

Clarke, Modet & Co

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-068960- -00007-0000

Fecha: 2009-01-29 15:10:29 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

2461/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 05.068.960

Solicitud de patente a nombre de **ORTHO MCNEIL
PHARMACEUTICAL, INC.**

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **ORTHO MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.** domiciliada en New Jersey, Estados Unidos de América solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 13775 notificado por fijación en lista el 31 de octubre de 2008, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 2690, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, en el cual se corrige el capítulo reivindicatorio para superar las objeciones presentadas a la claridad del mismo.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

Para este efecto, me permito acompañar los recibos de pago Nos. 09-2,865 y 09-2,629 del 13 de enero de 2009, con los cuales queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a su capítulo reivindicatorio.

2. Claridad de la Solicitud

El examinador objeta la claridad de la reivindicación 27 por no identificar inequívocamente la sal de la presente solicitud por su nombre o estructura química. Con el fin de superar esta objeción, se ha eliminado la reivindicación 27.

2461/P

3. Novedad

El examinador objeta la novedad de la solicitud a la luz de lo reportado por la anterioridad CO 04 8240 (en adelante D1). Según los argumentos expuestos por el examinador, la materia de la presente solicitud resulta idéntica a lo divulgado por la anterioridad en cuestión.

En cuanto al estudio de la novedad, cabe recordar que el la novedad solo se ve afectada si todas y cada una de las características de la invención se encuentran contenidas en el estado de la técnica. No basta con que algunas de las características se compartan entre las dos solicitudes, sino que debe ser posible identificar absolutamente todos los elementos reivindicados para poder afirmar que una invención carece de novedad.

En este sentido, me permito manifestar que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera como nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.

Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada anteriormente, la invención no se considera como nueva si está "*comprendida*" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la **totalidad del invento y no a alguno o a algunos de los componentes**. Para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que **TODA ELLA**, ha de estar contenida en el "*conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial*" como define el estado de la técnica el Tribunal de justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo 11, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Esto se conoce como **NOVEDAD ABSOLUTA**, de conformidad con lo cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de **forma total** con lo revelado en un documento o anterioridad señalada, conclusión a la que se llega después de un análisis íntegro mediante una comparación entre el capítulo reivindicatorio de la invención en estudio y la divulgación D1.

Como se puede apreciar por el capítulo reivindicatorio adjunto, existen compuestos, tales como la sal de colina de topiramanto, que no se encuentran reivindicados en la anterioridad citada. Los cuales el examinador tiene a bien reconocer como novedosos al no incluir las reivindicaciones 21 a 25 dentro del grupo de reivindicaciones afectadas por la anterioridad D1.

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

En vista de lo anterior y a la luz de lo dicho por la jurisprudencia y el manual Andino de Patentes, es claro que el hecho que la presente solicitud incluya compuestos que no mencionan en el arte previo es suficiente para establecer, más allá de toda duda, que la misma es novedosa.

4. Nivel Inventivo

El examinador argumenta que la solicitud carece de nivel inventivo por cuanto las sales de colina de topiramato no presentan ningún efecto inesperado o sorprendente que las diferencie de otras sales similares en el estado de la técnica. Además, prosigue el examinador, los patrones de difracción de rayos X no conceden un efecto técnico inesperado y no constituyen un aporte al estado de la técnica. Finalmente, el procedimiento para obtener la sal de colina de topiramato se ve afectado por lo divulgado en la anterioridad D2, la cual enseña como formar sales de topiramato de amonio cuaternario, tal como la colina.

Al respecto, el solicitante quisiera anotar que la presente solicitud se relaciona de manera específica con sales cristalinas de topiramato de colina. Por lo tanto, el técnico con habilidad en la materia notará que ninguno de los documentos citados por el examinador sugiere o anticipa la posibilidad de obtener dichas sales cristalinas. La anterioridad D1 no menciona el topiramato de colina y la anterioridad D2 no considera la formación de sales cristalinas de amonio cuaternario y topiramato.

No basta con afirmar que porque el arte previo sugiere entonces el técnico puede derivar de manera obvia. Existen muchas limitaciones físicas, químicas y técnicas que puede impedir llegar de manera directa a un compuesto dado, limitaciones no contempladas por el arte previo ya que allí no se estaba buscando el objeto particular de la invención. Si D1 o D2 enseñara que es posible esperar la formación de cristales de topiramato de colina entonces sí habría indicio suficiente para el técnico con habilidad ordinaria en la materia. A partir de este indicio dicho técnico podría verse motivado a buscar la forma en la que se pueden obtener los cristales de topiramato de colina.

Pero ni D1 ni D2 proporcionan tal indicio y el examinador no demuestra que los conocimientos básicos del técnico con habilidad ordinaria en la materia le permitirían llegar a los compuestos cristalinos de topiramato de colina. Además, el técnico con habilidad ordinaria en la materia sabe que las formas cristalinas de los compuestos son, generalmente, más estables que las formas amorfas. Lo anterior se ve reflejado en una mayor estabilidad de almacenamiento y una menor susceptibilidad a ser atacado por agentes orgánicos que puedan afectar su desempeño antes que el agente activo sea entregado al lugar indicado.

151 42

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

En resumen, me permito decir que gracias a los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de claridad, novedad y altura inventiva respecto la composición expuesta en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional. De igual forma, si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *“habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares”* y *“(.) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso”*, respectivamente (el subrayado es nuestro).

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
CC. 39.779.452 de Usaquén
TP 68228
Cód. 5376

152-153

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 2,865
FECHA : ENERO 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-068960- -00007-0000

Fecha: 2009-01-29 15:10:29 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107995683	13/01/2009	40,435,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	100,000.00
		TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

2850/P
5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 2,692
FECHA : ENERO 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-068960- -00007-0000

Fecha: 2009-01-29 15:10:29 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107995683	13/01/2009	40,435,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			12,000.00
TOTAL :			\$ 12,000.00

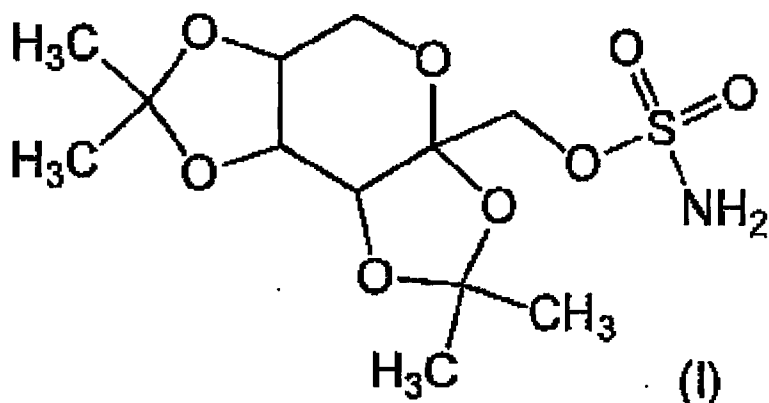
SON: DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

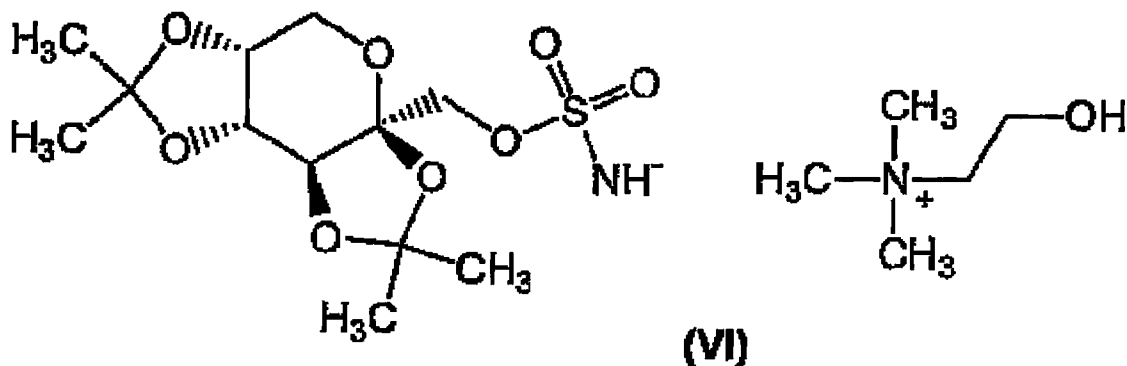
REIVINDICACIONES

1. Una sal de un compuesto de la fórmula (I)



en donde la sal del compuesto de la fórmula (I) se forma en el grupo sulfamato y es una sal cristalina de colina.

