

LLOREDA & CIA. S. A.

ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-040840- -00009-0000

Fecha: 2008-08-08 16:15:28 Dep. 2020 NUECREACION
Ira 11 PATENTE IYI Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA REQUE Fóllos: 4

- COLOMBIA

UNDADA EN 1941

) AEREO 12304

64270 57-1-6069700

64271 57-1-6069701

S: LLOREDA

CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO

www.lloredacamacho.com

jllcco@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1.-SANOFI-AVENTIS.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "FORMA POLIMORFA DE RIMONABANT, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN".-Clase C07D 231/14.-Expediente número 04-040.840.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 30 de Mayo de 2008.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico número **1176** bajo los acápites de claridad y novedad, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones realizadas a la solicitud en cuestión, mediante lo cual no sólo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente solicitud.

3. ACLARACIÓN PREVIA

Pretende aparentemente ese Despacho adelantar lo que parece ser un trámite de oposición dentro del presente asunto con base en un escrito presentado en esas dependencias el día 22 de Noviembre de 2006.

Manifiesto a ese Despacho que rechazo completamente dicha actuación, ya que dicho escrito fue presentado para su consideración una vez vencido el término legal para adelantar oposiciones de terceros en este asunto. Tenga en cuenta que esta solicitud de patente fue publicada el día 30 de Noviembre de 2005 y que el término para interponer oposiciones establecido por el Artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 es de 60 días hábiles. El citado artículo establece expresamente lo siguiente:

"Dentro del plazo de sesenta días siguientes a la fecha de publicación, quien tenga legítimo interés, podrá presentar por una sola vez, oposición fundamentada que pueda desvirtuar la patentabilidad de la invención.

A solicitud de parte, la oficina nacional competente otorgará, por una sola vez, un plazo adicional de sesenta días para sustentar la oposición.
Las oposiciones temerarias podrán ser sancionadas si así lo disponen las normas nacionales".

Hago notar igualmente que el documento citado nunca fue notificado al solicitante para proceder contestarlo y controvertirlo en debida forma, luego su inclusión dentro del trámite es ilegal no sólo por contradecir el citado Artículo 42 de la Decisión Andina 486 de 2000, sino por violar el debido proceso administrativo y el derecho de defensa que asiste a mi representado.

Finalmente, solicito a ese Despacho declarar expresamente dentro de este asunto que la sociedad TECHNOQUÍMICAS S.A. no es ni puede ser tercero interesado en el resultado de este trámite administrativo debido a que no ejerció en tiempo su derecho a interponer oposiciones y constituirse como parte del mismo como lo dispone el Artículo 42 de la Decisión 486 de 2000.

4. CLARIDAD DE LA SOLICITUD

El señor Examinador ha objetado la claridad de la presente solicitud con base en los siguientes argumentos:

"Reivindicaciones

Una vez revisado el capítulo reivindicatorio esta dependencia encuentra:

- ♦ **Las reivindicaciones 1 y 2 se presentan con una redacción en donde al parecer se desea exponer una idea que no queda completa".**

Atendiendo a la anterior objeción, me permito manifestar que el solicitante de la invención en cuestión ha decidido modificar la redacción de las reivindicaciones 1 y 2, de manera que ahora dichas reivindicaciones se leen como sigue:

1. Forma cristalina II de rimonabant, **caracterizada** porque exhibe las bandas de absorción infrarroja que se describen a continuación:

λ (cm ⁻¹)	λ (cm ⁻¹)
3311.30	1484.80
2787.23	986.57
1683.48	922.58
1526.55	781.02

2. Forma cristalina II de rimonabant, **caracterizada** porque presenta las líneas de difractograma de rayos X en polvo que se describen a continuación:

Pico	Ángulo
Angstrom	°2-Theta
d=17,41664	5,070
d=8,70963	10,148
d=8,19062	10,793
d=5,82785	15,191
d=4,63425	19,136
d=3,49212	25,486

Como puede notarse, las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud obedecen únicamente a la corrección de evidentes errores de redacción cometidos durante la traducción del documento WO 03/040105 (anexo c) al idioma castellano. Por lo tanto, es claro que dichas modificaciones no amplían de manera alguna el alcance técnico original de la presente solicitud de patente.

En vista de lo anterior, considero que se ha respondido satisfactoriamente a la objeción de claridad realizada por el señor Examinador en su Concepto Técnico, por lo que atentamente me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio que se remite junto con el presente memorial cumple a cabalidad con todos los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

5. **EVALUACIÓN DE LA NOVEDAD**

El señor Examinador objetó la novedad de la presente invención con base en las enseñanzas de los siguientes documentos: **(i)** US 5624941 (**D1**) y **(ii)** EP 0656354 (**D2**).

En este sentido, el señor Examinador argumenta que:

***"D1** enseña (ver folios 170-173, ej 211) derivados del pirazol, métodos de preparación y composiciones farmacéuticas de acuerdo a la fórmula I.*

***D2** enseña (ver folios 174-179) N-piperidin-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida, sus sales y solvatos como*

196 5

potentes antagonistas de los receptores de cannabinoides y sus métodos de preparación.

- Los elementos característicos del compuesto y su método de preparación habían sido divulgados previamente en el Estado de la Técnica según el cuadro siguiente:

CARACTERÍSTICAS REIVINDICADAS	D1	D2
1-3: Polimorfo cristalino de rimonabant N-piperidin-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida caracterizado por bandas de absorción infrarrojo, por las rayas del difractograma X y por su pico de fusión = 157 ± 2°C	Si	Si
4-15: Disolver el rimonabant en metilciclohexano, acetonitrilo, 4-metil-2-pentanona o acetona, Enfriar a 5 - 25 °C, Filtrar los cristales	Si	Si

La mención de los espectros infrarrojo y rayos X no hacen al compuesto diferente al que ya se conocía porque el punto de fusión es igual al del estado de la técnica.

De manera que el objeto de esta solicitud, tal como aparece en las reivindicaciones 1-15, no son nuevas.

Tampoco será nueva la composición y el medicamento reivindicado debido a que el compuesto que lo caracteriza no es nuevo".

En vista de lo anterior, y con el fin de responder adecuadamente a las objeciones realizadas por el señor Examinador, inicialmente me permito presentar un resumen del objeto de la presente solicitud de patente.

5.1 OBJETO DE LA PRESENTE INVENCION

Dentro del estado de la técnica anterior a la presente solicitud de patente era conocido el compuesto N-piperidino-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-pirazol-carboxamida (conocido comercialmente como rimonabant), el cual se caracteriza por presentar actividad biológica como antagonista de los receptores de los cannabinoides CB₁.

