

1

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-001481- -00010-0000

Fecha: 2010-10-25 16:32:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Follos: 11

Re: Expediente No. 05-001.481

Solicitud de patente de invención titulada: "MONOCLORHIDRATO DE 2,5-DIONA-3-(1-METIL-1H-INDOL-3-IL)-4-[1(PIRIDIN-2-ILMETIL)PIPERIDIN-4-IL]-1H-INDOL-3-IL]-1H-PIRROL CRISTALINO"

Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY.

Nuestra Ref.: P2004/000159

RESPUESTA AL OFICIO No. 9518, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 262,
DE FECHA 30 DE JULIO DE 2010.
(TERCER 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 previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

1. a- El Examinador argumenta una vez más en que el documento WO02/02094 (D1) afecta el nivel inventivo de la presente invención, particularmente al ser combinados con el libro de texto Farmacia Remington (D3). El Examinador retira las objeciones basadas en el documento identificado como D2, en el examen inmediatamente anterior.

El Examinador insiste en que el compuesto 2,5-DIONA-3-(1-METIL-1H-INDOL-3-IL)-4-[1(PIRIDIN-2-ILMETIL)PIPERIDIN-4-IL]-1H-INDOL-3-IL]-1H-PIRROL (FB) y sus sales obtenidas a partir de ácidos orgánicos como el ácido clorhídrico, incluida la sal monoclórhidrato y cristales de la misma habían sido divulgadas en D1.

El Examinador mantiene los argumentos empleados en el primer y segundo examen de fondo:



- las sales de FB pueden existir como solvatos formados a partir de solventes de cristalización tales como agua, metanol, etanol, dimetilformamida y etilacetato (D1);
- la única diferencia con la presente invención y D1 es que no se proporciona el patrón de difracción de rayos X que se revela en la presente solicitud. Sin embargo, dicha diferencia no confiere aparentemente ventaja alguna o un resultado inesperado a la forma cristalina reivindicada, respecto de la forma cristalina del arte previo más cercano, dado que ésta continúa siendo activa como inhibidor de proteína quinasa C.

El Examinador argumenta que D3 enseña que la búsqueda de polimorfos es una tarea rutinaria en el campo farmacéutico, puesto que siempre es deseable obtener formas alternativas de los ingredientes activos con propiedades como solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución etc., mejoradas o simplemente diferentes. El Examinador argumenta que después de encontrar un principio activo, el siguiente paso es evaluar si dicho compuesto exhibe polimorfismo, luego determinar cuántos polimorfos puede formar, la estabilidad térmica de cada forma, su solubilidad y los posibles proceso para su manufactura a gran escala.

De acuerdo con lo anterior, el Examinador concluye que la forma cristalina de la presente invención no es inventiva puesto que la persona medianamente versada en la materia conociendo la habilidad de FB por formar cristales (D1) habría empleado conocimiento común de polimorfismo (D3) para obtener formas cristalinas adicionales. De esta forma, obtener una forma cristalina adicional el compuesto FB, es solo el resultado de experimentación de rutina con diferentes condiciones de cristalización.

ii) En respuesta a mis argumentos presentados en réplica al segundo examen de fondo, el Examinador establece que:

- el compuesto FB-HCl es conocido a partir de D1, al igual que el hecho que es capaz de formar cristales;
- es de común conocimiento que las formas cristalinas presentan menor energía libre y por lo tanto son más estables (entre diferentes formas cristalinas, la de menor energía libre es la más estable);
- cambios en la higroscopicidad no son inventivos, puesto que D3 enseña que los diferentes polimorfos presentan diferentes higroscopicidad;

- aunque no se pueda predecir qué polimorfo es más apropiado para determinada formulación, es una tarea de rutina en I+D evaluar todos los posibles polimorfos y sus propiedades;
- aunque las desventajas que presenta la sal diclorhidrato de FB no eran conocidas al momento de desarrollar la presente invención, la obtención de formas alternativas de un compuesto conocido, las cuales presenten propiedades diferentes, es una actividad de rutina en el presente caso, y se deriva evidentemente de la combinación de D1 y D3;
- la forma polimórfica reivindicada no es impredecible puesto que D1 enseña que el compuesto FB forma sales con el ácido clorhídrico e igualmente enseña la formación de solvatos durante los procesos de cristalización.

