hace referencia a la ATORVASTATINA CALCICA.

Para hacer más claro el análisis se realizó el siguiente cuadro comparativo entre las formas cristalina VII de la presente solicitud y las anterioridades encontradas:

SOLICITUD FORMA CRISTALINA VII	RAYOS x  Figure 3 Diffractogram of Form VII atorvastatin carried out on Shimadzu XRD-6000 diffractometer. (modo preferido <u>sesquihidrato</u>) Por lo que tendria que esta forma tiene más moléculas de atorvastatina es decir tiene mayor potencia. Moles De agua 1.5 Las formas cristalinas pueden ser anhidras o o ser hidratadas y estas últimas son equivalentes a las no hidratadas Posee buena estabilidad química. Que es comparable con la forma I . Como las formas no cristalinas no son estables químicamente esto seria una ventaja significativa, vida media aumentada y fecha de caducidad posterior. Puede prepararse en acetona agua (1:1) (5.8 mg/mL). mp 195.9 2.34% de agua (1.5 mol). Método D. La solución saturada de atorvastatina amorfa se sembró con la forma VII. Se separa por filtración , o por evaporación a 50oC Indice de fractura Brittle (BFI) 0,09 y la forma I es de 0,81. que de la una mayor facilidad en la fabricación de comprimidos
ANTERIORIDAD 1 WO9703959 FORMA CRISTALINA I	RAYOS X  Siemens D-500 diffractometer

	Puede contener de 1 a 8 moles de agua . Preferiblemente 3 mol (Trihidrato). Las formas cristalinas pueden ser anhidras o ser hidratadas Las formas hidratadas son equivalentes a las no Hidratadas. Tiene partículas pequeñas y una distribución uniforme del tamaño. Es más pura y más estable que la amorfa Cuando el material de partida es atorvastatina amorfa o combinación de amorfa y forma cristalina de atorvastatina I , la forma cristalina de atorvastatina I deseada puede ser obtenida por la suspensión del sólido en agua que contiene cerca del 40%v/v , cerca del (0-20%) y más preferiblemente (5-15%) de un cosolvente como por ejemplo metanol,etanol, 2-propanol y acetona. Según ejemplo 1 método B se usa una mezcla de atorvastatina amorfa (9 g) y forma cristalina I (1 g) en una concentración de 50 mg/mL. La proporción de metanol es de 15 % . Se filtra y se seca a 70oC bajo presión reducida.
ANTERIORIDAD 1 WO9703959 FORMA CRISTALINA II	RAYOS X Siemens D-500 diffractometer  Las formas cristalinas pueden ser anhidras o ser hidratadas Las formas hidratadas son equivalentes a las no hidratadas Cuando el material de partida es atorvastatina amorfa o combinación de amorfa y forma cristalina de atorvastatina I o solo la forma cristalina I , la forma cristalina de atorvastatina II deseada puede ser obtenida por la suspensión del sólido en metanol que contiene cerca del 40%- 50% v/v de agua, seguida por filtración. Ejemplo 2 se usa una mezcla de atorvastatina amorfa y forma cristalina I (100 g) en una concentración de 50 mg/mL. la proporción de metanol es del 60% en el ejemplo . Se filtra y se seca a 70oC bajo presión reducida.
ANTERIORIDAD 1 WO9703959 FORMA CRISTALINA IV	RAYOS X  Las formas cristalinas pueden ser anhidras o ser hidratadas Las formas hidratadas son equivalentes a las no hidratadas Cuando el material de partida es la forma cristalina de atorvastatina I , la forma cristalina de atorvastatina IV

	deseada puede ser obtenida por la disolución del sólido en metanol . El sólido seca a 66-70°C bajo vacío .
--	--

El documento del estado de la técnica mas cercano es D1 forma cristalina I(Folios 445-490) el cual enseña formas cristalinas de la atorvastatina forma I, II y IV, que es útil como agente hipolipidémico y/o hipocolesterolémico , que son más estables que la atorvastatina cálcica amorfa , utiliza solventes para su preparación como metanol, etanol, isopropanol y acetona (folio 467, líneas 19-28) y tiene un contenido de agua de 1 a 8 moles de agua (folio 466 líneas 6-7).

