

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-039063- -00004-0000

Fecha: 2009-12-01 16:24:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 5

Re: PI.-MERCK & CO., INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase
Nacional PCT para "SAL ANTAGONISTA DE CCR-2".-Clase A61K
31/4375.-Expediente número 06-039.063.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 4 de Septiembre de 2009.
2. Con el fin de responder las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su concepto técnico No. 2756 en relación con la novedad de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **MODIFICACIONES VOLUNTARIAS-CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Antes de responder a las mencionadas objeciones, me permito manifestar que es deseo del solicitante realizar modificaciones sobre el capítulo reivindicatorio que clarifican aún más el objeto de la invención.

En relación con dichas modificaciones me permito señalar que no constituyen de manera alguna una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se está definiendo de manera más clara el compuesto reclamado acorde con lo revelado dentro de la descripción de la solicitud en estudio.

De esta forma, se ha introducido dentro de la reivindicación 1 la aclaración con respecto a que el compuesto al que se hace referencia en dicha reivindicación específicamente se encuentra en forma cristalina. Esta aclaración está completamente soportada en la descripción de la solicitud, especialmente en la página 17, línea 12.

De otro lado, en la reivindicación 2 se ha corregido un error material cometido en la correspondiente solicitud internacional. En dicha reivindicación (correspondiente a la reivindicación 5 de la solicitud internacional) se escribió incorrectamente la palabra inglesa "inert" como "insert", por lo que la mencionada reivindicación 2 hace referencia a una composición farmacéutica que comprende un "vehículo de inserción",

en lugar de su correcta referencia "*vehículo inerte*". Este error sería totalmente claro para la persona versada en la materia, que reconocería que la primera expresión no tiene un sentido claro dentro del campo técnico de la invención. En vista de lo anterior, se ha corregido la mencionada reivindicación de manera que se refiera a un "vehículo inerte".

Me permito reiterar que las mencionadas modificaciones no amplían de manera alguna el alcance de la invención, y que en virtud de ellas se define de forma más adecuada el objeto de la invención.

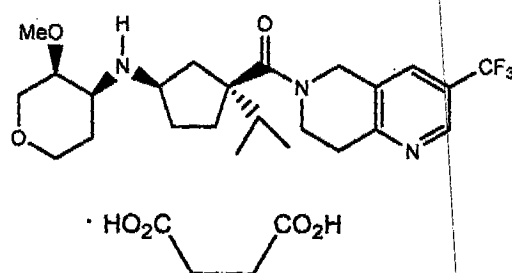
4. **NOVEDAD.**

Ahora bien, en el mencionado Concepto Técnico No. **2756** el Señor Examinador objeta la novedad de la solicitud en estudio a la luz de las enseñanzas del documento **CO 04108098 (D1)**.

En referencia a este documento el Señor Examinador asegura que "*el compuesto reclamado y la composición que lo contiene se encuentran dentro del alcance de la materia divulgada por D1*".

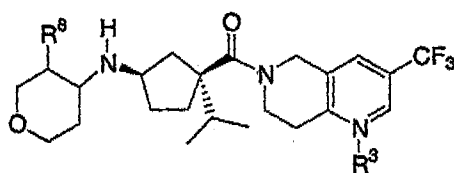
Sobre este particular me permito señalar que si bien el citado documento D1 enseña elementos incluidos dentro de la presente invención, sus revelaciones son muy generales y no pueden por lo tanto anticipar el compuesto que es objeto de la solicitud en estudio.

La presente solicitud hace referencia a un compuesto definido, específicamente delimitado tanto en su estereoquímica como en su composición y en su estado físico, dicho compuesto es la **sal cristalina** de succinato del ((1R,3S)-3-isopropil-3-{[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]carbonil}ciclopentil)[(3S,4S)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il]amina:



LLOREDA & CIA. S. A.

Por su parte, el documento D1 hace referencia general a los compuestos de fórmula I:



donde R^3 se selecciona entre dos posibilidades y R^8 entre una lista de 5 posibles sustituyentes, dichos compuestos además pueden tener diferentes configuraciones estereoquímicas en los carbonos quirales del anillo de tetrahidropirano (el que soporta el sustituyente R^8 y el unido al grupo amino puente).

De otra parte, el documento D1 en el aparte señalado por el Señor Examinador (página 5, líneas 5 a 15), menciona que los compuestos allí revelados pueden estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables, sin hacer referencia a alguna sal en particular, y proporcionando una lista de 31 posibles ácidos con los que sería adecuado formar dicha sal.

Sin embargo, estas alusiones son muy generales, y el documento D1 no revela de forma específica una sal de succinato de ninguno de los ejemplos específicos allí revelados y mucho menos una sal **crystalina** de succinato del ((1R,3S)-3-isopropil-3-{[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]carbonil}ciclopentil)[(3S,4S)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il]amina.