b- i) Según la aproximación netamente teórica del Examinador, después de desarrollar una sal cristalina con las propiedades deseadas, la misma resulta obvia después de preparada. Esto a todas luces constituye un análisis en retrospectiva, o tipo “hindsight”, que debe evitarse estrictamente en el análisis de patentabilidad de una invención, ya que, en el presente caso, antes de que la invención fuera desarrollada, el arte previo existente no se enfocaba en la solución de los problemas asociados a la obtención de una forma sólida con las propiedades de la presente invención.

Si bien los documentos citados por el Examinador pueden, en el mejor de los casos, constituir una invitación a intentar obtener nuevas formas cristalinas para un ingrediente activo conocido, ninguno de dichos documentos proporciona información suficiente que permita objetivamente llegar a obtener la forma cristalina específicamente reivindicada. D1 o D3 no revelan o siquiera sugieren qué condiciones particulares deben ser empleadas para lograr obtenerla, ni tampoco permiten predecir cuáles serán sus propiedades. El Examinador simplemente se centra en repetir lo que cualquier persona medianamente versada en la materia conoce superfluamente acerca del fenómeno del polimorfismo. Es más, sus referencias no constituyen literatura especializada en fenómenos de cristalización, si no corresponden a revisiones teóricas que abarcan muchos temas dentro del campo fármaco-técnico de manera muy general.

De hecho, si el Examinador intentara en un laboratorio, a partir de la Farmacia Remington o de la Farmacotecnia de Helman obtener un polimorfo específico de un compuesto activo conocido, no lo lograría, aún cuando la literatura indicara que dicho compuesto activo es capaz de formar diferentes polimorfos. A lo sumo, el Examinador podría intentar aplicar algunas de las miles de condiciones y solventes que se mencionan en la literatura (D3), pero no tendría nunca la certeza

que efectivamente va a poder obtener un polimorfo, ni mucho menos cuál, o preveer sus propiedades. En el presente caso, el Examinador señala que D1 revelaba FB y la sal clorhidrato producto de la reacción del compuesto FB con ácido clorhídrico, pero ninguna de sus referencias enseña cómo obtener la sal monoclorhidrato reivindicada en lugar de la dicloridrato. Las enseñanzas de D1 solo conducen a formar sales con HCL, pero no como obtener una sal monoclorhidrato de 2,5-diona-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-4-[1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-1H-indol-3-il]-1H-pirrol cristalino, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X que comprende los siguientes picos: $6,8 \pm 0,1$, $10,9 \pm 0,1$, $14,2 \pm 0,1$ y $16,6 \pm 0,1^\circ$ en 2θ ; cuando el modelo se obtiene a partir de una fuente de radiación de cobre ($\text{CuK}\alpha$; $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$).

En este caso, el hecho que pudiera existir eventualmente una mínima motivación general para llevar a cabo trabajo experimental para determinar si hay otras formas polimórficas, no hace el resultado positivo obtenido (es decir la invención) obvio o evidente; si así fuera, el trabajo experimental sería innecesario. **El que sea obvio 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, para el que el estado de la técnica no proveía indicación de cuáles parámetros eran críticos, o no brindaba orientación de cuál de las muchas elecciones posibles sería exitosa. De hecho, como lo ha indicado la Suprema Corte Canadiense “Muy pocas invenciones tienen resultados inesperados. Prácticamente todo el trabajo investigativo se hace según orientaciones hacia donde el *estado de la técnica* apunta. Así entonces, y basados en la retrospectiva que brinda el estado de la técnica, se podría decir que en muchos casos no hubo creatividad inventiva en un nuevo desarrollo porque siempre se vería cómo logros anteriores apuntarían el camino”.¹ Esto quiere decir que por ejemplo, el análisis *canadiense* de obviedad es una evaluación estricta de si una persona versada en la materia hubiera sido guiada directamente y sin dificultad a la solución.

