

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-107810-A-00003-0000

Fecha: 2008-05-09 16:55:14 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

Ref: Expediente No. 03.107.810A

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

Solicitante: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC.

RESPUESTA AL OFICIO No. 16779, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No 468,
DE FECHA 28 DE DICIEMBRE DE 2007.
(EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

1. El Examinador argumenta que los Documentos WO97/03959 (D1) y WO01/36384 (D2) afectan el nivel inventivo de la invención reivindicada, que se refiere a las Formas X y XII de atorvastatina. En particular, el Examinador establece que los documentos D1 y D2 revelaron previamente las Formas I, II, V y IV de atorvastatina, y que aún cuando las forma cristalinas reivindicadas en la presente solicitud (Formas X y XII) difieren en su patrón de rayos X de aquellas divulgadas en D1, dichas diferencias estructurales aparentemente no le confieren un efecto sorprendente, puesto que éstas continúan siendo útiles como agentes hipocolesterolémicos.

Adicionalmente, el Examinador anota que el problema técnico que se busca solucionar con la presente invención, que es proveer una forma de atorvastatina con propiedades fisicoquímicas mejoradas, ya había sido solucionado previamente por los documentos D1 y D2, y que las formas cristalinas de la presente invención constituyen una mera alternativa a las formas cristalinas conocidas en tanto que no presentan un mejor efecto farmacológico.

El Examinador también argumenta que una persona versada en la materia con la tarea de proveer nuevas formas cristalinas, aplicaría técnicas de cristalización y re-cristalización propias de la actividad investigativa en el campo químico, para encontrar el polimorfo de interés. Adicionalmente, el Examinador considera que la técnica de difracción por rayos X (DRX) es una técnica analítica conocida, que permite describir las propiedades de un sólido particular, más propiamente, la organización en el espacio de una molécula previamente conocida (atorvastatina).

De acuerdo con lo anterior, el Examinador concluye que las formas cristalinas reclamadas en la presente solicitud no son inventivas a la luz de D1 o D2, y de los conocimientos de una persona medianamente versada en la técnica.

b- En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que nada en los documentos citados (D1 o D2), sugiere a la persona medianamente versada en la materia que la atorvastatina podría existir en formas polimórficas adicionales a las Formas I, II, IV y V, en particular, las Formas X y XII de la presente solicitud, caracterizada por los valores 2 θ de los patrones de difracción de rayos X especificados en las Reivindicaciones 1 y 2. Por otra parte, D1 en ningún momento anticipa o siquiera sugiere que las Formas X y XII puedan presentar propiedades ventajosas tales como un mayor punto de fusión. A lo sumo, la información contenida en D1 o en D2 serviría a una persona medianamente versada en la materia solamente como invitación a intentar el uso de herramientas conocidas en el arte para investigar, sin garantía alguna de éxito, la existencia de formas cristalinas adicionales de atorvastatina, que podrían presentar propiedades ventajosas y mejoradas. No es posible predecir a partir de las enseñanzas de D1 o D2, que las Formas X y XII de la presente invención existiría, y menos aún, qué propiedades exhibirían.

El carácter novedoso e inventivo de las Formas cristalinas X y XII de atorvastatina de la presente invención yace en el hecho de que, (i) es imposible para una persona medianamente versada en el arte, determinar, *a priori*, la existencia de polimorfos específicos para un compuesto dado; (ii) es imposible saber, a priori, si una forma cristalina específica existe hasta que no se haga el trabajo experimental que conduzca a la obtención de dicho cristal; (iii) es imposible predecir el acercamiento experimental para obtener un cristal de manera eficiente ya que su producción depende de múltiples factores como son la temperatura, la agitación, la velocidad de enfriamiento, la naturaleza del disolvente(s), la cantidad de disolvente(s), la pureza del disolvente, etc.; (iv) si el cristal llega a producirse eficientemente, no es posible predecir sus parámetros fisicoquímicos, como tampoco es posible predecir cuales serán por ejemplo sus propiedades específicas.

Adicionalmente, no hay un método conocido que permita predecir cuales compuestos podrían proveer formas cristalinas adicionales; igualmente es virtualmente imposible anticipar con aceptable grado de certeza cuál será su estructura tridimensional, cuáles sus propiedades fisicoquímicas (tales como tasa de disolución, higroscopicidad, solubilidad, biodisponibilidad, estabilidad, etc.) y cuál será su actividad biológica. Ni siquiera un conocimiento profundo de la teoría de cristales o una amplia experiencia específica en el área, permitirían a una persona medianamente versada en la materia anticipar inequívocamente los anteriores hechos, basándose en la divulgación de solo algunas de sus formas (D1 o D2), pues solamente con la invención de la presente solicitud se logró la obtención de las Formas X y XII reivindicadas, sin seguir ningún tipo de indicación o enseñanza del arte previo; de hecho, la presente solicitud describe las características estructurales de las anteriores formas cristalinas (evidentes en su patrón de DRX) así como sus propiedades ventajosas tales como punto de fusión mejorados y obtención mediante sistema cosolvente menos tóxico.