Adicionalmente, aún cuando el compuesto base ((1R,3S)-3-isopropil-3-{[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]carbonil}ciclopentil)[(3S,4S)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il]amina es revelado dentro de las enseñanzas de D1, este se lista entre 42 posibles realizaciones preferidas, y no se hace referencia particular a ninguna sal de dichos compuestos, y mucho menos a cual de dichas sales será cristalina. Vale la pena en este punto resaltar que para la persona versada en la materia sería evidente que no todas las sales de los compuestos orgánicos son cristalinas, sino que muchas de ellas pueden ser sólidos amorfos.

Dentro de este marco de ideas, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a la Novedad de una solicitud de patente¹:

"Se aclara, que la novedad no es un requisito que deban cumplir todos y cada uno de los componentes que conforman una invención, pudiendo incluso ser conocidos algunos o todos de tales componentes, si combinados entre ellos dan lugar a un

¹ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 089-IP-2008

objeto o a un procedimiento desconocido anteriormente ya que toda innovación requiere aplicar conocimientos y objetos previamente creados o descubiertos por la humanidad, los cuales constituirán la 'materia prima' para desarrollar un nuevo producto o procedimiento."

Para el caso que nos compete, es claro que, a pesar del hecho que algunos de los elementos constitutivos de la invención son mencionados de forma separada dentro de las revelaciones de D1, **dicho documento no muestra de manera específica el compuesto cristalino que es objeto de la presente solicitud, y por tanto la combinación específica de dichas características brindada por la presente solicitud no estaría anticipada por las enseñanzas de D1.**

En este sentido me permito resaltar que una característica adicional que distingue la invención de las revelaciones generales hechas en D1 lo constituye el hecho que el compuesto reclamado por la presente solicitud es cristalino (tal como lo define la reivindicación 1 modificada), lo cual no es de ninguna manera revelado en las enseñanzas de D1. Tan es así que el compuesto base ((1R,3S)-3-isopropil-3-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]carbonil}ciclopentil)[(3S,4S)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il]amina es obtenido en D1 como un aceite, y no se menciona de ninguna manera que alguna de las sales de dicho compuesto pudieran llegar a ser cristalinas.

Adicionalmente, el documento D1 revela la forma base del compuesto reclamado por la presente invención como una lista de realizaciones preferidas, y en otra lista aparte señala las posibles sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, pero en ningún momento hace referencia particular a una sal cristalina de succinato del ((1R,3S)-3-isopropil-3-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]carbonil}ciclopentil)[(3S,4S)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il]amina como la que es objeto de la presente solicitud.

Es decir, el documento D1 señala de forma general elementos comunes con aquellos que son constitutivos de la presente invención pero no muestra la combinación específica de estos elementos que es reclamada por la solicitud en estudio.

Si a la luz de este hecho se tiene en consideración el señalamiento que con respecto a la novedad de una solicitud hace el Manual Andino para el examen de solicitudes de patente, importante publicación preparada por la Secretaria de la Comunidad Andina que si bien no es vinculante si brinda una herramienta valiosa para la unificación de la interpretación y la aplicación de la Decisión 486 dentro de los países miembros de la Comunidad Andina:

"Una descripción específica afecta la novedad de una general, pero no a la inversa."²

No. 8 I es un formula específica q' incluye el compuesto antes el descrito

"Una fórmula general no destruye la novedad de un compuesto o un subgrupo de compuestos incluidos en ella. Compuestos específicos en un documento destruyen la novedad de una fórmula general"³

Es evidente entonces como las revelaciones generales con respecto a posibles sales de compuestos revelados en D1 no son suficientes para anticipar una sal **crystalina** particular que cabría dentro de dichas revelaciones generales, y por lo tanto, las enseñanzas de D1 no pueden afectar la novedad de la solicitud en estudio.

5. CONCLUSIÓN.

Para finalizar me permito resaltar que los argumentos anteriormente discutidos demostraron de manera incontrovertible que las enseñanzas de D1 son muy generales, toda vez que listan una serie de posibles compuestos y sus sales pero no hacen referencia particular a una sal **crystalina** de succinato del ((1R,3S)-3-isopropil-3-{{[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]carbonil}ciclopentil}}[(3S,4S)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il]amina como la que es objeto de la presente solicitud.

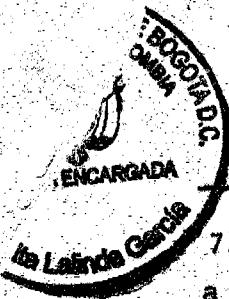
Como consecuencia, la solicitud en estudio a todas luces es Novedosa frente a las enseñanzas de D1.

6. Anexo me permito presentar:

- (a) Recibo número 09-78,323, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- (b) Copia de la página 23 que corresponde al nuevo capítulo reivindicatorio constituido por 2 reivindicaciones, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

² Secretaría General de la Comunidad Andina "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina". Lima, 2004. página 64.

³ Ibid. página 4, ver página 71.



JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

7. En vista de lo anterior, atentamente me permito solicitar a ese Despacho, proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones realizadas y de los argumentos aquí expuestos y con base en ellos conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

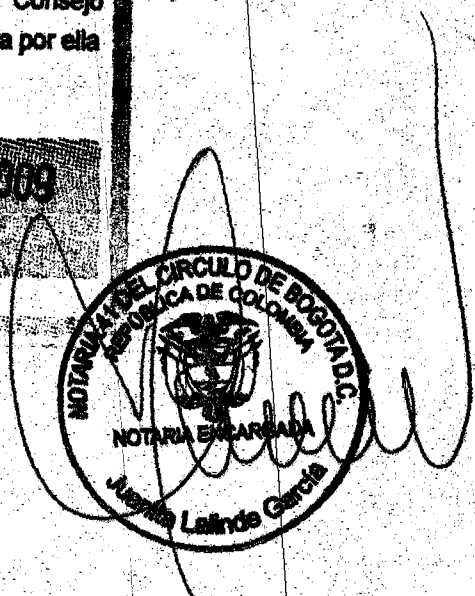

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: [REDACTED]
identificada (o) con: [REDACTED] y tarjeta profesional de abogado No. [REDACTED] del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C. 5 NOV 2009

ALICIA LLOREDA RICAURTE
FIRMA DEL COMPARECIENTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 78,323
FECHA : OCTUBRE 19 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-039063- -00004-0000

Fecha: 2009-12-01 18:24:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 5

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79464431	19/10/2009	18,384,180.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	111,000.00
		TOTAL :	\$ 111,000.00

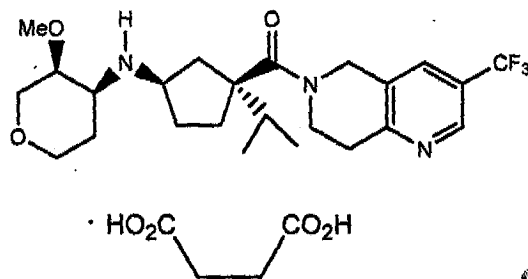
SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto:



aislado como un sólido cristalino

benzylidene

2. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo inerte y un compuesto de la reivindicación 1.

Título del original en inglés

REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 17ª ed.

© 1985, The Philadelphia College of Pharmacy and Science.

Publicado en su 165º aniversario e impreso por

Mack Publishing Company - Easton - Pennsylvania

1ª edición, 1886	5ª edición, 1907	9ª edición, 1948	13ª edición, 1965
2ª edición, 1889	6ª edición, 1917	10ª edición, 1951	14ª edición, 1970
3ª edición, 1897	7ª edición, 1926	11ª edición, 1956	15ª edición, 1975
4ª edición, 1905	8ª edición, 1936	12ª edición, 1961	16ª edición, 1980

Traducción de

EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.

efectuada por el

Dr. MARIO ARNALDO MARINO

y la Dra. LUCÍA BARCELONA DE GUERRERO

Supervisión a cargo del

Dr. RAÚL ALBERTO PORTA

Profesor adjunto interino de la Cátedra

de Farmacotecnia III de la

Facultad de Farmacia y Bioquímica

de la Universidad Nacional

de Buenos Aires

El uso de partes del texto de USP XX, NF XV y el USAN y el *USP Dictionary of Drug Names* se hace con autorización de la Convención USP.

La Convención no se hace responsable por ninguna cita inexacta ni por ninguna deducción falsa o incorrecta que pueda derivarse del extracto de partes del contexto original, como tampoco de la obsolescencia resultante de la publicación de un suplemento.

Nota: Este texto no intenta ser el equivalente o el sustituto de la United States Pharmacopeia (USP) y/o de la National Formulary (NF), ni debe ser considerado como tal. En caso de que surja alguna diferencia o discrepancia entre los estándares oficiales corrientes de la USP o de la NF sobre fuerza, calidad, pureza, empaque o rotulación de las drogas y sus representaciones aquí, prevalecerán el contexto y el propósito de los compendios oficiales.

ISBN 950-06-1845-1 (Tomo 1)

950-06-1846-X (Tomo 2)

950-06-5019-3 (Obra completa)

IMPRESO EN LA ARGENTINA

Hecho el depósito que dispone la ley 11.723.

Todos los derechos reservados.

Este libro o cualquiera de sus partes

no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables,

ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio,

ya sean mecánicos o electrónicos, fotocopiadoras,

grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo

de Editorial Médica Panamericana S.A.

© 1987, EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.

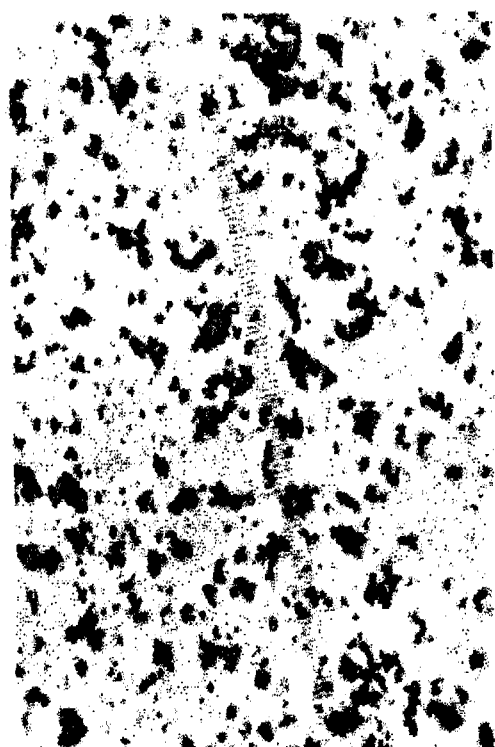
Junín 831, 1º piso - Buenos Aires

Esta edición se terminó de imprimir

en el mes de julio de 1987

en los talleres de Editorial Médica Panamericana S.A.