La diferencia con D1 es que en esta solicitud la forma cristalina VII de la atorvastatina cálcica o un hidrato de la misma, presentan un patrón de difracción de rayos X (valores 2Φ medidos usando radiación $\text{CuK}\alpha$).

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a la forma cristalina reivindicada en comparación con las formas cristalinas del Estado de la Técnica más cercano; porque **esta forma cristalina sigue siendo útil como agente hipolipidémico y/o hipocolesterolémico** .

Así que el Problema Técnico planteado en esta solicitud la necesidad de formas cristalinas de atorvastatina, que garanticen una mejor estabilidad química con una vida media aumentada y fecha de caducidad posterior , que se puedan preparar en solventes menos tóxicos, una mejor propiedad para el tableteo y tengan menos contenido de agua , se había solucionado previamente mediante el desarrollo de formas cristalinas diferentes de la atorvastatina. De manera que la nueva forma cristalina **es una alternativa a las formas cristalinas conocidas** porque no presenta un mayor efecto como agente hipolipidémico y/o hipocolesterolémico .

El experto en la materia, en vista del Estado de la Técnica en su totalidad, es decir en vista de D1 , hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte la aplicación de conocimientos básicos sobre las técnicas de cristalización y recristalización, basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el experto medio para el estudio del polimorfismo¹ por lo que resulta obvio para una persona versada en la materia técnica, diseñar una secuencia de cristalización –recristalización en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones , con el ánimo de obtener el polimorfo de interés, más aún si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales como temperatura , velocidad de enfriamiento , agitación, presión , evaporación etc... , con el fin de obtener la forma cristalina reivindicada que sigue siendo útil como agente hipolipidémico y/o hipocolesterolémico .

En cuanto a la técnica de Difracción de Rayos X, técnica que permite poner de manifiesto una propiedad física del estado sólido y una definición relativa de la molécula, en términos de los grupos espaciales posibles, es un método que detecta un fenómeno físico, a través del cual se manifiesta la interacción fundamental de los rayos X con los cristales, que consiste en medir las intensidades de la mayor cantidad posible de haces difractados del espectro tridimensional de difracción, de tal manera que se puedan obtener de ellas los módulos de los factores de estructura, y de sus valores mediante algún procedimiento de asignación de fases a cada uno de estos factores, también permite reconstruir la distribución electrónica en la celdilla

¹ Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. pág 1139 a 1143.

elemental, cuyos máximos corresponderán a las posiciones atómicas y de esta manera obtener la información de la estructura atómica dentro de la celdilla unidad. Es decir el método permite una descripción del patrón estructural de la red cristalina de manera detallada mediante la cuantificación de una propiedad inherente al estado sólido de los cristales, descripción que incluye desde las dimensiones de la unidad de celda, el tipo de retículo y el sistema cristalino hasta la determinación de los posibles grupos espaciales.

En este sentido, los patrones de difracciones adjuntos, es el resultado de la cuantificación de una propiedad física inherente al cristal de atorvastatina cálcica, motivo por el cual su caracterización solo son la medida de la distancia entre planos cristalinos.

En este orden de ideas, si se reclama protección para una misma estructura química que cuenta con una capacidad particular de cristalización, es decir una propiedad inherente a la naturaleza de las moléculas de atorvastatina cálcica, químicamente se trata del mismo núcleo estructural, solo que debido a su capacidad de estado sólido, es capaz de cristalizar en una forma particular, determinada única y exclusivamente por la naturaleza del compuesto.

Aunque se trata de unos nuevos estados cristalinos de atorvastatina cálcica, los polimorfos obtenidos son producto de un estudio de recristalización efectuado sobre la molécula y basado en la capacidad intrínseca del compuesto para cristalizar en una estructura determinada, definida en términos de su patrón de Difracción de Rayos X, resonancia magnética y espectro de Ramán

Por lo cual se consideran obvios para el experto en la materia. En consecuencia, carecen de nivel inventivo.