2. La sal de conformidad con la reivindicación 1, de la fórmula (VI)



- 3.- La sal de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además esencialmente por el siguiente patrón de difracción de rayos X:

Angulo (°2θ)	Espaciamiento d (Ångstrom)	Intensidad relativa (%)
3.033	29.1304	1.41
3.495	25.2817	0.87
4.600	19.2102	0.83
5.120	17.2604	2.36
6.518	13.5604	0.46
9.260	9.5511	2.02

ISS 48

10.241	8.6376	91.44
13.079	6.7694	5.45
14.019	6.3175	2.29
15.372	5.7643	18.62
16.098	5.058	5.18
17.061	5.1973	4.38
17.360	5.1084	5.79
18.540	4.7859	7.05
20.531	4.3260	100.00
22.904	3.8829	3.19
24.733	3.5997	1.67
25.723	3.4634	6.70
26.318	3.3864	2.02
27.919	3.1957	0.99
28.959	3.0833	1.07
31.054	2.8800	2.44
32.412	2.7623	0.95

4. La sal de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además esencialmente por el siguiente patrón de difracción de rayos X:

Angulo (°2θ)	Espaciamento d (Ångstrom)	Intensidad relativa (%)
10.241	8.6376	91.44
13.079	6.7694	5.45
15.372	5.7643	18.62
16.098	5.058	5.18
17.360	5.1084	5.79
18.540	4.7859	7.05
20.531	4.3260	100.00
25.723	3.4634	6.70

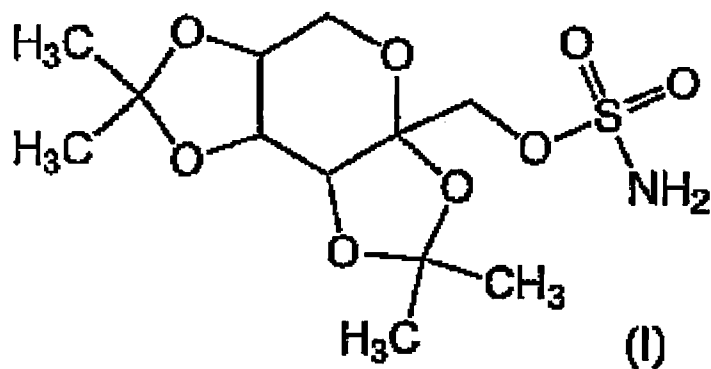
5. La sal de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además esencialmente por el siguiente patrón de difracción de rayos X:

Angulo (°2θ)	Espaciamento d (Ångstrom)	Intensidad relativa (%)
10.241	8.6376	91.44
15.372	5.7643	18.62
20.531	4.3260	100.00

6. Una composición farmacéutica que comprende una sal de la reivindicación 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

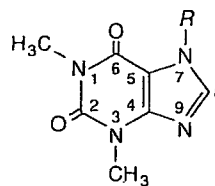
8

7. Un procedimiento para preparar una sal de colina de un compuesto de la fórmula (I) que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I)



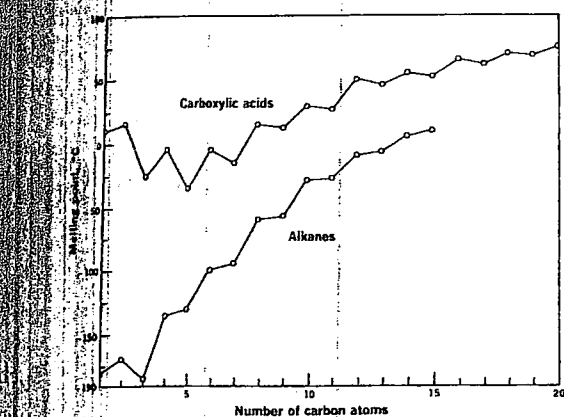
con un hidróxido de colina, en un solvente orgánico; y precipitar el producto.

8. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque el compuesto de la fórmula (I) es topiramato.

TABLE 2-6. *Melting Points and Solubilities of Some Xanthines**

Basic structure

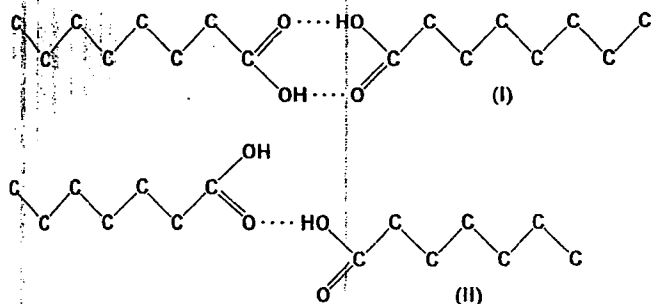
Compound	Melting Point (°C uncorrected)	Solubility in Water at 30° C (mole/liter × 10 ²)
Theophylline (R = H)	270–274	4.5
Caffeine (R = CH ₃)	238	13.3
7-Ethyltheophylline (R = CH ₂ CH ₃)	156–157	17.6
7-Propyltheophylline (R = CH ₂ CH ₂ CH ₃)	99–100	104.0

*From D. Guttman and T. Higuchi, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.* **46**, 4, 1957.Fig. 2-6. The melting points of alkanes and carboxylic acids as a function of carbon chain length. (Modified from C. R. Noller, *Chemistry of Organic Compounds*, 2nd Ed., Saunders, Philadelphia, 1957, pp. 40, 149).

The melting points of normal carboxylic acids also follow this alternation, as seen in Figure 2-6. This can be explained as follows. Fatty acids crystallize in molecular chains, one segment of which is shown in Figure 2-7. The even carbon acids are arranged in the crystal as seen in the more symmetric structure I, whereas the odd numbered acids are arranged according to structure II. The carboxyl groups are joined at two points in the even carbon compound; hence, the crystal lattice is more stable and the melting point is higher.

The melting points and solubilities of the xanthines of pharmaceutical interest, determined by Guttman and Higuchi,⁹ further exemplify the relationship between melting point and molecular structure. Solubilities, like melting points, are strongly influenced by intermolecular forces, as will be discussed later in Chapter 10. It will be observed by reference to Table 2-6 that methylation of theophylline to form caffeine, and lengthening of the side chain from methyl (caffeine) to propyl in the 7 position results in a decrease of the melting points and an increase in solubilities. These effects presumably are due to a progressive weakening of intermolecular forces.

Polymorphism. Some elemental substances, such as carbon and sulfur, may exist in more than one crystal-

Fig. 2-7. Configuration of fatty acid molecules in the crystalline state. (Modified from A. E. Bailey, *Melting and Solidification of Fats*, Interscience Publishers, New York, 1950, p. 120.)

line form and are said to be *polymorphic*. Polymorphs generally have different melting points, x-ray diffraction patterns, and solubilities, even though they are chemically identical.