San José 831, Buenos Aires



**FORMA I
SUSPENSIÓN INICIAL**



**FORMA I
SUSPENSIÓN A LAS 6 HORAS**

Fig. 76-4. Microfotografías del cambio de tamaño de los cristales en una suspensión de la forma I de una droga experimental.

to o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino, como sucede con el carbono, que en el diamante cristaliza en el sistema cúbico y en el grafito en el sistema hexagonal. En general, los distintos polimorfos de un compuesto dado tienen una estructura y propiedades tan distintas como los cristales de dos compuestos diferentes. Así, la solubilidad, punto de fusión, densidad, dureza, forma de los cristales, propiedades ópticas y eléctricas, presión de vapor, estabilidad, etc., varían según la forma polimórfica. En general, se tendría que poder obtener cristales de formas distintas de una droga y modificar así las propiedades de desempeño de ese compuesto. Para hacer esto hay que conocer el comportamiento de los polimorfos. Se han publicado muchas reseñas sobre el tema del polimorfismo. Además en la bibliografía aparecen muchas indicaciones de la importancia del polimorfismo en productos farmacéuticos. Los trabajos de Kuhnert-Brandstatter y col., con esteroides, barbitúricos y antihistamínicos representarían el estudio más intensivo que se ha hecho sobre polimorfismo y drogas. En Inglaterra, Mesley y col., valiéndose de la espectroscopia infrarroja, describieron el polimorfismo de esteroides, barbitúricos y sulfonamidas. Los estudios de preformulación suelen incluir rigurosos trabajos para determinar la presencia de polimorfos en drogas nuevas a las cuales se prepara para hacer investigaciones preliminares en animales de experimenta-

ción. Entre los parámetros que se investigan como rutina figuran la cantidad de polimorfos que existen, el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, la presencia de un estado vídrioso, la estabilización de formas metaestables, las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, solubilidades, método de preparación de cada forma, efecto de la micronización o tableteado e interacción con los componentes de la formulación.

El cometido inicial del preformulador es determinar si la droga que está evaluando existe en más de una forma cristalina. Por lo general para producir la cristalización de una forma metaestable se siguen los siguientes procedimientos:³

a) Fúndase por completo una pequeña cantidad del compuesto en un portaobjeto y obsérvese la solidificación entre polares cruzados. Si luego de la congelación espontánea se produce una transformación espontánea o si se puede inducir ésta mediante sembrado o raspado, es probable que existan por lo menos dos formas polimórficas del compuesto. Es esencial prevenir la nucleación de la forma estable induciendo un superenfriamiento. El superenfriamiento puede inducirse con una muestra pequeña, manteniendo el trozo fundido unos 30 segundos unos 10° por encima del punto de fusión, dejando cuidadosamente el compuesto de lado sin sacudidas físicas antes de observarlo y mediante enfriamiento rápido del compuesto.

b) Calientese una muestra del compuesto sobre una placa

del compuesto. Aíslese el sólido suspendido. Tómese la precaución de mantener la temperatura mientras se realiza este paso. Ensayese el material aislado con una muestra original utilizando el procedimiento que se delinea en c).

e) Recrítalífese el compuesto a partir de la solución mediante enfriamiento rápido y obsérvese una porción del material precipitado suspendido en una gota del líquido madre. Luego se puede sembrar la gota con el compuesto original para verificar la transformación de fase de la solución. Si el precipitado es un polimorfo distinto, tiene que tener lugar una transformación de fase en la solución.

Una vez que se ha establecido que ocurre polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en formas posológicas.

Habiéndose comprobado que un compuesto existe en más de una forma cristalina, existen varias técnicas para identificar sus distintas fases polimórficas. Cada una de estas técnicas podría servir para identificar la fase, pero adoptando una combinación de métodos se puede aislar e identificar cada modificación cristalina. A los efectos de confirmar la presencia de más de una

forma cristalina de un compuesto, conviene identificar las modificaciones con más de un método porque a veces si se usa un solo método para confirmar los polimorfismos pueden ocurrir equívocos.

Microscopia. Para identificar polimorfos se usa la cristalografía óptica. En su reseña sobre cristalografía, Hiles comenta esta aplicación. Los cristales existen en formas isotrópicas y anisotrópicas. En presencia de cristales isotrópicos la velocidad de la luz es la misma en todas direcciones, en tanto que los cristales anisotrópicos tienen dos o tres velocidades luminosas o índices de refracción. Este método requiere los servicios de un cristalógrafo avezado.