En conexión con lo anterior, en el documento EP 0656354, por ejemplo, se enseña el compuesto rimonabant, así como el procedimiento para su preparación en forma cristalina. Sin embargo, en dicha anterioridad no se menciona y tampoco se sugiere la existencia de formas polimórficas específicas del rimonabant, ya que

en dicho documento únicamente se describe el aislamiento del compuesto obtenido mediante su cristalización en éter isopropílico o por enfriamiento del medio que contiene el producto en metilciclohexano.

Sin embargo, el solicitante de la invención en cuestión ha descubierto de manera sorprendente que el rimonabant puede existir en diferentes formas cristalinas polimorfas que difieren entre sí por su estabilidad, por sus propiedades físicas, por sus características espectrales y por su procedimiento de preparación.

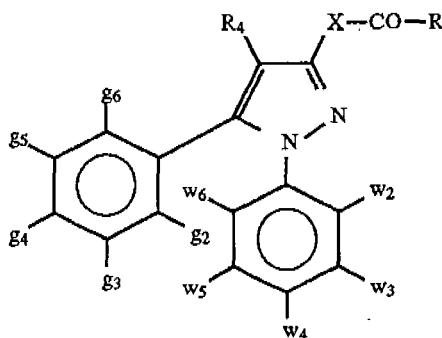
De manera específica, el solicitante ha encontrado las condiciones particulares de cristalización que le permiten obtener una nueva forma cristalina estable del rimonabant, la cual es denominada forma cristalina II, y se caracteriza porque presenta un espectro infrarrojo y un difractograma de rayos X que son diferentes a los exhibidos por la forma cristalina del rimonabant conocida en el estado de la técnica anterior (ver páginas 4 a 6 de la descripción y figuras 1 a 4).

En consecuencia, **la presente solicitud de patente se encuentra dirigida a proporcionar una nueva forma polimorfa de rimonabant, describiendo los procedimientos experimentales necesarios para su obtención, así como las composiciones farmacéuticas que la contienen.**

Ahora bien, con base en lo anterior y con el ánimo de demostrar el inequívoco carácter novedoso que presenta la materia revelada en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión con respecto a las enseñanzas que conforman el estado de la técnica anterior, a continuación me permito analizar la materia revelada en cada uno de los documentos **D1** y **D2** señalados por el señor Examinador en su Concepto Técnico.

5.2 **CONSIDERACIONES RESPECTO AL DOCUMENTO US 5624941 (D1)**

En términos generales, el documento **D1** revela compuestos derivados de pirazol, los cuales presentan la siguiente estructura química general:



donde los posibles significados de las variables R, g2 a g6, w2 a w6, R₄ y X, se encuentran definidos en la columna 2 de dicha anterioridad.

De manera más específica, en los ejemplos 195 y 211 del documento **D1** se enseña el compuesto rimonabant, esto es, el compuesto N-piperidin-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida, así como su método de preparación, donde la diferencia entre dichos ejemplos radica en que el segundo de ellos (ejemplo 211) enseña un método de preparación del mismo compuesto revelado en el ejemplo 195, pero utilizando condiciones de operación que son industrialmente más accesibles (columna 80 - líneas 43 a 45 de **D1**).

Ahora bien, con base en lo anteriormente expuesto, a continuación me permito presentar ante ese Despacho las siguientes consideraciones técnicas para demostrar el carácter novedoso de la materia revelada en la presente invención frente a las enseñanzas del documento **D1**:

- En primer lugar, me permito resaltar que a partir del estudio estructural comparativo realizado por el solicitante entre la forma cristalina del rimonabant conocida previamente en el estado de la técnica (denominada forma I) y la nueva forma cristalina del rimonabant revelada en la presente solicitud de patente (denominada forma II), es absolutamente claro que dichos polimorfos son diferentes.

En conexión con lo anterior, es claro que los espectros IR y los difractogramas de rayos X (DRX) de cada una de las formas cristalinas previamente mencionadas (figuras 1 a 4 de la descripción) muestran señales diferentes (tanto en número como en posición), hecho que indica de manera inequívoca que dichos compuestos químicos no son iguales.

Pese a lo anterior, el señor Examinador afirma en su Concepto Técnico que:

"La mención de los espectros infrarrojo y rayos X no hacen al compuesto diferente al que ya se conocía porque el punto de fusión es igual al del estado de la técnica".

En este sentido, de la manera más atenta me permito hacer notar al señor Examinador que si bien las formas cristalinas I y II del rimonabant se caracterizan por presentar un punto de fusión similar ($156 \pm 2^\circ\text{C}$ para la forma cristalina I - $157 \pm 2^\circ\text{C}$ para la forma cristalina II), **dicha relación NO**

constituye de manera alguna una característica técnica determinante para afirmar que dos compuestos son iguales o diferentes, máxime cuando mediante técnicas como la espectrometría infrarroja o la difracción de rayos X se ha demostrado que los compuestos en cuestión son diferentes.

Ahora bien, para resaltar lo anteriormente expuesto me permito señalar ante ese Despacho algunos apartes de las enseñanzas brindadas por el libro "Polymorphism in Molecular Crystals", donde se establece lo siguiente en relación con la técnica de difracción de rayos X (DRX):

"Los métodos cristalográficos de rayos X, los cuales reflejan diferencias en la estructura cristalina, en muchos casos pueden ser definitivos en la identificación y caracterización de polimorfos, y cuando sea posible deben ser incluidos en los métodos analíticos utilizados para definir un sistema polimórfico"¹;

"...Los patrones de difracción de polvo de rayos X de un sólido son por lo tanto un gráfico de la intensidad de difracción como una función de valores 2θ y pueden ser considerados como la huella digital de un sólido ... Por lo tanto, la difracción de rayos X es probablemente el método más determinante para identificar polimorfos y distinguirlos entre ellos"².

Asimismo, me permito poner a consideración de ese Despacho las siguientes enseñanzas encontradas en el libro "Organic Chemistry" en relación con la espectroscopía infrarroja:

"Debido a que los espectros IR contienen demasiados picos, la posibilidad de que dos compuestos diferentes tengan el mismo espectro IR es excesivamente pequeña. Esta es la razón del por qué un espectro IR se denomina la "huella digital" de una molécula. Por lo tanto, con compuestos orgánicos, si dos muestras puras dan espectros IR diferentes, uno puede tener certeza de que ellos son compuestos diferentes. Si ellos dan el mismo espectro IR, entonces ellos son los mismos compuestos"³.

Con base en lo anterior, me permito manifestar ante ese Despacho que **la espectrometría infrarroja y la difracción de rayos X (DRX) SÍ son técnicas completamente válidas para identificar un compuesto químico,**

¹ J. Bernstein. Polymorphism in molecular crystals. Clarendon Press - Oxford: 2002. Página: 111

² Ibid. Página: 112.

³ G. Solomons and C. Fryhle. Organic chemistry. John Wiley & sons, Inc.: 2000. Páginas: 80 y 81.

y por lo tanto, son herramientas técnicas que permiten demostrar que un compuesto químico es diferente de otro.