Nearly all long-chain organic compounds exhibit polymorphism. In fatty acids, this results from different types of attachment between the carboxyl groups of adjacent molecules, which in turn modify the angle of tilt of the chains in the crystal. The triglyceride, tristearin, proceeds from the low-melting metastable alpha (α) form through the beta prime (β') form and finally to the stable beta (β) form, having a high melting point. The transition cannot occur in the opposite direction.

Theobroma oil or cacao butter is a polymorphous natural fat. Since it consists mainly of a single glyceride, it melts to a large degree over a narrow temperature range (34°–36° C). Theobroma oil is capable of existing in four polymorphic forms, the unstable gamma form melting at 18°, the alpha form melting at 22°, the beta prime form melting at 28°, and the stable beta form melting at 34.5° C. Riegelman¹⁰ has pointed out the relationship between polymorphism and the preparation of cacao butter suppositories. If theobroma oil is heated to the point at which it is completely liquefied (about 35° C), the nuclei of the stable beta crystals are destroyed and the mass does not crystallize until it is supercooled to about 15° C. The crystals that form are the metastable gamma, alpha, and beta-prime forms, and the suppositories melt at 23° to 24° C or at ordinary room temperature. The proper method of preparation involves melting cacao butter at the lowest possible temperature, about 33° C. The mass is sufficiently fluid to pour, yet the crystal nuclei of the stable beta form are not lost. When the mass is chilled in the mold, a

stable suppository, consisting of beta crystals and melting at 34.5° C, is produced.

Polymorphism has achieved significance in recent years owing to the fact that different polymorphs exhibit different solubilities. In the case of slightly soluble drugs, this may affect the rate of dissolution. As a result, one polymorph may be more active therapeutically than another polymorph of the same drug. Aguiar et al.¹¹ have shown the polymorphic state of chloramphenicol palmitate to have a significant influence on the biologic availability of the drug. Khalil et al.¹² reported that form II of sulfameter, an antibacterial agent, was more active orally in humans than form III, although marketed pharmaceutical preparations were found to contain mainly form III.

Polymorphism can also be a factor in suspension technology. Cortisone acetate has been found to exist in at least five different forms, four of which were found to be unstable in the presence of water and which change to a stable form.¹³ Since this transformation is usually accompanied by appreciable caking of the crystals, these should all be in the form of the stable polymorph before the suspension is prepared. Heating, grinding under water, and suspension in water are all factors that affect the interconversion of the different cortisone acetate forms.¹⁴

It is difficult to determine the crystal structure and molecular conformations of different polymorphs of a single drug, and the reports of such work are not common. Azibi et al.¹⁵ studied two polymorphs of spiperone, a potent antipsychotic agent used mainly in the treatment of schizophrenia. The chemical structure of spiperone is shown in Figure 2-8a, and the molecular conformations* of the two polymorphs, I and II, are shown in Figure 2-8b. The difference between the two polymorphs is in the positioning of the atoms in the side chains, as seen in Figure 2-8b, together with the manner in which each molecule binds to neighboring spiperone molecules in the crystal. The results of the investigation showed that the crystal of polymorph II is made up of dimers (molecules in pairs), whereas polymorph crystal I is constructed of nondimerized molecules of spiperone. In a later study, Azibi et al.¹⁶ examined the polymorphism of a number of drugs to ascertain what properties cause a compound to exist in more than one crystalline form. Differences in intermolecular van der Waals forces and hydrogen bonds were found to produce different crystal structures in antipsychotic compounds such as haloperidol (Fig. 2-9) and bromperidol. Variability in hydrogen bonding also contributes to polymorphism in the sulfonamides.¹⁷

Goldberg and Becker¹⁸ studied the crystalline forms of tamoxifen citrate, an antiestrogenic and antineoplas-

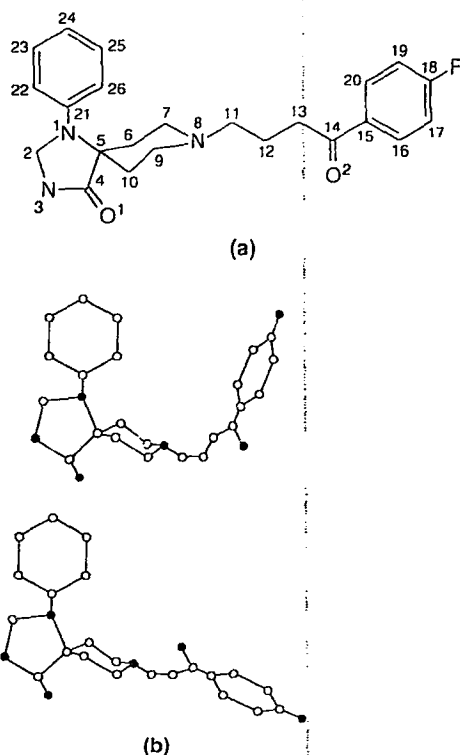


Fig. 2-8. (a) Structure and numbering of spiperone. (b) Molecular conformation of two polymorphs I and II of spiperone. (M. Azibi, et al., *J. Pharm. Sci.*, 72:232, 1983. Reproduced with permission.)

tic drug used in the treatment of breast cancer and postmenopausal symptoms. The structural formula of tamoxifen is shown in Figure 2-10. Of the two forms found, the stable polymorph, referred to as *form B*, is held in its molecular conformation in the solid state by hydrogen bonding. One carboxyl group of the citric acid moiety donates its proton to the nitrogen atom on an adjacent tamoxifen molecule to bring about the hydrogen bonding and to stabilize the molecular crystal of form B. The other polymorph, known as *form A*, is a metastable polymorph of tamoxifen citrate, its molecular structure being less organized than that of the stable B form. An ethanolic suspension of polymorph A spontaneously rearranges into polymorph B.

Lowes et al.¹⁹ made physical, chemical, and x-ray studies of carbamazepine. Carbamazepine is used in the treatment of epilepsy and trigeminal neuralgia (severe pain in the face, lips, and tongue). The β polymorph of the drug can be crystallized from solvents of high dielectric constant, such as the aliphatic alcohols. The α polymorph is crystallized from solvents of low dielectric constant, such as carbon tetrachloride and cyclo-

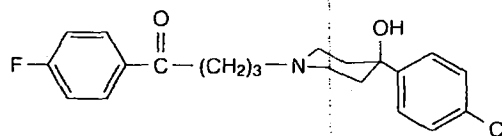


Fig. 2-9. Haloperidol.

*The arrangement of the atoms in a particular stereoisomer gives the *configuration* of a molecule. On the other hand, *conformation* refers to the different arrangements of atoms resulting from rotations about single bonds.

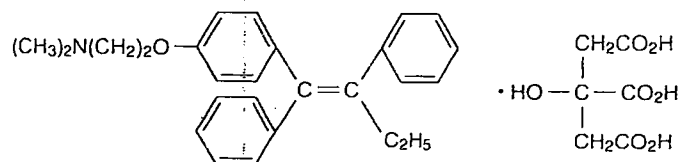


Fig. 2-10. Tamoxifen citrate.

hexane. A rather thorough study of the two polymorphic forms of carbamazepine was made using infrared spectroscopy (p. 89), thermogravimetric analysis (p. 49), hot-stage microscopy, dissolution rate (p. 330-332), and x-ray powder diffraction (p. 30). The hydrogen-bonded structure of the α polymorph of carbamazepine is shown in Figure 2-11a, together with its molecular formula (Fig. 2-11b).