Métodos de etapa caliente. El microscopio polarizante dotado de una platina caliente o fría es muy útil para investigar polimorfos. El microscopista experimentado sabe en seguida si existen polimorfos, el grado de estabilidad de las formas metaestables, las temperaturas de transición y los puntos de fusión, los índices de transición en diversas condiciones térmicas y físicas y si se debe aprovechar el polimorfismo como recurso para mejorar una forma posológica. Kodlers y MCrone hacen un comentario detallado de estos métodos.

Difracción de rayos X en polvos. Los materiales cristali-

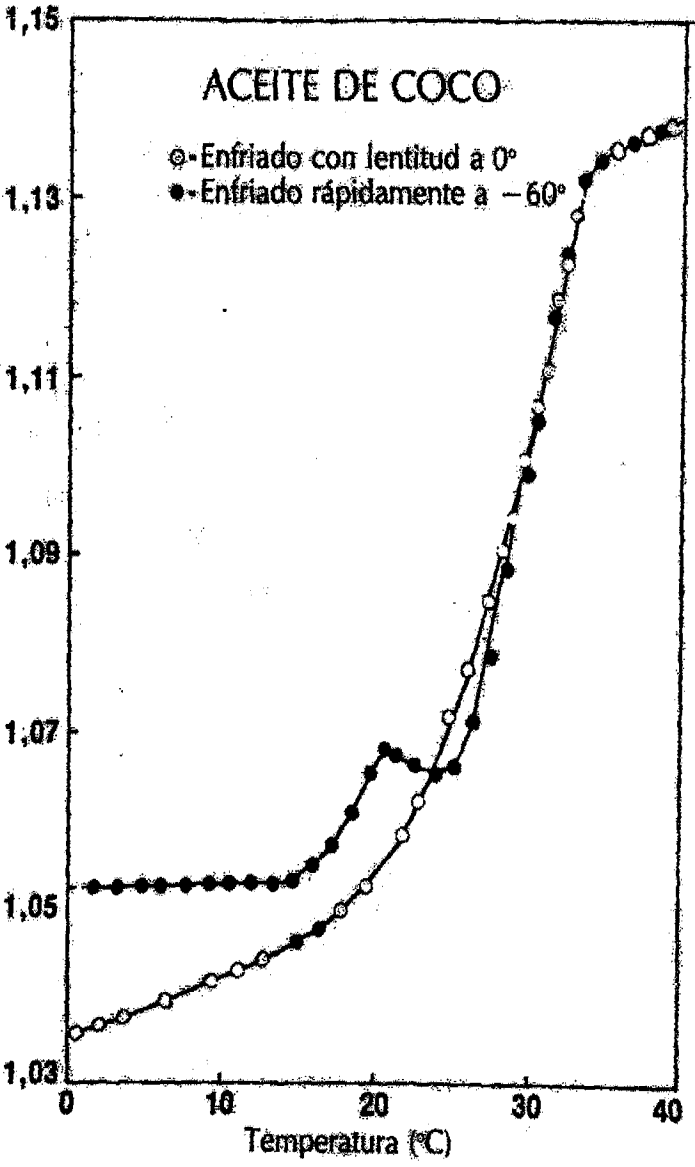


Fig. 76-7. Curvas dilatómicas, aceite de coco (teobroma) enfriado con lentitud y con rapidez.

nos pulverizados producen imágenes de difracción de rayos X características que consisten en picos en determinadas posiciones y de intensidades variables. Cada trazado del retículo cristalino es característica de un determinado polimorfo. Este método tiene la ventaja, sobre otras técnicas de identificación, en que se examina la muestra tal como se presenta. Hay que poner cierto cuidado para reducir y mantener el control del tamaño de las partículas. Se requiere una muestra muy pequeña y el método no es destructivo. Varios investigadores han hecho difracción de rayos X para identificar polimorfos en productos farmacéuticos.

Espectroscopia Infrarroja. Este procedimiento es útil para identificar polimorfos. Deben usarse muestras sólidas porque los polimorfos de un compuesto tienen espectros idénticos cuando están en solución. La técnica se puede emplear para hacer identificaciones cualitativas y cuantitativas.

Métodos térmicos. La calorimetría de rastreo diferencial y el análisis térmico diferencial se han usado extensamente para identificar polimorfos. En ambos métodos la pérdida o ganancia calórica debida a los cambios físicos o químicos que ocurren en una muestra, se registra en función de la temperatura al calentar la sustancia a un ritmo uniforme. Las transiciones de fase producen cambios entálpicos endotérmicos y exotérmicos. Por ejemplo, la fusión, sublimación, transición sólido-sólido y la pérdida de agua suelen producir efectos endotérmicos, en tanto que la cristalización produce efectos exotérmicos. El análisis térmico permite calcular los parámetros termodinámicos para los sistemas que se evalúan. Guillory obtuvo el calor de fusión del sulfatiazol y de la metilprednisolona. Ravin y col. utilizaron la calorimetría de rastreo diferencial para seguir el índice de conversión de los polimorfos del sulfatiazol.