Por otra parte, el Manual Andino de Patentes establece que el análisis objetivo de nivel inventivo, debe enfocarse a determinar “si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto, existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de las reivindicaciones”¹. El mismo documento especifica que las invenciones en el campo químico son consideradas inventivas cuando el compuesto presenta una estructura inesperada (no predecible para la persona medianamente versada en la materia) y cuando la invención presenta un efecto sorprendente e inesperado. En ese sentido además del hecho que la estructura de un cristal no puede predecirse, las Formas X y XII de atrovastatina presentan ventajas considerables, que constituyen a todas luces indicios de nivel inventivo.

El nivel inventivo de la presente invención se entendería mejor si la SIC enfoca su atención en la comprensión del problema superado y la solución suministrada en ese momento por el solicitante, y no incurrir en el error de comprender el problema después de que este ya ha sido resuelto.

En conclusión, el nivel inventivo de la presente solución se reconoce claramente, ya que cualquier persona medianamente versada en el arte aceptaría que el material reivindicado resulta ventajoso sobre lo revelado en el estado de la técnica, arte previo que por lo demás no brindó

¹ Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina (Manual Andino de Patentes). OMPI. ISBN 9978-43-855-6. 2004. Sección 10.2.1.

indicación alguna de la posibilidad de cómo preparar o cómo obtener las Formas X y XII de atorvastatina.

2. En cuanto a mis argumentos presentados en respuesta al primer examen de fondo, el Examinador establece que:

a- i) D1 había revelado previamente que el sistema isopropanol/agua podía ser usado para la obtención de la Forma cristalina I, y el mismo sistema es usado en la presente invención para la obtención de la Forma X. Asimismo, menciona el sistema THF/agua empleado para obtener la forma XII también reivindicada en la presente solicitud, ya había sido divulgado en D2 para la obtención de forma cristalina V de atorvastatina.

En relación a lo anterior debo anotar que D1, no provee un solo ejemplo en el que se emplee el sistema específico isopropanol/agua para la obtención de polimorfos de atorvastatina, en particular de la Forma X. En cuanto al sistema THF/agua debo anotar que si bien es cierto que D2 había revelado el uso de THF en la obtención de polimorfos de atorvastatina, empleando agua como antisolvente, nada en D2 sugería que mediante el empleo de dicho sistema se podría obtener específicamente la Forma XII. Por el contrario, una persona medianamente versada en la materia esperaba obtener la forma V, y no la forma XII.

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

b- i) El Examinador argumenta que cualquier persona medianamente versada en la materia sabe que las técnicas de recrystalización proveen moléculas con un alto grado de pureza, que exhiben un aumento en el punto de fusión, y que por lo tanto el mayor punto de fusión de la Forma XII no es sorprendente.

ii) Aún cuando es cierto que el punto de fusión de una molécula pura tiende a ser mayor y que su variabilidad es menor respecto al de una sustancia impura, debo aclarar que en la presente solicitud no se pretende comparar los puntos de fusión entre sustancias puras e impuras. Por el contrario, lo que se pretende demostrar es que un mayor punto de fusión, como el que exhibe la Forma XII, significa una mayor tolerancia a altas temperaturas, como las que se pueden alcanzar durante las operaciones de manufactura a nivel industrial.

c- i) El Examinador considera que no existe nivel inventivo en la develación de una nueva forma cristalina de una molécula, puesto que el polimorfo no representa una nueva estructura molecular, más bien el estado cristalino es una propiedad inherente de los compuestos.

ii) Contrario a lo que afirma el Examinador, los polimorfos no corresponden a un simple descubrimiento de una nueva forma de una sustancia conocida; los polimorfos reivindicados en la presente solicitud son nuevos productos y su forma cristalina no es una propiedad inherente de la molécula, de ser así, solcito a ese Despacho indicar cómo a partir de la molécula de atorvastatina es posible inferir específicamente las Forma X y XII reivindicadas. Por el contrario, la intervención humana y la investigación creativa fue necesaria y un elemento fundamental en el desarrollo de la forma cristalina reivindicada. De hecho, aunque los métodos de investigación para obtener formas cristalinas son bien conocidos en arte, estos métodos son lentos, poco eficientes y solo permiten el reconocimiento de una mínima fracción de los posibles cristales de un compuesto dado,² por lo que la experticia y creatividad del inventor son una condición obligatoria para obtener cristales con las propiedades deseadas.