En ese sentido, deseo citar un concepto de la Universidad Nacional de Colombia, emitido en un caso similar al presente, en donde la Universidad se refiere al carácter inventivo de la obtención de formas cristalinas particulares aún en el caso que sea conocida la tendencia de un compuesto a formar polimorfos. Para investigadores de la Universidad Nacional, la identificación de un polimorfo novedoso es inventivo puesto que:

¹ Canadian Supreme Court decision (Faberwerke Hoecht A/G v Halocarbon (Ontario) Ltd (1979), 42 C.P.R. (2d) 145 at 155).

S

Separar el polimorfo B desde nuestro punto de vista tiene nivel inventivo ya que mientras el proceso de cristalización para la separación y purificación de compuestos orgánicos es una técnica bien establecida y la tendencia a presentar polimorfismo que tienen los compuestos orgánicos cuando cristalizan es muy conocida, no lo es la solución de los problemas fisicoquímicos debidos a interacciones complejas de variables, que se deben solucionar para separar los polimorfos” Es común en los procesos de cristalización que la primera fase cristalina en aparecer sea la metaestable y algunas fases metaestables rápidamente se transforman en una fase más estable mientras que otras, pueden exhibir aparente estabilidad por tiempos excepcionalmente largos. Algunas transformaciones son reversibles (enantiotrópicas) mientras que otras son irreversibles (monotrópicas). En algunos casos, la fase metaestable puede tener propiedades más deseables que la estable (por ejemplo, una forma metaestable de un fármaco puede ser farmacológicamente más activa que la estable) y por ello, sea necesario establecer las condiciones para obtenerla y mantenerla. Si se necesita el polimorfo estable, es esencial crear las condiciones experimentales, incluyendo el tiempo requerido en periodo de cristalización. En este sentido, inducir o controlar la formación de un polimorfo específico es la mayoría de las veces muy importante en la industria. No es gratuito el comentario: “el número de polimorfos descubiertos, muchas veces parece ser proporcional al tiempo y dinero gastados en su búsqueda” atribuido a Mc.Crone y citado por: Dunitz, J.D. and Bernstein, J; “Disappearing Polymorphs”, *Accounts of Chemical Research* 28, 193 (1995). (Ver Anexo A para una copia completa del concepto).

Así las cosas, durante el análisis de una solicitud de patente, el Examinador debe poder citar anterioridades que específicamente motiven a una persona versada en el arte a combinar los elementos del estado de la técnica y a intentar las opciones específicas para llegar a la solución inventiva reclamada. No es suficiente alegar que la persona versada podría llegar a la invención, puesto que, como se ha dicho, este criterio desdibujaría por completo el sistema de patentes,

6

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 porque éstas siempre serían vistas como logros apuntados por el estado de la técnica.

El hecho de implementar herramientas conocidas en el estado de la técnica no desvirtúa automáticamente el nivel inventivo de una invención. En efecto, dado que es necesario valerse de las herramientas existentes en la técnica para así poder seguir avanzando en los desarrollos tecnológicos. En la resolución impugnada, la SIC parece desatender la jurisprudencia establecida por el El Tribunal de Justicia Andino, que con relación al nivel inventivo en el área de los inventos químicos y biotecnológicos ha manifestado que frecuentemente “...**aplicando procedimientos conocidos** pueden obtenerse resultados inesperados para una persona normalmente versada en la materia...”, pero que “...por ello, el juicio del nivel inventivo no puede ser elaborado con criterios generales, sino que dependerá de las especiales circunstancias de cada caso.”²

ii) Una vez más llamo la atención del Examinador a los resultados sorprendentes e inesperados que exhibe la sal cristalina mono-clorhidrato del compuesto 2,5-diona-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-4-((1-(piridin-2-il-metil)piperidin-4-il)1H-indol-3-il)-1H-pirrol (FB), específicamente caracterizada por el patrón de difracción de rayos X que se incluye en las reivindicaciones, al ser comparada otras sales del estado de la técnica las cuales son higroscópicas y no suficientemente estables para ser usadas en formulaciones orales, con un alto grado cristalino.