Dilatometría. La dilatometría mide el cambio de volumen causado por efectos térmicos o químicos. Ravin e Higuchi emplearon dilatometría para seguir el comportamiento de fusión del aceite de cacao midiendo el volumen específico de este aceite enfriado rápidamente y con lentitud en función del aumento de la temperatura. La presencia de una forma metaestable se manifestó por una contracción en la gama térmica de 20 a 24° (fig. 76-7). La dilatometría es de gran exactitud, pero es muy tediosa e insume mucho tiempo. No se la usa mucho.

Para estudiar el polimorfismo se usa a veces la resonancia magnética polar, la resonancia magnética nuclear y la microscopía electrónica.

Los polimorfos pueden clasificarse en dos tipos: 1) enantiotrópicos, en que una forma polimórfica puede convertirse de manera reversible en la otra modificando la temperatura o la presión, como el azufre, y 2) monotrópica, en que una forma polimórfica es inestable a todas las temperaturas y presiones, como los estearatos de glicerilo. A una temperatura y presión dadas sólo una forma polimórfica es termodinámicamente estable, pero pueden existir otras formas metaestables en las mismas condiciones. Estas formas metaestables habrán de pasar a las formas de retículo estable con el correr del tiempo. La primera indicación de la importancia de una transformación polimórfica en un sistema farmacéutico se notó con la novobiocina. La droga amorfa se absorbía bien, pero al formularla en suspensión ocurría una reversión de la forma metaestable a otra cristalina más estable, de modo que se absorbía mal.

Habiéndose determinado que una droga existe en más de una forma cristalina, se deben establecer las condiciones en que se puede producir cada una de ellas. De este modo se pueden mantener las condiciones de cristalización apropiadas de lote en lote para asegurar una materia prima uniforme y aceptable. El disolvente de la recristalización, la velocidad de cristalización y otros factores pueden hacer que predomine una forma de cristal. En esta investigación preliminar, para establecer estas condiciones hay que monitorear las formas preparadas. Por ejemplo, durante los trabajos preliminares con un derivado del indol se hizo calorimetría de rastreo diferencial, análisis con rayos X y análisis infrarrojo para establecer la presencia de polimorfos y que se los podría preparar satisfactoriamente. En las figuras 76-8 a 76-10 aparecen los datos respectivos para llegar a esta conclusión. Cuando se demuestra que hay polimorfos se deben preparar experimentos para determinar si las propiedades difieren o no lo suficiente como para alterar su comportamiento farmacéutico o biológico.

Al principio se pueden hacer pruebas de disolución para detectar diferencias en las solubilidades de equilibrio aparentes, siempre que se utilice un sistema de

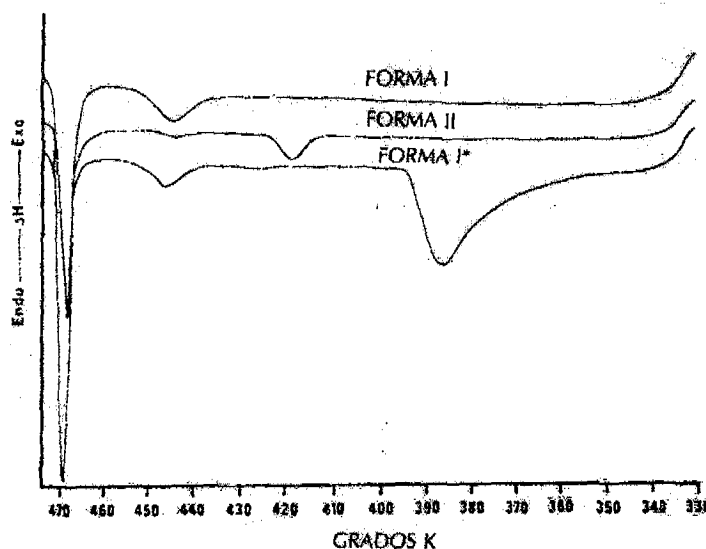


Fig. 76-8. Termogramas para las formas I, I* y II de SK&F 30097.

$$\Delta G_t = RT \ln \frac{C_s \text{ Polimorfo A}}{C_s \text{ Polimorfo B}}$$

Esta ecuación relaciona a la solubilidad C_s de las formas polimórficas a una temperatura dada T , con las diferencias de energía libre ΔG_t . El cuadro 76-1 también contiene las diferencias de energía libre calculadas para los polimorfos. También se pueden determinar los cambios de entalpía para las diversas transiciones restando el calor de solución obtenido para la forma estable del correspondiente a la forma metaestable. Además, a cualquier temperatura en particular T , la entropía para la transición de polimorfos se puede evaluar con la siguiente relación:

$$\Delta S_t = \frac{\Delta H_{B \rightarrow A} - \Delta G_t}{T}$$

En el cuadro 76-1 también se incluyen los valores calculados para las transiciones. A la temperatura de transición el ΔG_t es igual a cero y la entropía se puede calcular despreciando el término de la energía libre en la ecuación precedente.