- De otro lado, resulta de gran importancia resaltar que el proceso de obtención de la forma cristalina I del Rimonabant enseñado en el documento **D1** es diferente del proceso de obtención de la forma cristalina II del rimonabant enseñando en la presente solicitud de patente, tal como se demuestra a continuación:

De acuerdo a lo establecido en el ejemplo 211 del documento **D1** (columna 80), el método de obtención de la forma cristalina I del rimonabant consiste básicamente en:

1. Preparación del compuesto cloruro del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxílico, en metilciclohexano;
2. Adición lenta de una mezcla de 1-aminopiridina y trietilamina en THF a la solución resultante del punto anterior;
3. Luego de 17 horas de agitación, la fase orgánica es lavada con una solución básica, mientras que el THF y el agua son destilados azeotrópicamente; y,
4. Al final de la reacción, el medio es enfriado hasta $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$, de manera que el producto esperado cristaliza.

Como puede notarse, de acuerdo con el mecanismo de reacción enseñado en el documento **D1** el rimonabant cristaliza espontáneamente a partir de un medio conformado por el solvente de la reacción (metilciclohexano) e impurezas procedentes de las reacciones previas (donde se incluyen, por ejemplo, residuos de los materiales de partida, THF, etc.).

Ahora bien, de manera completamente contraria a lo anterior, **en la presente solicitud de patente la forma cristalina II del rimonabant es obtenida de la siguiente manera** (página 11 de la descripción):

1. Se disuelve en caliente el rimonabant en un solvente elegido entre:
 - Metilciclohexano puro ó que contiene en volumen de 1% a 10% de agua;
 - Acetonitrilo;
 - 4-metil-2-pentanona;
 - Acetona;
 - Una mezcla de los anteriores solventes.

Donde el rimonabant que se disuelve es la forma cristalina I obtenida de acuerdo a las enseñanzas del documento EP 0656534 (**D2**), o la forma cristalina II, ó una mezcla de las dos formas cristalinas.

2. Dado el caso se enfría el medio hasta una temperatura comprendida entre 5 °C y 25 °C; y,

3. Se filtran los cristales formados a una temperatura comprendida entre 5°C y 25 °C.

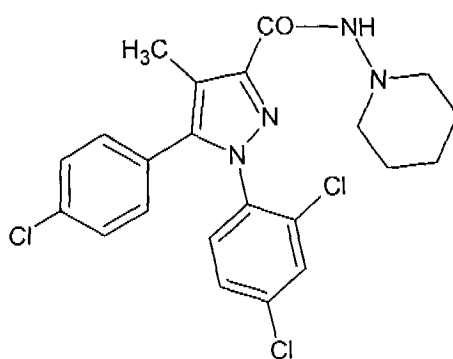
Ahora bien, de todo lo expuesto previamente es absolutamente claro que en los procesos de cristalización cada condición experimental es de gran importancia, ya que por ejemplo, para el caso del rimonabant, la cristalización en presencia de impurezas permite únicamente la obtención de la forma cristalina I, mientras que para obtener la forma cristalina II resulta necesaria la recrystalización del rimonabant en un solvente puro o eventualmente en una mezcla de solventes.

- Adicionalmente, en este punto considero de gran importancia mencionar que **la nueva forma cristalina de rimonabant revelada en la presente solicitud de patente (forma II), tan solo fue obtenida casi ocho años después de que se conociera la forma cristalina I, hecho que indiscutiblemente indica la falta en el estado de la técnica de sugerencias acerca de la existencia de diferentes formas polimorfas del rimonabant.**

En vista de lo anterior, me permito manifestar ante ese Despacho que la materia revelada en la presente solicitud de patente presenta un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento **D1**.

5.3 **CONSIDERACIONES RESPECTO AL DOCUMENTO EP 0656354 (D2)**

De otro lado, el documento **D2** enseña el compuesto N-piperidino-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida, el cual presenta la siguiente fórmula estructural:



así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde se incluyen las sales de adición de ácidos tales como el clorohidrato, el bromhidrato, el sulfato, el hidrogensulfato, el dihidrogenofosfato, el metanosulfonato, el metilsulfato, el oxalato, el maleato, el fumarato, el 2-naftalenosulfonato, el gliconato, el gluconato,

el citrato, el isetionato y el paratoluensulfonato. Adicionalmente, en dicha anterioridad se enseñan una serie de procedimientos para la preparación del compuesto químico previamente mencionado.

Con base en lo anterior me permito manifestar que la materia revelada en la presente solicitud de patente también se caracteriza por presentar un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento **D2**, toda vez que dicha anterioridad es una publicación parcial previa de las enseñanzas del documento **D1** anteriormente señalado.

Específicamente, mientras que la primera parte del ejemplo 1 del documento **D2** equivale al ejemplo 195 del documento **D1**, la segunda parte de dicho ejemplo 1 del documento **D2** equivale al ejemplo 211 del documento **D1**.

De conformidad con lo anterior, es absolutamente claro que en el documento D2 únicamente se describe el compuesto rimonabant y su proceso de preparación, pero de ninguna manera se menciona y tampoco se sugiere la existencia de formas polimórficas de dicho compuesto químico.

Ahora bien, a partir de lo planteado hasta el momento, a continuación me permito presentar ante ese Despacho una Tabla comparativa que resume las características técnicas principales de la forma cristalina II del rimonabant revelada en la presente solicitud frente a las características técnicas principales de la forma cristalina I del rimonabant enseñado en el arte previo:

PRESENTE SOLICITUD Características reivindicadas	D1	D2																																																											
Forma cristalina II de rimonabant caracterizada por: - Las bandas de absorción infrarrojas que se describen a continuación: <table><tr><th>λ (cm⁻¹)</th><th>λ (cm⁻¹)</th></tr><tr><td>3311.30</td><td>1484.80</td></tr><tr><td>2787.23</td><td>986.57</td></tr><tr><td>1683.48</td><td>922.58</td></tr><tr><td>1526.55</td><td>781.02</td></tr></table> - Las líneas de difracción de rayos X de polvo que se mencionan a continuación: <table><tr><th>Pico</th><th>Ángulo</th></tr><tr><th>Angstrom</th><th>°2-Theta</th></tr><tr><td>d=17,41664</td><td>5,070</td></tr><tr><td>d=8,70963</td><td>10,148</td></tr><tr><td>d=8,19062</td><td>10,793</td></tr><tr><td>d=5,82785</td><td>15,191</td></tr><tr><td>d=4,63425</td><td>19,136</td></tr><tr><td>d=3,49212</td><td>25,486</td></tr></table> - Punto de fusión a 157 ± 2 °C con un $\Delta H = 66 \pm 2$ J/g. Método de obtención: Disolución del rimonabant en metilciclohexano, acetonitrilo, 4-metil-2-pentanona ó acetona. Enfriamiento a 5-25 °C. Filtrado de los cristales.	λ (cm ⁻¹)	λ (cm ⁻¹)	3311.30	1484.80	2787.23	986.57	1683.48	922.58	1526.55	781.02	Pico	Ángulo	Angstrom	°2-Theta	d=17,41664	5,070	d=8,70963	10,148	d=8,19062	10,793	d=5,82785	15,191	d=4,63425	19,136	d=3,49212	25,486	NO Bandas de absorción en el espectro infrarrojo mostradas por la forma cristalina I del rimonabant: <table><tr><th>λ (cm⁻¹)</th></tr><tr><td>3265.53</td></tr><tr><td>1667.78</td></tr><tr><td>901.57</td></tr><tr><td>761.61</td></tr></table> Líneas de difracción de rayos X de polvo mostradas por la forma cristalina I del rimonabant: <table><tr><th>Pico</th><th>Ángulo</th></tr><tr><th>Angstrom</th><th>°2Theta</th></tr><tr><td>d=9,65570</td><td>9,151</td></tr><tr><td>d=7,58833</td><td>11,652</td></tr><tr><td>d=7,17682</td><td>12,323</td></tr><tr><td>d=5,51204</td><td>16,067</td></tr><tr><td>d=5,38190</td><td>16,458</td></tr><tr><td>d=5,25349</td><td>16,863</td></tr><tr><td>d=4,82130</td><td>18,387</td></tr><tr><td>d=4,56563</td><td>19,426</td></tr><tr><td>d=4,28517</td><td>20,712</td></tr><tr><td>d=4,16860</td><td>21,297</td></tr><tr><td>d=3,87660</td><td>22,922</td></tr><tr><td>d=3,27222</td><td>27,231</td></tr></table> Punto de fusión de la forma cristalina I del rimonabant: 156 ± 2 °C, con $\Delta H = 65 \pm 2$ J/g.	λ (cm ⁻¹)	3265.53	1667.78	901.57	761.61	Pico	Ángulo	Angstrom	°2Theta	d=9,65570	9,151	d=7,58833	11,652	d=7,17682	12,323	d=5,51204	16,067	d=5,38190	16,458	d=5,25349	16,863	d=4,82130	18,387	d=4,56563	19,426	d=4,28517	20,712	d=4,16860	21,297	d=3,87660	22,922	d=3,27222	27,231	NO
λ (cm ⁻¹)	λ (cm ⁻¹)																																																												
3311.30	1484.80																																																												
2787.23	986.57																																																												
1683.48	922.58																																																												
1526.55	781.02																																																												
Pico	Ángulo																																																												
Angstrom	°2-Theta																																																												
d=17,41664	5,070																																																												
d=8,70963	10,148																																																												
d=8,19062	10,793																																																												
d=5,82785	15,191																																																												
d=4,63425	19,136																																																												
d=3,49212	25,486																																																												
λ (cm ⁻¹)																																																													
3265.53																																																													
1667.78																																																													
901.57																																																													
761.61																																																													
Pico	Ángulo																																																												
Angstrom	°2Theta																																																												
d=9,65570	9,151																																																												
d=7,58833	11,652																																																												
d=7,17682	12,323																																																												
d=5,51204	16,067																																																												
d=5,38190	16,458																																																												
d=5,25349	16,863																																																												
d=4,82130	18,387																																																												
d=4,56563	19,426																																																												
d=4,28517	20,712																																																												
d=4,16860	21,297																																																												
d=3,87660	22,922																																																												
d=3,27222	27,231																																																												
	NO	NO																																																											

Aparte de lo expuesto previamente, considero de gran importancia resaltar ante ese Despacho que una persona versada en la materia debe reconocer que **no existe en el estado de la técnica una guía que permita lograr la modificación de un hábito cristalino, ó que enseñe la forma de obtener una nueva forma cristalina de un compuesto químico en particular.**

En conexión con lo anterior, es claro que la determinación de la existencia de nuevas formas polimórficas de un compuesto químico, --así como su proceso de preparación-, no pueden ser considerados como un proceso obvio, esto es, que no requiera de un salto inventivo en el estado de la técnica. Así, por ejemplo, es evidente que a partir del conocimiento de la forma cristalina I del rimonabant, una persona experta en el arte no habría podido sugerir o anticipar de ninguna manera la existencia de otras formas polimórficas, y mucho menos hubiera podido anticipar su proceso de preparación y las propiedades biológicas y fisicoquímicas que dichas eventuales nuevas formas cristalinas puedan presentar.

Ahora bien, en relación con la forma cristalina II del rimonabant, me permito hacer notar al señor Examinador que en la descripción de la presente solicitud de patente se establece claramente que dicha nueva forma cristalina es termodinámicamente más estable que la forma cristalina I conocida con anterioridad en el estado de la técnica (página 10 de la descripción), hecho que representa una prueba irrefutable de la ventajas técnicas ofrecidas por la forma cristalina II del rimonabant, no solo en lo atinente al proceso industrial de preparación, sino en relación con las ventajosas características técnicas que le confiere a las composiciones farmacológicas que la contengan.

Finalmente, me permito resaltar una vez más en el presente memorial que la estructura de un cristal, --así como las propiedades físicas que éste presente-, son completamente impredecibles, de manera que la obtención de una nueva forma cristalina de un compuesto químico en particular, --caracterizada adicionalmente por presentar tanto propiedades fisicoquímicas y biológicas ventajosas, como un proceso de cristalización apropiado-, representa un evidente salto inventivo en el estado de la técnica. Por lo tanto, atentamente me permito manifestar que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas encontradas en cualquier documento que conforma el estado de la técnica anterior, incluyendo, por supuesto, los documentos D1 y D2 señalados por el señor Examinador en su Concepto Técnico.

6. **CONCLUSIONES**

Queda claro que dentro de este trámite de patente no existen terceros interesados ya que dentro del mismo no se interpuso oposición de ningún tipo.

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud de patente, y de conformidad con los argumentos técnicos presentados para responder a las objeciones realizadas por el señor Examinador en relación con la novedad de la materia revelada en la solicitud en cuestión, así como para demostrar el inequívoco carácter inventivo que presenta dicha invención frente a las enseñanzas del arte previo, es claro que la presente solicitud cumple a cabalidad con todos los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000, y por lo tanto es clara merecedora del privilegio de patente solicitado.

7. Anexo al presente memorial me permito presentar:

- (i) Recibo número 08 - 62,920 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, el cual acredita el pago de las modificaciones realizadas;
- (ii) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, el cual reemplaza al actualmente presentado, y en el que se han realizado las modificaciones mencionadas en el presente memorial;
- (iii) Copias de las páginas 111 y 112 del libro *Polymorphism in molecular crystals*; y
- (iv) Copias de las páginas 80 y 81 del libro *Organic chemistry*.