Los ensayos comparativos presentados en el Capítulo Descriptivo, muestran las características superiores de la sal cristalina reivindicada, frente a otras sales del arte previo:

- la sal citrato es insoluble en agua;
- la sal mesilato es higroscópica (ganancia de hasta el 2% de peso a 70% de HR y sobre el 15% de ganancia en peso a 95% HR);
- la sal fosfato exhibe rápida disolución y alta solubilidad inicialmente, pero su solubilidad disminuye a 71mcg/mL durante incubación prolongada. Adicionalmente, la sal fosfato es algo higroscópica y exhibe histéresis tras la desorción de agua, indicando la posible formación de hidratos;

² Proceso 105-IP-2000, página 7, líneas 45 a 50 (anexo 4 de mi memorial del 03 de octubre de 2006).

- la sal tartrato es ligeramente higroscópica (aproximadamente 1% de ganancia en peso a una HR hasta 70%) pero pobremente soluble en muchos solventes de recristalización; se requieren altas temperaturas para lograr su disolución; no se encuentran formas no solvatadas, por lo que su aislamiento es difícil;
- la sal FB-2HCl proporciona soluciones estables a concentraciones de hasta 10mg/mL (temperatura ambiente), sin embargo, las soluciones a 50°C presentaron precipitación profunda; a concentraciones de 40mg/mL, se nota precipitación rápida en minutos a temperatura ambiente;
- la Forma I de FB se obtiene típicamente como una forma cristalina no solvatada, con buena cristalización que se filtra rápido y proporciona un producto de alta pureza. Sin embargo, al mismo tiempo también se aísla un solvato que contiene THF (frecuencia 10-20%), el cual se filtra con dificultad y atrapa ciertas impurezas, requiriéndose el re-tratamiento del solvato aislado. La falta de control durante la preparación de la Forma I de FB ha limitado su potencial para el desarrollo de productos farmacéuticos finales;
- la sal cristalina FB-HCL de la presente invención es cristalina y presenta una temperatura de inicio de fusión de cerca de 256°C. La FB-HCl retiene diferentes niveles de agua (desde 0.01% material anhidro, hasta 1.6%-hemihidrato "F1 higroscópico"), sin embargo, la red cristalina de F1 no se perturba por el proceso de sorción. F1 (ambos, higroscópico y anhidro) exhiben un patrón DRX fuerte, único con picos oscuros y una línea base plana, indicativa de un material cristalino. Aunque F1 sea significativamente menos soluble que la Forma I de FB (por ejemplo en HCl y en fluido intestinal simulado), los ensayos de disolución y solubilidad in vitro muestran que el área bajo la curva para F-1 es significativamente mayor que para la Forma FB-I.

De acuerdo con lo anterior, queda completamente demostrado que la sal mono-clorhidrato cristalina de FB reclamada en la presente solicitud presenta ventajas significativas sobre las demás sales de FB conocidas en el estado de la técnica. Así las cosas y teniendo en cuenta las disposiciones del Tribunal Andino de Justicia, que establece que resultados y mejoras sorprendentes constituyen indicios de no obviedad, y que el Manual Andino de Patentes indica que las propiedades ventajosas constituyen indicios aceptables de nivel inventivo³, la sal cristalina reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado goza de nivel inventivo frente a los antecedentes citados por el Examinador.

³ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina. 2004. ISBN9978-43-855-6. Sección 4.6.1.

8

Adicionalmente, debo subrayar que el Examinador desatiende los hechos relacionados con la sal cristalina de la presente invención, que demuestran la solución de muchos problemas asociados con la forma diclorhidrato revelada en D1 (ver página 2, líneas 10 a 17), que por lo demás no fueron tratados en el arte previo citado antes del desarrollo de la presente invención. Así pues, solamente hasta que el inventor identificó dichos problemas surgió la necesidad de desarrollar otra forma cristalina de FB (no antes, como lo sugiere el Examinador).

iii) Por último, deseo presentar al Examinador el test para la evaluación de obviedad aplicado en casos de nuevas formas cristalinas empleado por otras jurisdicciones (In re Cofer, 148 USPQ 268-CCPA 1966-) en donde se evalúa si el arte previo:

- (i) sugiere la existencia de otra forma de la molécula;
- (ii) la estructura de dicha forma;
- (iii) la forma de obtenerla.