Las relaciones termodinámicas que acabamos de comentar se basan en la presunción de que se cumple la Ley de Henry. El conocimiento de estas relaciones termodinámicas permite que el preformulador elija de manera más racional la forma polimórfica más energética de la droga que se investiga para estudios farmacológicos adicionales y también tenga una estimación preliminar de su probable estabilidad.

Cuando un grupo de preformulación investiga de manera inadecuada las formas polimórficas de las drogas pueden surgir problemas durante la etapa de desarrollo. El crecimiento de cristales en las suspensiones, con la consiguiente falta de uniformidad, mal aspecto, mala biodisponibilidad, transformaciones que ocurren durante la molienda o granulaciones que alteran las características físicas y biológicas, respuesta farmacológica inadecuada y mala estabilidad química, son problemas típicos que se ponen de manifiesto después.

Solubilidad

Al trabajar con drogas nuevas es de extraordinaria importancia conocer algo acerca de sus características

de solubilidad, en especial en sistemas acuosos, porque deben poseer alguna solubilidad limitada en medios acuosos para suscitar una respuesta terapéutica. Si una droga tiene una solubilidad acuosa menor de 1 mg/ml en la gama de pH fisiológico (1 a 7) puede plantearse un problema de biodisponibilidad y hay que emprender estudios de preformulación para mejorar el problema. La solubilidad de equilibrio de la droga se debe determinar en un disolvente o sistema disolvente que no surta ningún efecto tóxico en el animal de experimentación. Esto se hace colocando un exceso de droga en un frasco ampolla con el disolvente. Se agita el frasco a temperatura constante y se determina periódicamente la cantidad de droga analizando el líquido sobrenadante. No se alcanza el equilibrio hasta que por lo menos dos muestras sucesivas arrojan el mismo resultado. La experiencia con determinaciones de la solubilidad indicaría que se suele alcanzar el equilibrio agitando de un día para otro (unas 24 horas). Las determinaciones de solubilidad se pueden hacer a varias temperaturas porque los productos resultantes de la droga en última instancia estarán sujetos a amplias variaciones térmicas.

Si la solubilidad de la droga es menor que la concentración necesaria para la dosis recomendada, hay que tomar medidas para mejorar su solubilidad. El enfoque que se adopte suele depender de la índole química de la droga y del tipo de producto que se desea preparar con ella. Si la droga es ácida o básica, su solubilidad puede ser influida por el pH. Mediante la aplicación de la ley de acción de masas se puede prever con bastante exactitud la solubilidad de las drogas que son ácidos o bases débiles en función del pH empleando las siguientes ecuaciones para las drogas ácidas y básicas débiles.

Ácido débil	Base débil
$S_t = K_s \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right)$	$S_t = K_s \left(1 + \frac{[H^+]}{K_a} \right)$

Existen muchas drogas que no se disuelven aunque se ajuste el pH. Las drogas que son ácidos o bases muy débiles pueden requerir un pH que está fuera de los límites fisiológicos tolerables o causar problemas de estabilidad con los componentes de la fórmula. Por ejemplo, un indol experimental tiene una solubilidad de equilibrio de unos 50 mg/ml a pH 1,2 pero al aumentar el pH de este sistema a cerca de 2, la solubi-

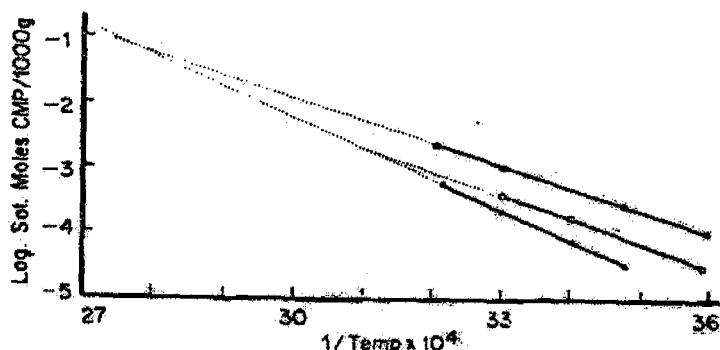


Fig. 76-15. Diagrama tipo van't Hoff para los polimorfos A, B y C de palmitato de cloranfenicol. Clave: Polimorfos A → B ● y C ○.

102
102

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
/ ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO Radicación 06-39063
 Trámite 011
 Evento 379
 Actuación 430
 Oficio 3056
 Folios 004

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☒ Cap. II ☐
No. Sol. Internacional PCT/US2004/035069
Fecha de Presentación Internal. 25/10/2004

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 27-49 como se radicó inicialmente
Reivindicaciones: Folio 50 como se radicó inicialmente
 Folio 79 como se radicó el 10-08-2006
 Folio 96 como se radicó el 01-12-2009
Prioridad: Folio 1 US, 60/514375, 27-10-2003
Respuesta del solicitante Folio 92-94 como se radicó el 01-12-2009

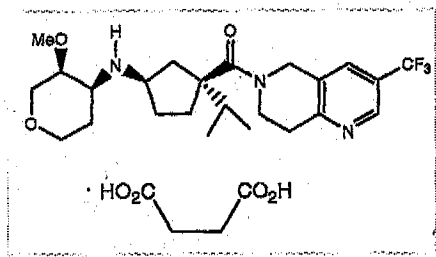
2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: SAL ANTAGONISTA DE CCR-2 (folio 1).