Estrogens are essential hormones for the development of female sex characteristics. When the potent synthetic estrogen ethynylestradiol is crystallized from the solvents acetonitrile, methanol, and chloroform saturated with water, four different crystalline solvates are formed. Ethynylestradiol has been reported to exist in several polymorphic forms. However, Ishida et al.²⁰ have now shown from thermal analysis, infrared spectroscopy, and x-ray studies that these forms are crystals containing solvent molecules and thus should be classified as *solvates* rather than as polymorphs. Solvates are sometimes called *pseudopolymorphs*.²¹

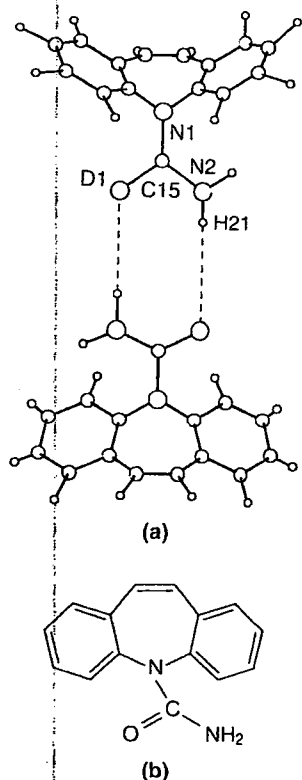


Fig. 2-11. (a) Two molecules of the polymorph, α -carbamazepine, joined together by hydrogen bonds. (M. M. J. Lowes, et al., *J. Pharm. Sci.*, 76:744, 1987. Reproduced with permission.) (b) Carbamazepine.

Other related estradiol compounds may exist in true polymeric forms.

Behme et al.²² reviewed the principles of polymorphism with emphasis on the changes that the polymorphic forms may undergo. When the change from one form to another is reversible, it is said to be *enantiotropic*. When the transition takes place in one direction only—for example, from a metastable to a stable form—the change is said to be *monotropic*. Enantiotropism and monotropism are important properties of polymorphs, as described by Behme et al.²²

The transition temperature in polymorphism is important because it helps to characterize the system and determine the more stable form at low temperatures. At their transition temperatures, polymorphs have the same free energy, identical solubilities in a particular solvent, and identical vapor pressures. Accordingly, plots of logarithmic solubility of two polymorphic forms against $1/T$ provide the transition temperature at the intersection of the extrapolated curves. Often the plots are nonlinear and cannot be extrapolated with accuracy. For dilute solutions, in which Henry's law (p. 152) applies, the logarithm of the solubility ratios of two polymorphs can be plotted against $1/T$, and the intersection at a ratio equal to unity gives the transition temperature.²³ This temperature can also be obtained from the phase diagram of pressure versus temperature and by using differential scanning calorimetry.²⁴ An example of the solubility method is given as Problem 2-20.

Biles,²⁵ as well as Halebian and McCrone,²⁶ have discussed in some detail the significance of polymorphism and solvation in pharmaceutical practice.

Amorphous Solids. Amorphous solids may be considered as supercooled liquids in which the molecules are arranged in a random manner somewhat as in the liquid state. Substances such as glass, pitch, and many synthetic plastics are amorphous solids. They differ from crystalline solids in that they tend to flow when subjected to sufficient pressure over a period of time, and they do not have definite melting points. In Chapter 17, it will be learned that the rheologist classifies as a solid any substance that must be subjected to a definite shearing force before it fractures or begins to flow. This force, below which the body shows elastic properties, is known as the *yield value*.

Amorphous substances, as well as cubic crystals, are usually *isotropic*, that is, they exhibit similar properties in all directions. Crystals other than cubic are *anisotropic*, showing different characteristics (electric conductance, refractive index, rate of solubility) in various directions along the crystal.

It is not always possible to determine by casual observation whether a substance is crystalline or amorphous. Beeswax and paraffin, although they appear to be amorphous, assume crystalline arrangements when heated and then allowed to cool slowly. Petrolatum, as already mentioned, contains both crys-

concentración cero en sal, ubicamos el punto V. El punto correspondiente a la alimentación también se conoce (F).

A 15 mm de Hg, la temperatura de ebullición del agua es de 17.5°C, que sumada al valor de ascenso ebulloscópico nos da como temperatura en la cámara del cristizador 22.5°C. De tablas de vapor encontramos que a esa temperatura y a una presión de 15 mm Hg, la entalpía del vapor es de

$$608 \text{ cal/kg}$$

Las coordenadas del punto V, son entonces

$$H = 608 \text{ cal/kg} \quad x = 0$$

La entalpía de la alimentación, según surge del diagrama entálpico, con una concentración de 0.3 y una temperatura de 70°C es 0.

Las coordenadas del punto F (Fig. 30.42), son

$$H = 0 \text{ cal/kg} \quad x = 0.30$$

Trazamos la línea VF y buscamos su cruce con la isoterma de 22.5°C en la zona correspondiente al equilibrio entre el heptahidrato cristalizado y la solución remanente. Ese punto tiene por coordenadas los valores

$$H = -43.9 \text{ cal/kg} \quad x = 0.33$$

Las coordenadas correspondientes a la masa de cristales finales y a la solución saturada remanente son:

$$\text{heptahidrato} \quad H = 85.5 \text{ cal/kg} \\ x = 0.488$$

$$\text{solución} \quad H = 25 \text{ cal/kg} \\ x = 0.275$$

La masa de suspensión puede obtenerse a través del siguiente cálculo:

$$30\,000 \times 0.3 = M \times 0.33 \\ M = 27\,272 \text{ kg/h}$$

La masa de vapor formado será

$$30\,000 - 27\,272 = 2\,728 \text{ kg/h}$$

Las masas de cristales y solución final resultan de

$$27\,272 \times 0.33 = C \times 0.488 + S \times 0.275 \\ 27\,272 = C + S$$

resolviendo, nos queda

$$S = 19\,204 \text{ kg/h}$$

$$C = 8\,068 \text{ kg/h}$$

A los mismos resultados hubiéramos llegado por lectura de segmentos y aplicación de la regla de la palanca

$$\frac{S}{C} = \frac{13}{31} \frac{S}{S+C} = \frac{13}{44} = 0.29545$$

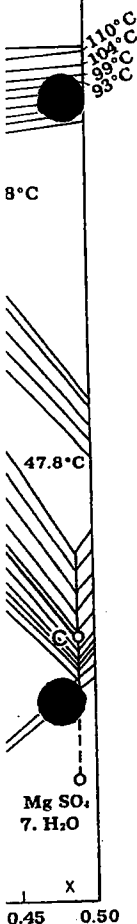
$$S = 27\,272 \times 0.29545 = 8\,057 \text{ kg/h}$$

$$C = 19\,215 \text{ kg/h}$$

30.9. POLIMORFISMO

En la época en que Häuy, Hessel y otros establecieron las leyes que cimentaron la Cristalografía, se pensó que toda combinación química cristaliza de una sola manera. Ya entonces se conocía la contradicción que representaban las dos formas del carbonato de calcio (calcita y aragonita). A poco, Mitscherlich demostró, sin lugar a dudas, que el fosfato monosódico monohidratado podía cristalizar en dos formas diferentes, dando introducción así al concepto de Polimorfía. En la actualidad son numerosos los ejemplos conocidos de sustancias químicas, tanto inorgánicas como orgánicas, que presentan polimorfismo, o sea, sustancias que son capaces de presentarse al estado sólido bajo distintas formas cristalinas o amorfas.