20682

LLORED & CIA. S. A.

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED RICAURTE
T.P. 53.215

Lloreda Ricaurte
FD 39690713
53215


ALICIA LLORED RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

4

04-040.840

249

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-040840- -00009-0000

Fecha: 2008-08-08 16:15:28 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 62,920
FECHA : AGOSTO 6 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	86293594	06/08/2008	6,545,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO	
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	103,000.00
			TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina II de rimonabant, **caracterizada** por las bandas de absorción infrarroja descritas a continuación:

λ (cm ⁻¹)	λ (cm ⁻¹)
3311.30	1484.80
2787.23	986.57
1683.48	922.58
1526.55	781.02

2. Forma cristalina II de rimonabant, **caracterizada** por las líneas de difractograma de rayos X en polvo descritas a continuación:

Pico	Ángulo
Angstrom	°2-Theta
d=17,41664	5,070
d=8,70963	10,148
d=8,19062	10,793
d=5,82785	15,191
d=4,63425	19,136
d=3,49212	25,486

2058

d=4,63425	19,136
d=3,49212	25,486

3. Polimorfo cristalino de rimonabant, **caracterizado** por un pico de fusión de $157 \pm 2^\circ\text{C}$ con $\Delta H = 66 \pm 2 \text{ J/g}$.
4. Procedimiento de preparación del compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque:
- a) se disuelve en caliente el rimonabant en un solvente elegido entre:
- metilciclohexano puro o que contiene en volumen de 1 a 10% de agua,
 - acetonitrilo,
 - 4-metil-2-pentanona,
 - acetona,
- o una mezcla de esos solventes;
- b) dado el caso, se enfría el medio hasta una temperatura comprendida entre 5°C y 25°C ,
- c) se filtran los cristales formados a una temperatura comprendida entre 5°C y 25°C .
5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado** porque, después de la etapa a), se siembra el medio con rimonabant, forma cristalina II.
6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado** porque:

2100

a) se disuelve el rimonabant en la concentración de 150 a 220 g/l, calentando a temperatura de reflujo de un solvente constituido por metilciclohexano que contiene de 1 a 10% de agua, luego o bien se efectúan las etapas b), c) y d) siguientes, o bien se efectúan las etapas c) y d);

b) se enfría el medio a una temperatura comprendida entre 40°C y 50°C, luego se recalienta el medio a una temperatura comprendida entre 60°C y 75°C y se mantiene durante 2 horas;

c) se baja la temperatura con una rampa de enfriamiento de -15°C a -20°C por hora hasta una temperatura comprendida entre 5°C y 20°C;

d) se filtran los cristales formados a una temperatura comprendida entre 5°C y 20°C.

7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6,

caracterizado porque:

- en la etapa a) se disuelve el compuesto en concentración de 200 g/l en un solvente constituido por metilciclohexano que contiene de 1 a 5% de agua, calentando a temperatura de reflujo del solvente;

- en la etapa b) se enfría el medio a 45°C en 30 minutos; luego se recalienta el medio a 70°C $\pm$ 2°C y se mantiene la temperatura durante 2 horas;

7112

- en la etapa c) se baja la temperatura con una rampa de -15°C a -20°C por hora hasta una temperatura comprendida entre 15°C y 20°C .

8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado** porque:

a) se disuelve el rimonabant en una concentración de 50 a 250 g/l en un solvente constituido por metilciclohexano puro o que contiene de 1 a 10% de agua;

b) se enfría el medio a una temperatura comprendida entre 65°C y 75°C y se baja 2 horas a esta temperatura;

c) se siembra el medio por adición de 1% a 5% de peso de rimonabant, forma cristalina II;

d) se baja la temperatura con una rampa de enfriamiento de -15°C a -20°C por hora hasta una temperatura comprendida entre 10°C y 20°C ;

e) se filtran los cristales formados a una temperatura comprendida entre 10°C y 20°C .

9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado** porque:

- en la etapa a) el rimonabant tiene una concentración de 120 a 150 g/l;

- en la etapa b), se enfría a 70°C ;

2472

- en la etapa c), se inicia la cristalización con 2% de peso de rimonabant en forma cristalina II.

10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4,

caracterizado porque:

- a) se disuelve el rimonabant en una concentración de 200 a 250 g/l calentando a la temperatura del solvente constituido ya sea por metilciclohexano, por metilisobutilcetona, por acetona, o por la mezcla de esos solventes;
- b) se baja la temperatura con una rampa de enfriamiento de -10°C a -20°C por hora hasta que comienza la nucleación, eventualmente se mantiene a la temperatura de nucleación durante 1 hora;
- c) se baja nuevamente la temperatura con una rampa de enfriamiento de -10°C a -20°C por hora hasta una temperatura comprendida entre 10°C y 20°C .

11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4,

caracterizado porque:

- a) se disuelve el rimonabant en una concentración 120 a 250 g/l calentando a la temperatura de reflujo del solvente que es metiliciclohexano;
- b) se enfría a una temperatura comprendida entre 80°C y 90°C ;
- c) se siembra el medio por adición de 1% a 5% de peso de rimonabant en forma cristalina II en suspensión en

222

metilciclohexano y se mantiene la temperatura durante una hora entre 80°C y 90°C;

d) se baja la temperatura con una rampa de enfriamiento de -15°C a -20°C por hora hasta una temperatura comprendida entre 10°C y 20°C;

e) se filtran los cristales formados a una temperatura comprendida entre 10°C y 20°C.

12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4,

caracterizado porque:

- en la etapa a), se disuelve el rimonabant en una concentración de 200 g/l en el solvente;
- en la etapa b), se enfría a $85^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$;
- en la etapa c), se siembra por medio de 2% de peso de rimonabant forma II, luego se mantiene la temperatura del medio durante una hora a $85^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

13. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4,

caracterizado porque:

- a) se disuelve el rimonabant a temperatura ambiente en acetonitrilo, hasta alcanzar la saturación;
- b) se deja evaporar a temperatura ambiente;
- c) se recogen los cristales formados.

14. Procedimiento de preparación del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,

caracterizado porque:

2142

- a) se calienta el rimonabant en una concentración de 150 g/l a 300 g/l en metilciclohexano, a una temperatura comprendida entre 85°C y 95°C;
- b) se siembra el medio con 1% a 5% de peso de rimonabant en forma cristalina II y se mantiene la temperatura entre 85°C y 95°C durante varias horas hasta la desaparición de la forma I;
- c) se baja la temperatura con una rampa de enfriamiento de -10°C a -20°C por hora hasta una temperatura de 10°C a 20°C;
- d) se filtran los cristales formados a una temperatura comprendida entre 10°C y 20°C.

15. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, **caracterizado** porque en la etapa a) se prepara el rimonabant en una concentración de 150 g/l a 300 g/l en metilciclohexano por tratamiento del cloruro del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxílico, por 1-aminopiperidina en una mezcla de metilciclohexano y de tetrahidrofurano en presencia de trietilamina.
16. Composición farmacéutica que contiene como principio activo, el polimorfo cristalino de rimonabant (forma II) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en asociación con al menos un excipiente farmacéutico.

215512

17. Medicamento **caracterizado** porque está constituido por un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

Table 4.1 Heats of solution ΔH_s (kcal mol⁻¹) measured at 25 °C and calculated heats of transition ΔH_t for the two polymorphic forms of sodium sulphathiazole in two different solvents (adapted from Lindenbaum and McGraw 1985)

	Acetone	Dimethylformamide
$\Delta H_{s,I}$	2.853 ± 0.026	-1.113 ± 0.012
$\Delta H_{s,II}$	1.229 ± 0.016	-2.740 ± 0.023
ΔH_t (at 25 °C)	1.624 ± 0.042	1.627 ± 0.035

Some typical examples of these measurements are given by Lindenbaum *et al.* (1985). For quantitative analysis of mixtures, Botha *et al.* (1986) have demonstrated how the percentage composition of two polymorphs may be determined essentially over the entire range of composition by measurements of the heats of solution of the pure polymorphs. Additional details on many aspects of the applications of solution microcalorimetry to the study of polymorphs and solvates may be found in the book by Hemminger and Höhne (1984), the chapters by Grant and Higuchi (1990) and Brittain and Grant (1999) and the recent paper by Gu and Grant (2001).

4.4 X-ray crystallography

X-ray crystallographic methods, which reflect differences in crystal structure, in most cases can be definitive in the identification and characterization of polymorphs, and whenever possible should be included in the analytical methods utilized to define a polymorphic system.

In the application of X-ray diffraction methods to the study of molecular solids in general and polymorphic systems in particular a distinction is often made between powder methods and single crystal methods. Traditionally, the former have been used for the qualitative identification of individual polymorphic phases or mixtures of phases, while the latter have been employed for the determination of the detailed molecular and crystal structure. Fortunately, the gap between these two subdisciplines is being bridged, and much can be gained in the study of polymorphs by the cross-fertilization of these two techniques. For instance, single crystal structure solution techniques are being applied to powder data to solve larger and previously intractable crystal structures (Andreev *et al.* 1997; Shankland *et al.* 1997; Tremayne *et al.* 1997; David *et al.* 1998; Chan *et al.* 1999; Putz *et al.* 1999) with subsequent refinement by Rietveld methods (Young 1993), and this field is expected to grow rapidly with increasingly powerful X-ray sources and computing resources. The increasing application of synchrotron radiation to powder diffraction is also contributing significantly to closing this gap; in some cases revealing polymorphism not observed by laboratory scale X-ray sources (Sato 1999).

Recent and continuing developments in the field of electron diffraction of very small single crystals may also serve to bridge the gap between classical powder and single crystal diffraction techniques (Voigt-Martin *et al.* 1995; Dorset 1996; Dorset *et al.* 1998; Yu *et al.* 2000b).

The fundamentals of X-ray powder diffraction techniques are summarized in a number of texts and reviews (Azaroff and Burger 1958; Bish and Reynolds 1989; Jenkins and Snyder 1996). The X-ray diffraction pattern from a solid results from the satisfaction of the Bragg condition ($n\lambda = 2d \sin \theta$), where λ is the wavelength of the X-ray radiation, and d is the particular spacing between individual parallel planes. The condition can be satisfied when the angle θ between the incident radiation and that set of planes results in constructive interference. The X-ray powder diffraction pattern of a solid is thus a plot of the diffraction intensity as a function of 2θ values (or equivalently, d spacings) and may be considered to be a fingerprint of that solid. The values of the d spacings reflect the dimensions of the unit cell, while the intensities are due to the contents of the unit cell and the way the atoms and molecules are arranged therein. As polymorphs comprise different solids with different unit cells and different arrangements of molecules within the unit cell they have different fingerprints—most often as different as the X-ray powder patterns of two different compounds. Thus X-ray powder diffraction is probably the most definitive method for identifying polymorphs and distinguishing among them. Typical experimental powder patterns for two polymorphs are given in Fig. 4.18.²

Single crystal X-ray crystallographic techniques are employed to determine details of the molecular and crystal structure of the solid—bond lengths, bond angles, intermolecular interactions, etc., and are the source of some of the most precise metric data on these structural features (Dunitz 1979; Giacovazzo 1992; Glusker *et al.* 1994). The three-dimensional results are obtained from the collection of three-dimensional diffraction data. Those results may be used to simulate computationally the two-dimensional diffraction pattern to be expected from a powder of the same material. Such a calculated powder pattern may serve as a standard for the powder diffraction pattern, unencumbered by impurities, the presence of other polymorphs, or the experimental difficulties enumerated below. The other side of this coin is the attempt to obtain the full three-dimensional crystal structure from the two-dimensional powder diffraction pattern, as noted above. Some of the important features of powder diffraction are discussed here. Those emanating from single crystal studies are alluded to in many other places throughout this work.

There are some reported cases of two genuinely polymorphic structures exhibiting very similar powder diffraction patterns. One of these cases, the two polymorphs

² There have been a number of reports of polymorphic systems in which the reader might be led to expect some similarity in the powder pattern of two polymorphs because they crystallize in the same space group. There is no physical basis for this expectation. Except for the systematic absences of certain reflections due to space group symmetry polymorphic structures in the same space group and different cell constants will have different powder diffraction patterns. On the other hand, polymorphs with similar cell constants but different space groups may exhibit some similarity in X-ray powder diffraction patterns, but these cases are very rare (*vide infra*). See also Section 2.4.3.

04-040-870
218 20

GROUP	BOND	FREQUENCY RANGE (cm^{-1})
Alkyl	C—H	2853–2962
Alcohol	O—H	3590–3650
Amine	N—H	3300–3500

Notice, too, that triple bonds vibrate at higher frequencies than double bonds:

BOND	FREQUENCY RANGE (cm^{-1})
$\text{C}\equiv\text{C}$	2100–2260
$\text{C}\equiv\text{N}$	2220–2260
$\text{C}=\text{C}$	1620–1680
$\text{C}=\text{O}$	1630–1780

The IR spectra of even relatively simple compounds contain many absorption peaks.