El problema técnico planteado en esta solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto ((1R,3S)-3-isopropil-3-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]carbonil]ciclopentil)[(3S,4S)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il]amina, útil como inhibidor del receptor de quimioquina CCR-2 en el tratamiento de enfermedades mediadas por tal receptor (folio 28; pág. 1).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona en:

Reivindicación 1: el compuesto aislado en forma cristalina



Reivindicación 2: una composición que comprende un vehículo inerte y el compuesto de la reivindicación 1.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): A61K31/4375, C07D471/04, A61P29/00.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la que se reivindica prioridad es 27-10-2003, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

Nº	Documento	Título	Fecha
D1	CO 04-108098	Moduladores de tetrahidropiranyl-ciclopentil-tetrahidropiridinicos de la actividad de receptores de quimiocina	29-04-2002 Fecha prioridad

Anterioridad D1 en folios 84-88.

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1 Novedad (Art 16 D486)

Se solicita en las reivindicaciones 1-2 el siguiente compuesto y una composición que lo contiene.

SOLICITUD	D1
El compuesto cristalino <chem>CO[C@H]1OCC[C@H]1N[C@@H]2C[C@H](C(=O)N3CCc4cc(C(F)(F)F)cn4CC3)[C@H](C)[C@H]2C(=O)OCC(=O)O</chem> y una composición farmacéutica que lo contiene.	El compuesto: <chem>CO[C@H]1OCC[C@H]1N[C@@H]2C[C@H](C(=O)N3CCc4cc(C(F)(F)F)cn4CC3)[C@H](C)[C@H]2C(=O)OCC(=O)O</chem> y sus sales farmacéuticamente aceptables, que incluyen la sal del ácido succínico; así como una composición farmacéutica que lo contiene (folios 85, 87-88; pág.5, 34 y 38).

Comparando elemento por elemento el objeto de la solicitud con el estado de la técnica más cercano, se encuentra que:

Dentro del alcance de la materia divulgada por D1 ya se encuentra el compuesto reclamado y la composición que lo contiene, tal como se enseña arriba en el cuadro comparativo; por lo que tal materia reclamada no cumple el requisito de novedad.

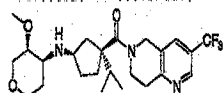
5. Respuesta del solicitante

El solicitante anexa un nuevo capítulo reivindicatorio (folio 96), que es aceptado por esta Oficina.

En relación a la objeción por novedad, el solicitante señala:

- Que D1 enseña elementos incluidos dentro de la presente invención, pero que sus revelaciones son muy generales y no pueden por tanto anticipar el compuesto de la solicitud (folios 92; pág. 2 de respuesta).

Al respecto, se aclara que las revelaciones de D1 no son generales puesto que primero, D1 ya reclama específicamente en la reivindicación 5 (folio 86; pág. 32)



el compuesto y sus sales farmacéuticamente aceptables (que incluyen la sal de succinato, folio 85, pág. 5).

Segundo, D1 aclara que los compuestos específicos de la invención incluyen los compuestos de los ejemplos y sus sales farmacéuticamente aceptables y diastereómeros individuales de los mismos (folio 85; pág. 5).

Por lo tanto, la materia reclamada ya se encuentra dentro del alcance de D1 y no es nueva.

- Que D1 no muestra de manera específica el compuesto cristalino de la solicitud, ya que la característica que lo distingue de D1 es que el compuesto está en forma cristalina como se define en la reivindicación 1 modificada (folio 95; pág. 3-4 de respuesta).

Referente a tal observación, se aclara que el simple hecho de mencionar que un compuesto está en forma cristalina no es suficiente para caracterizar un compuesto cristalino específico, dado que es reconocido por un experto en la materia que las formas cristalinas de un compuesto deben ser monitoreadas mediante diversos ensayos de identificación como cristalografía, difracción de rayos X, calorimetría diferencial, solubilidad, punto de fusión, etc.; resultados que aseguran totalmente su caracterización e identificación y que permitirán asegurar uniformidad y repetitividad en la forma cristalina específica obtenida por un proceso concreto dado (folios 97-101; pág. 1913, 1915-1916 y 1920).

Por lo anterior, la sola mención de que el compuesto reclamado está en "forma cristalina" no es una característica que lo distinga de D1.

6. Conclusión

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	CO 04-108098	1-2	Novedad

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 artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
05 MAR. 2010.

CONCEPTO TECNICO No. 272	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
------------------------------------	--

05-06-10