En el presente caso, D1 a lo sumo sugiere la existencia de otras formas cristalinas del compuesto FB; pero D1 y D3, independientemente o en combinación, no sugieren la estructura de dicha forma particular (monoclorhidrato de 2,5-diona-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-4-[1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-1H-indol-3-il]-1H-pirrol cristalino, caracterizado por el patrón de difracción de rayos X reivindicado, ni mucho menos el procedimiento específico para obtenerla. Por lo tanto, las Reivindicaciones 1 a 3 pendientes no son obvias a la luz del arte previo citado por el Examinador.

2. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y de no haber objeciones adicionales en materia de patentabilidad, respetuosamente solicito se proceda con la concesión del privilegio de patente para la presente invención.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos: Anexo A: Copia Concepto Polimorfismo Universidad Nacional.

**CONCEPTO:**

La síntesis total de Telmisartán y la comprobación de su estructura molecular empleando resonancia magnética nuclear de hidrógeno y de carbono 13, espectros de infrarrojo y de ultravioleta-visible, así como espectrometría de masas y análisis elemental, se encuentra descrita en el artículo: Ries, U.J., Mieh, G., Narr, B., Hasselbach, K.M., Wittneben, H., Entzeroth, M., van Meel, J.C.A., Wienen, W., Haeu, N.H.; "6-Substituted benzimidazoles as new nonpeptide angiotensin receptor antagonists: Synthesis, biological activity, and structure-activity relationships"; *Journal of Medicinal Chemistry* **36**, 4040 (1993) y el procedimiento de obtención está detallado en el documento EP 502 314 B1. La etapa final es una saponificación del éster *tert*-butilico. Tras precipitar y separar el sólido, el producto debe obligatoriamente recrystalizarse obteniéndose cristales en forma de largas agujas. El producto así obtenido, no es fácil de manipular en el momento de filtrar, lavar, separar y secar. Durante el proceso de secado, adicionalmente el compuesto presenta gran tendencia a fracturarse y a formar conglomerados que se deben reducir a polvo para su uso. El polvo obtenido tiene fluidez nula y alta tendencia a cargarse electrostáticamente.

Hasta aquí, el estado de la técnica **NO** revela nada acerca de la existencia de otros polimorfos del Telmisartán ni ello se puede deducir de esos documentos. Tampoco se encontró en la amplia revisión bibliográfica realizada algún artículo que describiera la obtención de polimorfos del Telmisartán antes del descrito en la solicitud de patente: "Polimorfos de Telmisartán, procedimiento para su preparación y empleo para la preparación de un medicamento".

Ahora bien, la reivindicación 4 de la mencionada solicitud dice: "Proceso para la preparación de una modificación cristalina polimorfa del telmisartán de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y 2 o para la preparación de una mezcla de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque:

- a) el telmisartán se absorbe...
- b) el disolvente orgánico se separa...
- c) la forma B del telmisartán se precipita de la solución remanente mediante la adición de una base con de 15 a 60°C, y
- d) el producto centrifugado se prepara (sic) por centrifugación, se lava y se seca con de 120 a 125°C."

De lo anterior se deduce que un cambio menor en el último paso de purificación, (cambiar ácido acético por ácido fórmico para recrystalizar) indujo la obtención de un nuevo polimorfo del Telmisartán, que llamaron polimorfo B, hasta ese momento desconocido. En la Figura 1 se esquematizan comparativamente los dos procesos: el inicial, descrito en EP 502 314 B1 que conduce al polimorfo A del Telmisartán y el recientemente desarrollado de la reivindicación 4 que permite obtener el polimorfo B del Telmisartán. En la Figura 1 aparece también la forma pseudopolimórfica llamada C (forma hidratada del polimorfo B), cuya existencia y estructura se estableció más recientemente por difracción de rayos X de monocristal que parece ser un intermediario en la formación del polimorfo B, como lo describe el artículo: Dinnebier, R.E., Sieger, P., Nar, H., Shankland, K., David, W. I. F.; "Structural Characterization of Three Crystalline Modifications of Telmisartan by Single Crystal and High-Resolution X-ray Powder Diffraction"; *Journal of Pharmaceutical Sciences* **89** (11), 1465 (2000). La existencia y estructura del polimorfo B como un ente químico único fue establecida más allá de toda duda razonable por medio de sus espectros de infrarrojo, calorimetría diferencial de barrido, análisis termogravimétrico, difracción de rayos X de polvo y cálculos *ab initio*.