El fundamento íntimo de esta propiedad surge de la estructura reticular, con distintos tipos de redes posibles para una misma serie de relaciones en los radios atómicos de los elementos constituyentes. Esas diversas estructuras, igualmente presumibles en las proximidades del punto de transformación, van a llevar a cristales de comportamiento también diverso. Serán distintos sus puntos de fusión, solubilidades, densidades, durezas, propiedades ópticas y eléctricas, presiones de vapor, etc., y como resultado directo de esa diversidad, mostrarán en sus aplicaciones farmacéuticas consecuencias farmacológicas diferentes. Se verán así afectadas propiedades tan importantes como la absorción de los medicamentos por el organismo, estrechamente ligada a la velocidad de disolución lo mismo que los niveles en sangre y la velocidad de eliminación urinaria; la velocidad de hidrólisis en razón de su distinta reactividad química y biológica; e incluso, la estabili-



dad de las preparaciones galénicas o cosméticas tan importantes desde el punto de vista de su aceptación comercial. Si por otra parte se tiene presente la exhaustiva investigación de Kuhnert-Brandstätter (108), que muestra la siguiente frecuencia de polimorfismo entre los productos estudiados: Esteroides (de punto de fusión inferior a 210°C), 67% del total estudiado,

**Sulfamidas, 40% del total estudiado,
Barbitúricos, 63% del total estudiado.**

es fácil apreciar la importancia que tiene la polimorfia y la necesidad de ahondar en sus causas para llegar a dominar las técnicas que permitan la formulación y preparación correctas y seguras tanto en Farmacia como en Cosmética.

A. Transformaciones Enantiotrópicas y Monotrópicas

Los compuestos que presentan polimorfía pueden existir en muchas formas cristalinas o amorfas y es así que se han reconocido cinco formas cristalinas para la progesterona, dos cristalinas y una amorfa para el palmitato de cloranfenicol, dos para la aspirina, una forma cristalina y una amorfa para la novobiocina, lo mismo que para el complejo insulina-zinc, y la literatura registra casos de diez, once y más polimorfos de una misma sustancia (109, 111, 112, 113, 114, 115, 116).

Tales polimorfos, desde el punto de vista de sus transformaciones recíprocas pueden clasificarse en dos categorías:

1o.) Si el cristal de una especie, por cambio de temperatura o de presión pasa al de otra especie y esa transformación se invierte al restablecer las condiciones iniciales, se dice que la transformación es "enantiotrópica o reversible".

Cristal I $\rightleftharpoons$ Cristal II

2o.) Si al pasar un cierto valor de temperatura o antes también, pero a calentamiento prolongado, la especie I se transforma en la II y todos los intentos de provocar el proceso inverso fallan, a cualquier temperatura y presión, decimos que la transformación es monotrópica. La especie I se dice metaestable y la especie II, estable. Tal vez el ejemplo más conocido de una transformación de este tipo sea: diamante $\rightarrow$ grafito, o sea Cristal I $\rightarrow$ Cristal II.

Para una misma sustancia, ciertas transformaciones son del tipo reversible y otras monotrópicas. Por otra parte, se conocen casos de transformaciones que clasificadas en un principio como monotrópicas, sometidas a rigurosa investigación mostraron ser enantiotrópicas (106, 107).

Por lo anterior y considerando que para muchos sistemas las temperaturas de transición no son determinables fácilmente, se aconseja manejar con cuidado las denominaciones de enantiotropía y monotropía.

B. Diagrama de Fases

La distinción señalada en el párrafo anterior, se comprende mejor con referencia al diagrama de fases y a fin de facilitar tal entendimiento veremos brevemente dichos diagramas para el caso de dos polimorfos (Fig. 30.43 y 30.44). Con las denominaciones I-*v* y II-*v* designamos a las líneas de sublimación o de presión de vapor de los dos polimorfos. Para cada temperatura, aquel cristal que presente la menor presión de vapor será la forma presente, en razón de su mayor estabilidad. Se ha señalado con trazos punteados las porciones de ambas curvas sin existencia real (salvo fenómenos de sobreenfriamiento o sobrecalentamiento). Hay una sola curva de equilibrio líquido-vapor (I, *v*), (puntos de ebullición), ya que ambos polimorfos al fundir y destruir la estructura

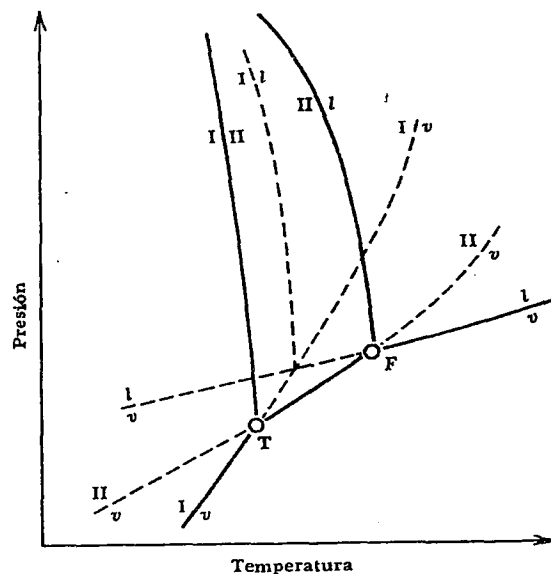
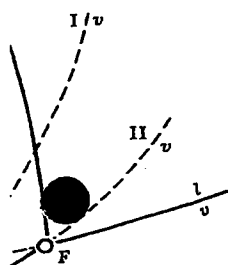


FIG. 30.43. Sistemas enantiotrópicos.

ia, ciertas trans-
versible y otras
arte, se conocen
que clasificadas
notrópicas, some-
ón mostraron ser

erando que para
raturas de transi-
s fácilmente, se
lado las denomi-
monotropía.

el parágrafo an-
con referencia al
de facilitar tal
evemente dichos
e dos polimorfos
las denominacio-
a las líneas de
vapor de los dos
mpura, aquel
or presión de va-
en razón de su
ñalado con trazos
le ambas curvas
fenómenos de so-
entamiento). Hay
orio líquido-vapor
n), ya que ambos
ruir la estructura



ra
nantiotrópicos.

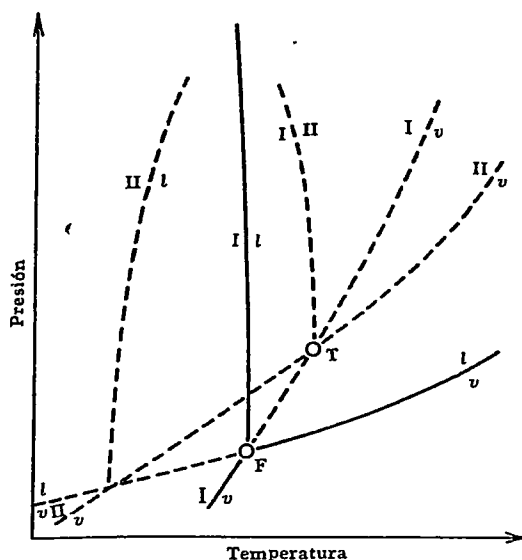


FIG. 30.44. Sistemas monotrópicos.

cristalina, dan la misma fase líquida (la fase vapor también es la misma).

Cada polimorfo presentará su propia curva de puntos de fusión (equilibrio líquido-sólido I-l, II-l) y ahora la curva observable realmente (curva llena) será la del compuesto que a cada presión tenga la temperatura de fusión mayor. Por último tenemos la curva que marca los puntos de transformación de la especie I en la II (I-II).