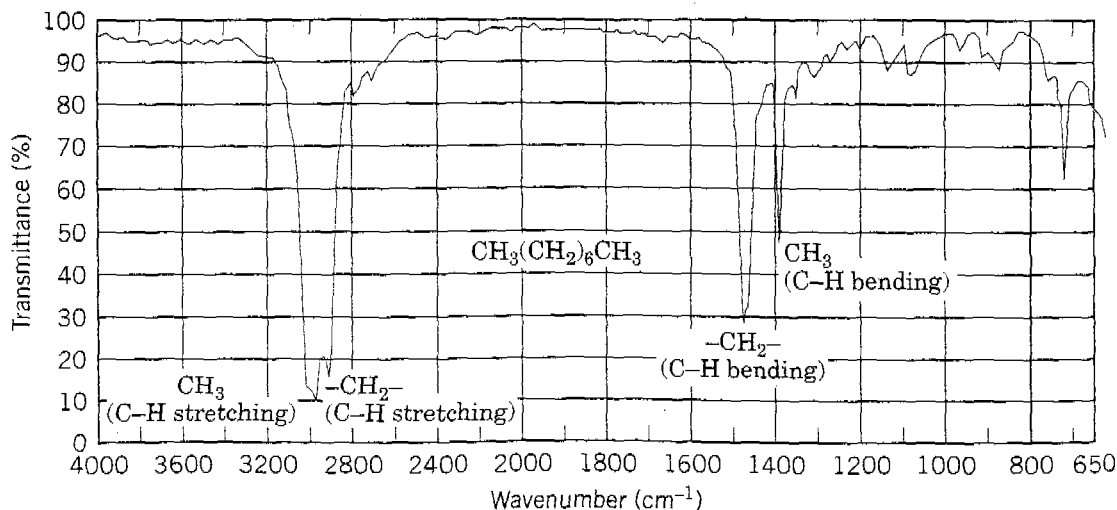
Not all molecular vibrations result in the absorption of IR energy. *In order for a vibration to occur with the absorption of IR energy, the dipole moment of the molecule must change as the vibration occurs.* Thus when the four hydrogen atoms of methane vibrate symmetrically, methane does not absorb IR energy. Symmetrical vibrations of the carbon–carbon double and triple bonds of ethene and ethyne do not result in the absorption of IR radiation, either.

Vibrational absorption may occur outside the region measured by a particular IR spectrometer, and vibrational absorptions may occur so closely together that peaks fall on top of peaks.

Other factors bring about even more absorption peaks. Overtones (harmonics) of fundamental absorption bands may be seen in IR spectra even though these overtones occur with greatly reduced intensity. Bands called combination bands and difference bands also appear in IR spectra.

Because IR spectra contain so many peaks, the possibility that two different compounds will have the same IR spectrum is exceedingly small. It is because of this that an IR

Figure 2.11 The IR spectrum of octane. (Notice that, in IR spectra, the peaks are usually measured in % transmittance. Thus, the peak at 2900 cm^{-1} has 10% transmittance, that is, an absorbance, A , of 0.90).



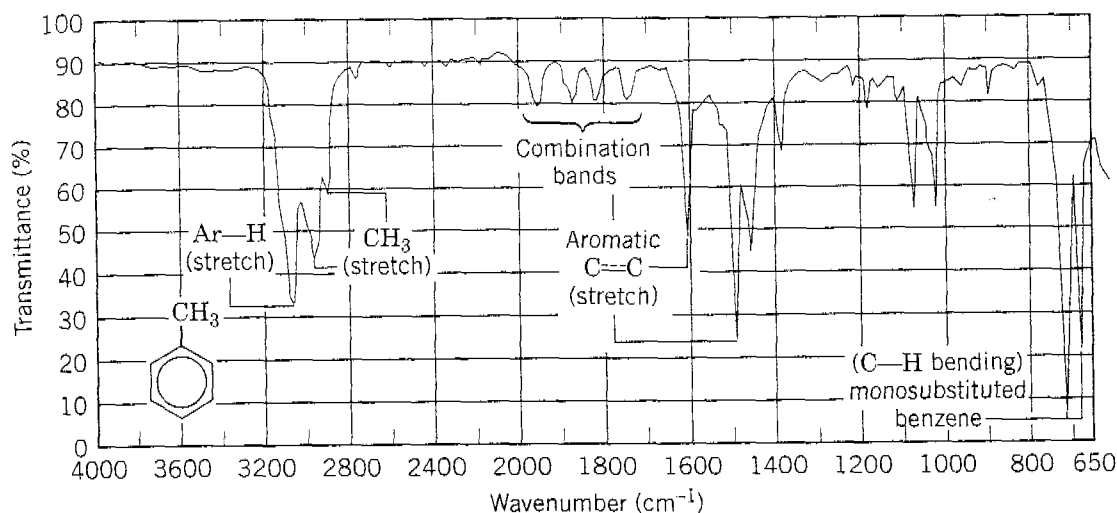


Figure 2.12 The IR spectrum of methylbenzene (toluene).

spectrum has been called the “fingerprint” of a molecule. Thus, with organic compounds, if two pure samples give different IR spectra, one can be certain that they are different compounds. If they give the same IR spectrum then they are the same compound.

In the hands of one skilled in their interpretation, IR spectra contain a wealth of information about the structures of compounds. We show some of the information that can be gathered from the spectra of octane and methylbenzene (commonly called toluene) in Figs. 2.11 and 2.12. We have neither the time nor the space here to develop the skill that would lead to complete interpretations of IR spectra, but we can learn how to recognize the presence of absorption peaks in the IR spectrum that result from vibrations of characteristic functional groups in the compound. By doing only this, however, we shall be able to use the information we gather from IR spectra in a powerful way, particularly when we couple it with the information we gather from NMR (nuclear magnetic resonance) and mass spectra in Chapter 9.

Let us now see how we can apply the data given in Table 2.7 to the interpretation of IR spectra.

2.16A Hydrocarbons

All hydrocarbons give absorption peaks in the 2800–3300-cm⁻¹ region that are associated with carbon–hydrogen stretching vibrations. We can use these peaks in interpreting IR spectra because the exact location of the peak depends on the strength (and stiffness) of C—H bond, which in turn depends on the hybridization state of the carbon that bears the hydrogen. C—H bonds involving *sp*-hybridized carbon are strongest and those involving *sp*³-hybridized carbon are weakest. The order of bond strength is

$$sp > sp^2 > sp^3$$

This too is the order of the bond stiffness.

The carbon–hydrogen stretching peaks of hydrogen atoms attached to *sp*-hybridized carbon atoms occur at highest frequencies, about 3300 cm⁻¹. Thus, ≡C—H groups of terminal alkynes give peaks in this region. We can see the absorption of the acetylenic C—H bond of 1-hexyne at 3320 cm⁻¹ in Fig. 2.13.