En el presente caso, no basta con citar la simple existencia del compuesto de interés, aún en formas polimórficas específicas. Para fundamentar adecuadamente una objeción sobre nivel inventivo, de conformidad con la carga que le compete, el Examinador debe citar referencias concretas con indicaciones específicas que permitan, a una persona medianamente versada en el arte, deducir de manera obvia la solución al problema planteado, es decir, la invención (específicamente las Formas X y XII reivindicadas).

Adicionalmente, debo resaltar el hecho que ese mismo Despacho se pronunció en general a favor de la patentabilidad de formas polimórficas de un compuesto, en respuesta a una Acción de Nulidad y Restablecimiento del Derecho contra la resolución No 20167 de 24 de agosto de 2002, proferida por el Superintendente de Industria y Comercio. De nuevo, en la citada respuesta a la acción de nulidad, queda claro que “no es posible considerar ni obvio ni evidente encontrar los

² Sherry L. Morissette, et. Al., “High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids”. Advanced Drug Delivery Reviews 56 (2004) 275– 300

parámetros adecuados... para obtener un polimorfo cristalino" (mi subrayado)³, puesto que éstos deben ser escogidos racional o empíricamente dentro de una gran diversidad de factores, más aun cuando no existen antecedentes en el estado de la técnica que sugieran el método a seguir, como bien ocurre en el presente caso y se demostró en el análisis referente al nivel inventivo, "puesto que la verdadera dificultad relacionada con el polilimorfismo consiste en asegurar un método de preparación reproducible de un polimorfo específico y el prevenir su transformación espontánea a una forma indeseable, puesto que variaciones mínimas en las condiciones de preparación pueden conducir a la obtención de una forma que no es la más estable o a una que no es la necesaria o deseada" (mi subrayado).⁴ Es más, en su concepto, ese Despacho reconoce que "aunque algunos compuestos pueden formar polimorfos, no enseña de manera general a la persona versada en la materia cuáles compuestos pueden formar estas estructuras cristalinas" (mi subrayado y negrilla).⁵ Por último, ese despacho igualmente estableció que "en relación con solicitudes de patente que traten de formas cristalinas específicas de un compuesto conocido en el pasado, queda claro que su justificación de su protección radica principalmente en la creatividad y racionalidad aplicada para la disposición de las condiciones específicas (el procedimiento) que permita la producción del compuesto cristalino que se diferencia inequívocamente del compuesto comprendido en el estado de la técnica" (mi subrayado)⁶, lo que visiblemente es el caso de la presente invención.

Así las cosas, y de acuerdo con las posición sostenida por ese Despacho en referencia a la protección de formas polimórficas, y siendo que la forma física aquí reclamada posee el nivel inventivo necesario como para acceder a un privilegio de patente, solicito a ese despacho conceda la patente solicitada para las formas cristalinas de la presente invención.

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

País	No. Patente	Fecha de Concesión
ARIPO	AP1571	10-02-2006

³ Ver página 5, líneas 38 y 39 de la respuesta a una Acción de Nulidad y Reestablecimiento del Derecho contra la resolución No. 20167 de 24 de agosto de 2002, proferida por el Superintendente de Industria y Comercio (anexo 5 de memorial del 03 de octubre de 2006).

⁴ Ver página 3, líneas 18 a 22 de la respuesta a una Acción de Nulidad y Reestablecimiento del Derecho contra la resolución No. 20167 de 24 de agosto de 2002, proferida por el Superintendente de Industria y Comercio (anexo 5 de memorial del 03 de octubre de 2006).

⁵ Ver página 6, líneas 7 a 9 de la respuesta a una Acción de Nulidad y Reestablecimiento del Derecho contra la resolución No. 20167 de 24 de agosto de 2002, proferida por el Superintendente de Industria y Comercio (anexo 5 de memorial del 03 de octubre de 2006).

⁶ Ver página 6, líneas 35 a 40 de la respuesta a una Acción de Nulidad y Reestablecimiento del Derecho contra la resolución No. 20167 de 24 de agosto de 2002, proferida por el Superintendente de Industria y Comercio (anexo 5 de memorial del 03 de octubre de 2006).