Comparando los diagramas para ambos tipos de sistemas vemos que la alternativa

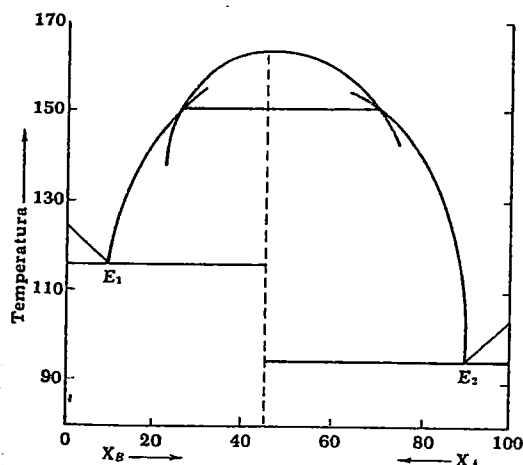


FIG. 30.45. Diagrama de composiciones para 1-3-5-trinitro benceno (A) y fenantreno (B) mostrando el polimorfismo del compuesto de adición (117).

puede plantearse en términos de la línea de equilibrio líquido-vapor (l-v), según que la misma corte las dos curvas de vapor-sólido (I-v y II-v) por encima o por debajo de su intersección mutua, (punto F), o sea, sistemas enantiotrópicos solamente cuando el punto de transición (punto T) esté por debajo del punto de fusión (punto F).

El punto T se obtendrá en todos los casos como punto de cruce de las curvas de presión de vapor de ambas formas (I-v y II-v).

Resumiendo, la forma estable tendrá puntos de fusión más altos, menor presión de vapor, menor solubilidad y generalmente mayor densidad, a cada temperatura (117).

Los diagramas de t-p se construyen también para sistemas de más de dos componentes y dejando de lado la mayor complejidad, presentan el mismo aspecto que los vistos. También se pueden presentar diagramas de temperatura-concentraciones para las fases estables y metaestables, con formación o no de eutécticos y compuestos de adición molecular (Fig. 30.45).

C. Métodos Utilizados para Estudiar Polimorfismo

Diversas técnicas fisicoquímicas permiten poner en evidencia la existencia de polimorfismo, identificando las distintas fases presentes en un sistema, posibilitando la determinación de sus propiedades y de sus concentraciones en preparados naturales o de laboratorio y estudiando el curso de las evoluciones de modo de poder predecir la mejor manera de llevar a cabo diversas operaciones tecnológicas (115, 119).

Cristalografía óptica: El uso del microscopio es tal vez la herramienta preferida para el estudio del polimorfismo. Con luz ordinaria o polarizada (118) mediante el microscopio común o electrónico, con agregado de platinas con posibilidad de calentamiento o enfriamiento gradual (113, 114) un observador experimentado no sólo puede indicar si está en presencia o no de polimorfismo, sino que puede llegar a determinar los intervalos de estabilidad de las distintas formas, las temperaturas de fusión y de transición, velocidades de los cambios de estructura, señalando los medios de obtener un polimorfo determinado.

Las mediciones consisten en determinaciones de índices de refracción, comproba-

ción de la existencia de anisotropía o de isotropía (velocidad de transmisión de la luz distinta o la misma en todas direcciones) (119, 120) y lecturas de temperatura.

Difracción de los rayos X: La estructura del reticulado cristalino va a determinar distintos esquemas en los espectros obtenidos por difracción de rayos X en polvos cristalinos. De la intensidad del efecto se puede deducir la proporción de distintos polimorfos en una muestra extremadamente pequeña, con la posibilidad de recuperar la muestra ya que el método es no destructivo (120, 121, 122, 123).

Espectrofotometría infrarroja: Aplicable sólo a muestras sólidas (fundidos o en solución todos los polimorfos darían el mismo espectro) permite determinaciones de tipo cuali y cuantitativas (121, 123, 124).

Análisis térmico diferencial: Sometiendo muestras a calentamientos graduales se pueden medir las cantidades de calor involucradas en distintos cambios de estructura (cambios de fase, transición de un polimorfo a otro, procesos de hidratación o deshidratación, inversiones de estructura cristalina) aportando datos valiosos para la comprensión del proceso en estudio (110).

Dilatometría: Midiendo los cambios de volumen producidos por efectos térmicos se pueden trazar curvas de volúmenes específicos en función de la temperatura y dichas curvas presentarán puntos de inflexión característicos de una transición de un polimorfo a otro (125).

Determinaciones de solubilidades y de velocidades de disolución: Sometiendo muestras a la acción de solventes y determinada la cantidad incorporada a la solución a intervalos de tiempo determinados o bien observando bajo el microscopio la velocidad de traslación de la interfase sólido-líquido, se puede determinar la velocidad de disolución para polimorfos puros o para mezclas de los mismos.

Otros procedimientos: Se conocen otros procedimientos más sofisticados que encuentran limitada aplicación, entre los que se pueden mencionar: anisotropía magnética, resonancia magnética de protones, resonancia magnética en núcleos, etc., y los detalles pueden consultarse en las siguientes referencias: 126, 127, 128, 129.

D. Métodos de Obtención de Polimorfos

Para los sistemas del tipo enantiotrópico, la obtención de las formas metaestables supone colocar cristales de la sustancia bajo condiciones de presión y temperatura que correspondan al intervalo de estabilidad de la forma deseada. La velocidad de la transición se puede acelerar agregando una pequeña cantidad de solvente y mejor aún sembrando pequeños cristales de la forma buscada.

El método anterior no se puede aplicar a sistemas del tipo monotrópico. Los procedimientos desarrollados para estos casos suponen velocidades de transición muy rápidas y muestras muy pequeñas, de modo de conseguir impedir el establecimiento de condiciones de equilibrio termodinámico, que llevarían irremediablemente a las formas estables. La conservación de las formas metaestables es un problema bastante complejo y la variación de supervivencia de los cristales obtenidos es muy grande. Los casos extremos corresponden a sustancias con vidas en forma metaestable de fracciones de segundo y a sustancias cuya duración se cuenta en términos de edades geológicas como son los casos del diamante, aragonita y otros (130).

E. Aplicaciones del Polimorfismo en la Industria Farmacéutica

Considerando que muy probablemente una gran cantidad de drogas de uso medicinal se puedan presentar como diferentes polimorfos y que, según sea el que consideremos, las consecuencias de su aplicación puedan ser distintas, corresponde dedicar al tema especial atención, más de la que está mereciendo hasta el presente. Si al preparar las formulaciones se incluyen formas metaestables de ciertos compuestos, es posible que al someterlos a operaciones como, molienda, calentamiento, disolución, etc., se promueva en el momento o con posterioridad, procesos de transición a formas más estables. Ese pasaje de una especie a otra, lleva implícito modificaciones en la solubilidad, por ejemplo, que se traducirán en formación de precipitados en el seno de soluciones originariamente límpidas con la aparición de turbidez y sedimentos. En suspensiones pueden producirse crecimiento de cristales a tamaños no deseables y pérdida de homogeneidad con imposibilidad de recuperarla. Las cremas

165
169

le Polimorfos

enantiotrópico, etaestables sustancia bajo temperatura que estabilidad de ad de la tran- gando una pe- y mejor aún de la forma

uede aplicar a . Los procedi- stos casos su- n muy rápidas modo de con- ento de condi- linámico, que a las formas as formas me- tante complejo ia los cris- de. Los casos ancias con vi- fracciones de uya duración des geológicas te, aragonita y

orfismo en ica

ablemente una uso medicinal liferentes poli- consideremos, cación puedan dicar al tema que está mere- il preparar las ormas metaes- es posible que omolienda, , promueva ridad, procesos estables. Ese lleva implícito lad, por ejem- nación de pre- mes originaria- ón de turbidez es pueden pro- les a tamaños ogeneidad con . Las cremas

pueden tomar un aspecto no apto y llevar a una desigual distribución de ciertos principios. En supositorios también pueden presentarse complicaciones por el uso de bases no convenientes, ya que la correcta utilización de esta forma farmacéutica en ciertos casos está directamente ligada a su punto de fusión. Alteraciones en los valores de dicho punto de fusión por pasaje de una forma a otra puede llevar a supositorios que se "ablandan", impidiendo su utilización o que, por el contrario, no se fundan en forma adecuada, luego de introducidos. En todo caso, el producto es defectuoso.