The carbon–hydrogen stretching peaks of hydrogen atoms attached to *sp*²-hybridized carbon atoms occur in the 3000–3100-cm⁻¹ region. Thus, alkenyl C—H bonds and the C—H groups of aromatic rings give absorption peaks in this region. We can see the alkenyl C—H absorption peak at 3080 cm⁻¹ in the spectrum of 1-hexene (Fig. 2.14), and we can

220

220

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderada

ASUNTO	Radicación	04040840
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	2670
	Folios	223

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	PCT/FR02/03765		
Fecha de Presentación Internal.	04/11/02		

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

Descripción: Folios: 87 a 113

Reivindicaciones: Folios 114 a 121 como se radicó inicialmente
Folios 208 a 215 Modificadas como respuesta a artículo 45.

Oposiciones: Folios 164 a 188
Nombre(s) del opositor(es) TECNOQUIMICAS

Prioridad: Fecha: 08/11/01, país: FR, número: 01/14,579

Respuesta del solicitante: Folios 193 a 206

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: FORMA POLIMORFA (II) DE RIMONABANT, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN. Número de folio: 1.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de nuevas formas polimorfas de rimonabant con diferente estabilidad, diferentes propiedades físicas, espectrales y adicionalmente su procedimiento de preparación.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un nuevo polimorfo de N-piperidino-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-pirazol-carboxamida y un procedimiento de preparación con condiciones particulares de cristalización.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61K 31/455

3. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Una vez revisado el capítulo reivindicatorio esta dependencia encuentra:

Se realizan las modificaciones al capítulo reivindicatorio según los requerimientos establecidos en el art. 45 con lo cual se considera subsanada la objeción en cuanto a la claridad de las reivindicaciones.

4. Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486):

- Revisada la actuación se observa que erróneamente se aceptó como oposición la observación presentada por la sociedad TECNOQUIMICAS S.A., la cual en realidad no ejerció en tiempo su derecho a interponer oposiciones ni constituirse como parte dentro del presente trámite administrativo.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 08/11/01

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes con fecha de publicación anterior a la de la solicitud.

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	US5624941	PYRAZOLE DERIVATIVES, METHOD OF PREPARING THEM AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS IN WHICH THEY ARE PRESENT	29/04/1997
D2	EP0656354	N-PIPERIDINO-3-PYRAZOLECARBOXAMIDE SUBSTITUÉ	29/11/1994

222

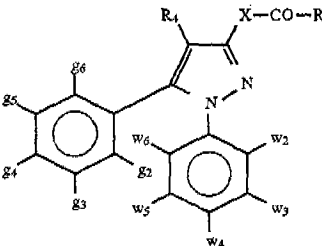
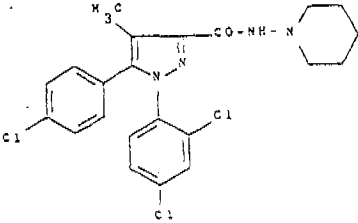
6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La siguiente solicitud de patente reivindica:
Reivindicaciones 1 - 3: Compuesto polimorfo cristalino de rimonabant caracterizado por bandas de absorción infrarrojo, por las líneas del difractograma de rayos X y por su pico de fusión.
Reivindicaciones 4 - 15: Procedimiento de preparación del compuesto que consiste en sembrar el medio con rimonabant, disolver el rimonabant en el solvente metilciclohexano, Enfriar, recalentar, bajar temperatura y filtrar los cristales
Reivindicaciones 16-17: Composición o medicamento que contiene el polimorfo en asociación con al menos un excipiente.

Dicho compuesto se ve afectado por los siguientes documentos del Estado de la Técnica:

- D₁ que enseña derivados de pirazol de fórmula (I) con actividad antiinflamatoria, analgésica y antitrombótica.
- D₂ que enseña nuevos derivados de pirazol; N-piperidino 3-pirazol carboxamida sustituidos de fórmula (I)

CARACTERÍSTICAS REIVINDICADAS	D ₁	D ₂
	Si (col 2)  Derivados de pirazol	Si (abstract)  (2). N-piperidin-5-(4-clorofenil)- 1-(2,4-diclorofenil)-4- metilpirazol-3-carboxamida

en la presencia de impurezas que llevara a dar como resultado el polimorfo I (respuesta del solicitante folio 201 página 9) por lo tanto no hay diferencia o ventaja inherente al procedimiento reivindicado ya que va a cristalizar espontáneamente a partir del mismo medio tal como se realiza en D1 siendo obvio para un experto en la materia en que si va a utilizar el solvente puro obtendrá un polimorfo diferente a si utilizará el solvente con impurezas.

Tampoco será inventiva la composición o medicamento (reivindicaciones 16-17) que contiene el polimorfo ya que el compuesto que lo compone no lo es.

De esta forma no puede determinarse un efecto técnico que logre la diferencia con la anterioridad encontrada.

Por lo tanto el problema técnico objetivo fundamental de la invención podría definirse en: "como lograr compuestos polimórficos para el rimonabant" siendo obvio su diseño para un experto en la materia.

Así, el compuesto, procedimientos, medicamento y composición reivindicados se consideran tan solo una alternativa a lo previamente conocido.

7. Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D ₁	US5624941	1 a 17	NIVEL INVENTIVO
D ₂	EP0656354	1 a 17	NIVEL INVENTIVO

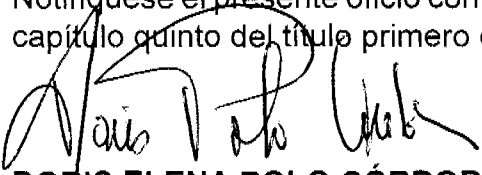
8. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- Según las reivindicaciones para el compuesto (1 a 3) se está caracterizando un polimorfo cristalino de rimonabant (forma II) con respecto a sus propiedades fisicoquímicas, difracción rayos X, absorción infrarrojo, pico de fusión, lo cual no se acepta puesto que como bien lo reconoce el solicitante en su respuesta (folio 199 página 7) una relación entre puntos de fusión no constituye de manera alguna una característica técnica determinante para afirmar si dos compuestos difieren entre sí y si bien la espectrometría infrarroja y la difracción de rayos X son técnicas válidas para identificación y han resultado diferentes entre el compuesto de la solicitud y las anterioridades, un compuesto químico se caracteriza como nuevo e inventivo únicamente por la estructura de su molécula o por su nomenclatura química las cuales sí son idénticas y no por las señales obtenidas en los equipos analíticos.
- No se considera con nivel inventivo el hecho de descubrir que un compuesto ya conocido puede existir en diferentes formas polimórficas con diferente estabilidad y propiedades físicas y espectrales puesto que el polimorfismo es la capacidad de un compuesto para cristalizarse en distintas formas cristalinas que hacen que difiera en la presentación de su principio activo pero su estructura química molecular no cambia sino que puede presentar infinidad de acomodaciones diversas en el espacio lo cual solamente le confiere formas cristalinas diferentes con propiedades fisicoquímicas diferentes inherentes al compuesto como tal.

224

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 60 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.



DORIS ELENA POLO CÓRDOBA
Jefe de División de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
06 MAR 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 218	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202087
------------------------------------	--