Además de las diferencias en las constantes físicas y espectroscópicas con el polimorfo A ya anotadas, el polimorfo B obtenido por el método de la solicitud, existe como cristales cúbicos o esféricos compactos, no muestra tendencia a la carga electrostática, fluye libremente y puede manipularse con extrema facilidad. Se obtiene inicialmente 95-99% de pureza cristalina y aunque gradualmente se convierte en el polimorfo A, la mezcla de los dos polimorfos conserva las propiedades farmacológicas y su manipulación es semejante a la del polimorfo B recién cristalizado. Este comportamiento del polimorfo B no era de ninguna manera deducible y tampoco estaba divulgado en el estado del arte.

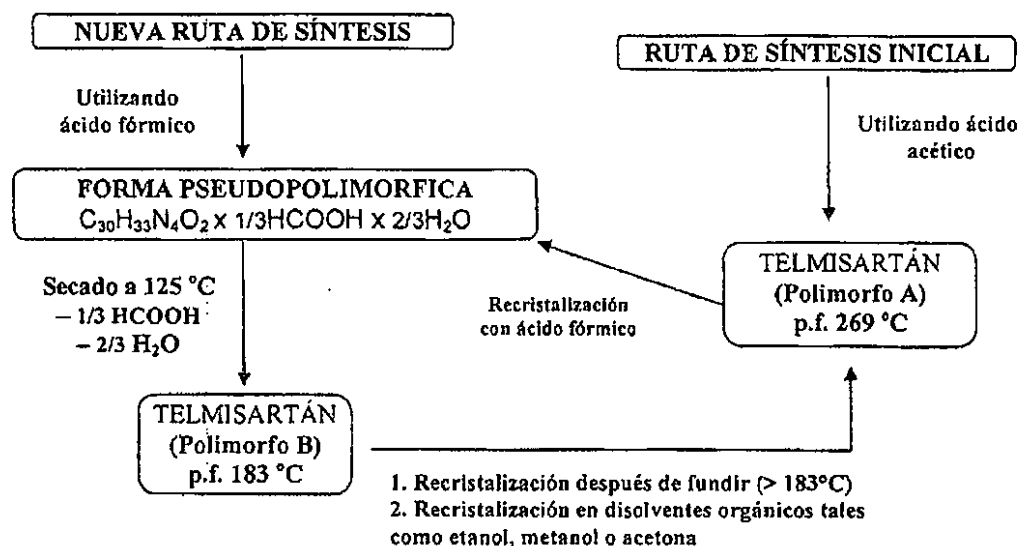


FIGURA 1 Esquema comparativo de obtención de los polimorfos de Telmisartán

Separar el polimorfo B desde nuestro punto de vista tiene nivel inventivo ya que mientras que el proceso de cristalización para la separación y purificación de compuestos orgánicos es una técnica bien establecida y la tendencia a presentar polimorfismo que tienen los compuestos orgánicos cuando cristalizan es muy conocida, no lo es la solución de los problemas físico-químicos debidos a interacciones complejas de variables, que se deben solucionar para separar los polimorfos. Es común en los procesos de cristalización que la primera fase cristalina en aparecer sea la metaestable y algunas fases metaestables rápidamente se transforman en una fase más estable mientras que otras, pueden exhibir aparente estabilidad por tiempos excepcionalmente largos. Algunas transformaciones son reversibles (enantiotrópicas) mientras que otras son irreversibles (monotrópicas). En algunos casos, la fase metaestable puede tener propiedades más deseables que la fase estable (por ejemplo, una forma metaestable de un fármaco puede ser farmacológicamente más activa que la forma estable) y por ello sea necesario establecer las condiciones para obtenerla y mantenerla. Si se necesita el polimorfo estable, es esencial crear las condiciones experimentales, incluyendo el tiempo requerido en período de cristalización. Para cada compuesto en cuestión, todo ello requiere un diseño experimental apropiado que permita controlar las variables implicadas en la formación y estabilidad de los polimorfos. En este sentido, inducir o controlar la formación de un polimorfo específico es la mayoría de las veces muy importante en la industria. No es gratuito el comentario: "el número de polimorfos descubiertos muchas veces parece ser proporcional al

tiempo y dinero gastados en su búsqueda" atribuido a McCrone y citado por: Dunitz, J. D. and Bernstein, J.; "Disappearing Polymorphs", *Accounts of Chemical Research* **28**, 193 (1995).