Es entonces necesario elegir de manera correcta la forma más conveniente para cada formulación, estudiando rigurosamente el tratamiento a que se la someterá para evitar problemas del tipo señalado y, de ser imprescindible recurrir a formas metaestables, asegurarse por el agregado de estabilizadores adecuados que se impedirán los cambios no convenientes.

Nomenclatura de este Capítulo

- a = longitud axial
- A = área superficial cara del cristal
- b = longitud axial
- c = longitud axial; concentración de solución
- c_i = concentración de solución en la interfase (sobre la cara del cristal)
- c_s = concentración de solución saturada
- D_c = diámetro crítico del núcleo
- f = corriente de alimentación, para procesos discontinuos expresado en kilogramos o en moles para procesos continuos expresado como kg/h o moles/h
- g = aceleración de la gravedad; velocidad de crecimiento lineal de cristales
- G = energía libre
- H = entalpía
- k = constante de Boltzman
- K = constante para el proceso de fijación de partícula elemental en la cara del cristal
- K_N = constante del proceso de nucleación
- L = longitud del equipo; longitud característica del cristal
- L_D = longitud dominante

- L_m = longitud media respecto al peso
- L_o = longitud inicial del cristal
- L_p = longitud final del cristal
- n = exponente; número de iones por molécula de soluto
- N = número de núcleos
- N_a = número de Avogadro
- N = densidad de población
- N_o = densidad de núcleos
- p = presión de vapor del líquido
- p_r = presión de vapor de gota de radio r
- p_s = presión de vapor en superficie plana; presión de vapor de la solución saturada
- Q = calor; caudal de alimentación
- r = radio de núcleo
- r_c = radio crítico de núcleo
- R = constante de los gases; relación de pesos moleculares de sal anhidra e hidratada
- S = masa de solución; relación de sobresaturación
- S_o = masa de solución inicial
- T = temperatura
- U = coeficiente total de transferencia de calor
- V = volumen de suspensión
- V_m = volumen molar medio
- W = trabajo de formación de núcleos; masa de cristales
- W_o = masa de cristales inicial
- W_p = masa de cristales final
- $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ = ángulos característicos de estructura cristalina
- δ = espesor
- θ = tiempo de retención
- ν = frecuencia de choques entre partículas
- π = número Pi
- ρ = densidad
- ρ_L = densidad de líquido
- ρ_v = densidad de vapor
- σ = tensión superficial; energía superficial

BIBLIOGRAFIA

1. J. Amsler, *Helv. Phys. Acta*, 15, 699 (1942).
2. H. Autenriech, H. Reike y H. Dust, *Chem. Ing. Tech.*, 29, 709 (1957).
3. S. Amelinckx, *J. Chim. Phys.*, 47, 213 (1950).

466
~~166~~ 165

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
Jimena Escobar Uribe

ASUNTO

Radicación	05-68960
Trámite	011
Evento	379
Actuación	411
Oficio	3201
Folios	015

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

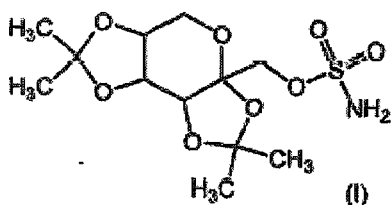
- 1.1. Descripción: Folios: 16 a 76 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: 1 – 40. Folios 77 a 91 como se radicó inicialmente.
1 – 8. Folios 149 a 157 del nuevo capítulo reivindicatorio.
- 1.3. Prioridad: US 10/336.435 del 01/03/2003
- 1.4. Respuesta del solicitante: Folios 149 a 157.

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: SALES NOVEDOSAS DE DERIVADOS ANTICONVULSIVANTES.

La presente invención se relaciona con sales novedosas farmacéuticamente aceptables de derivados anticonvulsivantes, procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que las contienen.

Reivindicaciones 1 - 4: Una sal de un compuesto de fórmula (I):



en donde la sal del compuesto de fórmula I se forma en el grupo sulfamato y es una sal cristalina de colina.

Reivindicaciones 2- 5: La sal de conformidad con la reivindicación 1, de fórmula VI, caracterizada por patrones de difracción de rayos X.

Reivindicación 6: Composición farmacéutica que comprende una sal de la reivindicación 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Reivindicaciones 7 - 8: Procedimiento para preparar una sal de colina del compuesto de fórmula I.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de sales de Topiramato adecuadas para la preparación de formulaciones farmacéuticas.

Para solucionar este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona sales cristalinas de topiramato de colina, un procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que las contienen.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61K31/35, C07H11/00, A61P25/08.

3. 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 01-03-2003, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta y se encontraron los siguientes:

Nº	Documento	Título	Fechas relacionadas
D2	WO0050020	USE OF SULFAMATE DERIVATIVES FOR TREATING IMPULSE CONTROL DISORDERS	08/31/2000
D3	Libro*	Polymorphism	1987
D4	Libro**	Cristalización. Polimorfismo	11/1982

* MARTIN Alfred, Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in Pharmaceutical Sciences, Cap. 2 States of Matter, páginas 33-35, 1987.

** HELMAN José, FARMACOTECNIA TEÓRICA Y PRÁCTICA. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, 1982. Pág. 1139 a 1143.

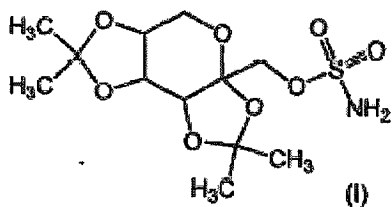
Anterioridad D2 en los folios 137 a 142, D3 en los folios 158 a 160 y D4 en los folios 161 a 165.

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

1. Respecto a la solicitud en estudio

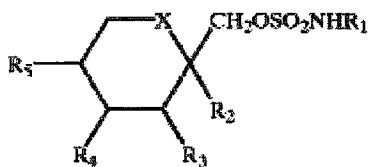
La reivindicación 1 se refiere a una sal de un compuesto de fórmula (I):



en donde la sal del compuesto de fórmula I se forma en el grupo sulfamato y es una sal cristalina de colina.

2. Respecto al estado de la técnica

D2 divulga sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula I: TOPIRAMATO, como las de tetraalquilamonio (Folio 142).



Fórmula I

La sal reivindicada en la clausula 1 se diferencian de D2, en que mencionan expresamente la sal cristalina de colina de topiramato. Sin embargo, esta sal cristalina no parece conceder un efecto técnico inesperado o sorprendente frente al compuesto Topiramato en forma base u otras sales del mismo.

El problema técnico objetivo de la solicitud es cómo proporcionar una sal cristalina de TOPIRAMATO alternativa.

Por otro lado, la formación de la sal cristalina de colina no es inesperada para el compuesto base que da lugar a la sal de la presente invención, debido a que la presencia de enlaces de hidrogeno y la variabilidad en los mismos contribuye al polimorfismo en las sulfonamidas (Ver *Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in Pharmaceutical Sciences*, Alfred Martin, columnas 1 y 2, páginas 33-35). Por tanto, el conocimiento previo del estado amorfo de la molécula Topiramato, sugiere la búsqueda de estados cristalinos (polimorfos), que conlleven a configuraciones espaciales mas estables, ya que como es bien sabido las configuraciones amorfas frecuentemente resultan altamente inestables debido a que se encuentran en un estado energético que tiende a transformarse en una forma más estable (cristalina).