7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

En cuanto a lo enunciado por el solicitante en el folio 532 en cuanto "**En particular, para la forma cristalina VII de la presente invención, el inventor estableció que esta forma resulta ventajosa en tanto que presenta buenas propiedades de estabilidad química, lo que se traduce en una mayor vida de anaquel y tiempos de expiración extendidos**", **que puede ser preparada a partir de un sistema de solvente de acetona/agua que resulta menos toxico, que contiene menos agua en su estructura cristalina, el índice de fractura es de 0.09 y que finalmente que dicha forma cristalina no es higroscópica y es mas soluble que las formas cristalinas previas.** Se aclaran los siguientes puntos.

Primero la comparación de que presenta buenas propiedades de estabilidad química, se realiza sobre las formas no cristalinas y no sobre las cristalinas de la anterioridad ya que como el mismo solicitante lo enuncia "son comparables con la forma cristalina I". (Ver folio 140 líneas 19-25 y folio 141 línea 1). Además en D1 también se dice que la forma cristalina es más estable que el producto amorfo (Ver folio 449 líneas 5-6).

En cuanto a que se puede preparar de un sistema solvente acetona/agua que resulta menos toxico, a pesar de que en la anterioridad D1 los ejemplos solo están limitados al sistema metanol/agua (Folios 472-474), en la misma anterioridad para la forma cristalina I (folio 467 líneas 19-27) se observa claramente que esta también

puede utilizar acetona como cosolvente de la solución acuosa solo que en diferentes proporciones.

Para la cantidad de moles de agua en la cual el solicitante radica la ventaja de que esta es sesquihidrato (1.5 moles de agua), con respecto a la anterioridad , encontramos para D1 y la forma cristalina I que esta puede contener de 1-8 moles de agua ((Ver folio 466 líneas) 6-7) lo que estaría comprendido en el rango establecido para la forma cristalina reivindicada.

Ahora que el hecho de que una forma cristalina tenga más o menos contenido de agua esto no define su potencia. La **potencia** se relaciona con la cantidad o dosis administrada y la acción que produce, por lo que se considera que hay mas potencia, cuanto menor sea la dosis administrada para conseguir la misma acción.

En cuanto a que la forma cristalina VII presenta la ventaja de tener un índice brittle de 0.09 comparado con 0.84 de la forma cristalina I. A pesar de que este índice demuestra la menor o mayor fragilidad del cristal , no se observa una ventaja técnica inesperada o adicional , ya que las formas cristalinas de la anterioridad (en este caso la forma I contra la cual se compara) , sirve para fabricar también formas farmacéuticas solidas (Ver folios 469-470).

Para lo enunciado por el solicitante , en cuanto a que la forma cristalina VII que es menos higroscópica y mas soluble , cabe la pena resaltar que dichas ventajas no se encuentran enunciadas en el aparte descriptivo. Adicionalmente la solubilidad de cualquier compuesto es la misma , solo que al variarse parámetros como el tamaño de partícula (disminuirlo) o al mejorar su superficie de contacto (homogeneidad) , afecta la **velocidad de disolución** pero no la solubilidad.

En cuanto a como los documentos 1y 2 afectan el nivel inventivo es claro que se pretende protección para un estado cristalino de la molécula de atorvastatina cálcica , que aunque es nuevo se deriva de la naturaleza del estado sólido de la misma, propiedad alrededor de la cual se tiene amplio conocimiento, de acuerdo con la materia técnica que los documentos D1 y D2 ya enseñaban al momento de presentación de la solicitud en estudio en donde se observa las diversas propiedades del núcleo estructural y su capacidad de cristalizar en diferentes hábitos. En este sentido, dado que no existe una actividad verdaderamente inventiva desarrollada entorno al develamiento de un nuevo estado cristalino de la molécula, puesto que un polimorfo no designa una nueva estructura molecular, el estado cristalino corresponde a una propiedad inherente a los compuestos, derivada de la naturaleza de los mismos.

8. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9703959	1	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso

de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
_____ 26 DIC. 2007

CONCEPTO TÉCNICO No. 2537	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202075
-------------------------------------	---