Como conclusión, no era conocido en el estado de la técnica de obtención de Telmisartán que la mezcla ácido fórmico/agua y un disolvente orgánico miscible con ello, condujera al aislamiento del polimorfo B del Telmisartán, así como tampoco era conocida la metodología para su cristalización. Tampoco era conocido ni se podía deducir obviamente del estado de la técnica que el polimorfo B cambiara las propiedades mecánicas del sólido haciéndolo más apto para la manufacturación, pues no muestra casi ninguna tendencia a la carga electrostática, se puede filtrar por succión, centrifugar y secar extraordinariamente y es capaz de fluir también sin fracturarse, toda vez que para establecer estas características es indispensable disponer del compuesto puro. Menos aún era conocido que las mezclas de los dos polimorfos siguieran manteniendo estas características. Por lo tanto, el objeto de la presente invención que versa en disponer de una forma polimórfica de Telmisartán en una forma que permite la síntesis realizable a gran escala, la elaboración, purificación y el aislamiento de Telmisartán en la que se superan las desventajas que presenta el anterior polimorfo al momento de usarlo en la manufactura, a nuestro entender **tiene nivel inventivo**, dado que no resulta obvio para ninguna persona versada en el tema, llegar a la composición de la mezcla ni establecer las condiciones técnicas de cristalización.

Bibliografía consultada

- Bis, J.A.; Vishweshwar, P.; Middleton, R.A.; Zaworotko, M.J. 2006. *Cryst. Grow. Des.*, 6, 1049.
- Cardoso, T.; Rodrigues, P.; Stulzer, H.K.; Segatto Silva, M.A. *Drug Develop. Ind. Pharm.* 2005, 31:631.
- Fleischman, S.G.; Kuduva, S.S.; McMahon, J.A.; Moulton, B.; Bailey Walsh, R.D. Rodríguez-Hornedo, N.; Zaworotko, M.J. *Cryst. Grow. Des.*, 2003 3
- Haight, A.R.; Ariman, S.Z.; Barnes, D.M.; Benz, N.J.; Gueffier, F.X.; Henry, R.F.; Hsu, M.C.; Lee, E.C.; Morin, L.; Pearl, K.B.; Peterson, M.J.; Plata, D.J.; Willcox, D.R. *Org. Proc. Res. Develop.* 2006, 10, 751.
- Karpinski, P. H. *Chem., Eng. Techn.* 2006, 29, 233.
- Kiang, Y.-H.; Huq, A.; Stephens, P.W.; Xu, W. *J. Pharm. Scienc.* 2003, 92, 1844.
- Reddy, K.S., Srinivasan, N., Reddy, C. R., Kolla, N., Anjaneyulu, Y., Venkatraman, S., Bhattacharya, A., Mathad, V.T.; *Org. Proc. Res. Develop.* 2006, ASAP.
- Ries, U. J., Mihm, G., Narr, B., Hasselbach, K.M., Wittneben, H., Entzeroth, M., van Meel, J. C. A., Wienen, W., Huel, N. H.; 1993, *J. Med., Chem.*, 36, 4040.
- Turner, K., *Org. Proc. Res. Develop.* 2002, 6, 346.
- Vishweshwar, P.; McMahon, J.A., Bis, J.A.; Zaworotko, M.J. *J. Pharm. Scienc.* 2006, 95, 499.

Ciudad Universitaria. Edificio 451-oficina 104, Departamento de Química
Teléfono +57 (1) 3165210 o 3165000 extensión 14401
Fax + 57 (1) 3165220
corextenq_tcbog@unal.edu.co
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Jaime Alberto Ríos Mota
Coordinador de Extensión y
Servicios
Departamento de Química
DIC, 2006.