Es por esto que la obtención de polimorfos corresponde a una tarea rutinaria en el sector químico farmacéutico, sin que la invención reivindicada se aparte o supere principios generales y usuales de manejo experimental.

Teniendo en cuenta lo anterior y que en D2 se describe una forma para solucionar el problema técnico, a saber, proporcionar una sal alternativa de TOPIRAMATO y que se sugiere la presencia de sales de colina, al mencionar la existencia de sales de amonio cuaternario del compuesto de fórmula I; el experto en la materia podría obtener las sales reivindicadas a partir de de D2 y con las enseñanzas de D3, como una alternativa a las existentes en el estado de la técnica.

168
169
169

Por lo tanto, la sal reivindicada en 1 y sus dependientes 2 a 5, no parece tener nivel inventivo.

1. Respecto a la solicitud en estudio

La reivindicación 6 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una sal de la reivindicación 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Dicha composición no tiene nivel inventivo, ya que las sales que la caracterizan carecen del mismo y porque en D2 se enseñan composiciones farmacéuticas que comprenden TOPIRAMATO y sus sales farmacéuticamente aceptables como las de tetraalquilamonio (Folios 140 - 141).

1. Respecto a la solicitud en estudio

La reivindicación 7 se refiere a un procedimiento para preparar una sal de colina de un compuesto de fórmula I, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula I con un hidróxido de colina, en un solvente orgánico; y precipitar el producto.

2. Respecto al estado de la técnica

D2 enseña como las sales farmacéuticamente aceptables como las de amonio cuaternario de TOPIRAMATO, se obtienen al hacer reaccionar el sulfamato de fórmula I con una base apropiada y recuperar la sal formada (Folio 142).

El procedimiento reivindicado se diferencia de D2 en que menciona expresamente como base un hidróxido de colina. Sin embargo, la mencionada diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o sorprendente, puesto que no existe evidencia que permita reconocer que el procedimiento reivindicado posee ventajas que no tuviera el procedimiento para la obtención de las sales cristalinas conocidas en el estado de la técnica del compuesto Topiramato.

Por consiguiente, como el procedimiento reivindicado es común para la obtención de una sal, como se enseña en D2; resultaría obvio para cualquier persona versada en la materia hacer reaccionar una base de amonio cuaternario - como un hidróxido de colina - con el compuesto de fórmula I de D2, para obtener la sal de colina que se pretende proteger en la presente solicitud. Adicionalmente, en el procedimiento reivindicado no se evidencia el efecto inesperado o ventaja comparativa con relación a los existentes en el estado de la técnica, por el contrario se limita a describir una reacción común de obtención de una sal y su recuperación final.

Así las cosas como ya se mencionó, la primera parte del procedimiento reivindicado es comúnmente conocido para la obtención de una sal: reacción de un compuesto de carácter ácido con uno de carácter básico, en cuanto a la segunda parte, el experto en la materia con el conocimiento de la propiedad inherente del polimorfismo de la molécula Topiramato debida a su estructura - como enseña D3 - que lo guía hacia la obtención de formas cristalinas, atendería las enseñanzas del capítulo de cristalografía de la Farmacotecnia teórica y práctica del doctor José Herman (D4): " *Como en todo proceso de transferencia de materia entre fases, la fuerza impulsora es un gradiente de concentraciones, entre la*

169 170
170

solución y la cara del cristal del solido en crecimiento. Esto exige que se alcance una cierta sobresaturación, o sea que se sobrepase el valor de solubilidad que corresponda a la temperatura y presión del sistema. La manera de obtener esa sobresaturación va a depender del tipo de sistema que se considere. Podrá ser:

- a) por eliminación de solvente (concentración de la solución por evaporación);*
- b) disminución de la temperatura (enfriamiento);*
- c) agregado de un tercer componente que modifique las relaciones originales de solubilidad y provoque la separación del soluto a cristalizar (agregado de alcohol a soluciones acuosas de sales inorgánicas).*

Es claro entonces, que el fundamento técnico de la reivindicación de procedimiento se deriva de los conocimientos de una persona medianamente versada en la materia sobre los procesos de síntesis orgánica, dentro de los cuales las operaciones de cristalización o precipitación constituyen una herramienta para la obtención de moléculas de alta pureza.

Por lo tanto, resultaría obvio para una persona versada en la materia hacer reaccionar bases de amonio cuaternario – entre las que se encuentra el hidróxido de colina -, con el compuesto de fórmula I como se enseña en D2 y atendiendo las enseñanzas de D3 y D4, para obtener la sal que se pretende proteger en la presente solicitud.

Por lo tanto, no es posible reconocer el nivel inventivo del procedimiento de la reivindicación 7 y su dependiente 8.

5. Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	WO0050020	1 - 8	Nivel inventivo
D3	Libro *	1 – 5, 7 - 8	Nivel inventivo
D4	Libro**	7 - 8	Nivel inventivo

6. Respuesta a los Argumentos del Solicitante

En atención a los argumentos del solicitante se hacen las siguientes aclaraciones:

1. Dice el solicitante que D1 no sugiere ni anticipa la posibilidad de obtener las sales cristalinas de topiramato de colina de la presente solicitud (Folio 151). Se aclara al solicitante que D1 no fue tomada en cuenta en el presente análisis de patentabilidad, debido a las restricciones realizadas por el solicitante en el nuevo capítulo reivindicatorio.
2. Afirma el solicitante que D2 no considera la formación de sales cristalinas de amonio cuaternario y topiramato (Folio 151).

Se aclara al solicitante que D2 enseña la formación de sales de amonio cuaternario de topiramato, sugiriendo la presencia de una sal cuaternaria como la de colina, y D3 menciona que la presencia de enlaces de hidrogeno y la variabilidad en los mismos contribuye al polimorfismo en las sulfonamidas - grupo presente en la estructura del compuesto topiramato – lo cual sugiere como el conocimiento de la forma amorfa de una molécula constituye una motivación para investigar su obtención de estados cristalinos (polimorfos). Por lo tanto, con las enseñanzas de ambos documentos, el experto en la materia podría obtener la sal de la presente invención con expectativa de éxito.

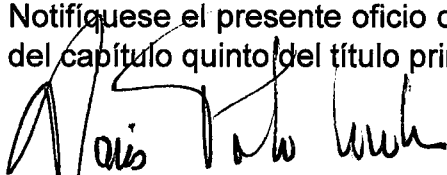
3. Argumenta el solicitante que el técnico con habilidad ordinaria en la materia sabe que formas cristalinas de los compuestos son, generalmente, mas estables que las formas amorfas. Lo anterior se ve reflejado en una mayor estabilidad de almacenamiento y una menor susceptibilidad a ser atacado por agentes orgánicos que puedan afectar su desempeño antes que el agente activo sea entregado en el lugar indicado (Folio 151).

Se aclara al solicitante que si bien es cierto que las formas cristalinas de los compuestos son, generalmente, mas estables que las formas amorfas; también lo es, que el estado energético de las configuraciones amorfas altamente inestables tiende a transformarse en una forma más estable (cristalina). Por lo tanto, es una tarea muy común para el experto en la materia investigar la obtención de estados estables como los cristalinos (polimorfos); y como bien lo menciona el solicitante, es de esperarse entonces que la sal de colina de la presente invención, presente mayor estabilidad como prueba de la estabilidad de su configuración cristalina.

Por lo tanto, como no se logra identificar el verdadero paso inventivo pretendido por el solicitante, no es posible considerar que la presente solicitud tenga nivel inventivo. Así las cosas, la sal de la invención, es una sal alternativa frente a las presentes en el estado de la técnica.

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.


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

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

CONCEPTO TÉCNICO No. 396

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202071