Armenia	5317	30-12-2004
Australia	2002258092	04-10-2007
Azerbaiyán	5317	30-12-2004
Bangladesh	1003813	25-06-2004
Belarus	5317	30-12-2004
Benin	12636	24-12-2004
Burkina Faso	12636	24-12-2004
Camerún	12636	24-12-2004
Canadá	15 solicitudes (una por cada forma polimórfica)	14 concedidas
República centro africana	12636	24-12-2004
Chad	12636	24-12-2004
Congo	12636	24-12-2004
Guinea Ecuatorial	12636	24-12-2004
Eurasia	5317	30-12-2004
Gambia	AP1571	10-02-2006
Georgia	P3546	10-06-2005
Ghana	AP1571	10-02-2006
Guatemala	4884/179/18	10-09-2004
Guinea	12636	24-12-2004
Guinea-Bissau	12636	24-12-2004
Honduras	4.314	15-07-2003
Costa de Marfil	12636	24-12-2004
Japón	3965155	01-06-2007
Kazakhstan	5317	30-12-2004
Kenia	AP1571	10-02-2006
Corea del Sur	609371	28-07-2006
Kirgistan	5317	30-12-2004
Líbano	6501	20-06-2002
Lesotho	AP1571	10-02-2006
Malawi	AP1571	10-02-2006
Malasia	MY122907	31-05-2006
Mali	12636	24-12-2004

266

8

Malta	1732	30-09-2003
Mauritania	12636	24-12-2004
México	237264	26-05-2006
Moldavia	5317	30-12-2004
Mongolia	2449	30-11-2004
Mozambique	AP1571	10-02-2006
Nueva Zelanda	529557	08-09-2005
Nigeria	12636	24-12-2004
OAPI	12636	24-12-2004
Panamá	85495	17-02-2004
Federación Rusa	5317	30-12-2004
Senegal	12636	24-12-2004
Sierra Leona	AP1571	10-02-2006
Singapur	100581	27-01-2006
Sur África	2003/8731	26-01-2005
Sudan	AP1571	10-02-2006
Suazilandia	AP1571	10-02-2006
Tajikistan	5317	30-12-2004
Tanzania	AP1571	10-02-2006
Togo	12636	24-12-2004
Trinidad y Tobago	TT/P/2005/0041	10-08-2005
Turkmenistán	5317	30-12-2004
Uganda	AP1571	10-02-2006
Ucrania	74075	17-10-2005
Estados Unidos	6605729/7144915	12-08- 2003/05-12- 2006
Uzbekistán	IAP02781	13-06-2005
Zambia	AP1571	10-02-2006
Zimbabwe	AP1571	10-02-2006

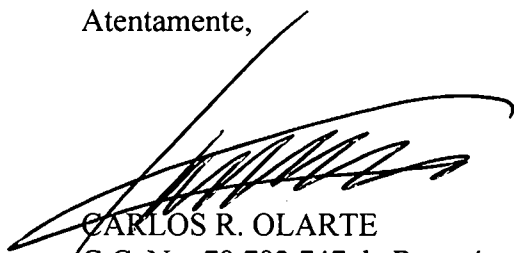
Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, sí considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para determinar la novedad y nivel inventivo resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear. Tan cierto es lo anterior, que el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486,

establece que una Oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.⁷

De nuevo, aunque patentes otorgadas en otras jurisdicciones no son vinculantes para la oficina nacional, sí corresponden a un fuerte indicio sobre el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la invención reivindicada, puesto que los requisitos de novedad, nivel inventivo son requisitos universales y objetivos que se evalúan alrededor del mundo bajo estándares similares.

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

Atentamente,



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

⁷ Manual Andino de Patentes, Capítulo III, 7.3.

Remington 2

FARMACIA

17ª edición

EDITORIAL MÉDICA
panamericana

JUNÍN 831 • BUENOS AIRES
BOGOTÁ • CARACAS • MADRID • MÉXICO • SANTIAGO DE CHILE • SÃO PAULO

1912 PREPARADO FARMACÉUTICO Y SU ELABORACIÓN

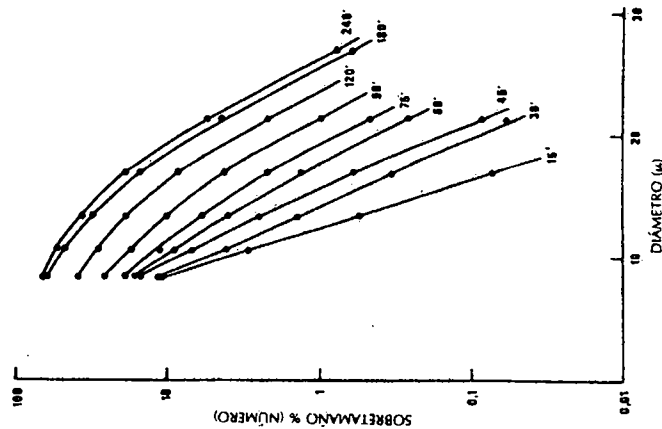


Fig. 76-3. Cambio del tamaño de las partículas en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga experimental.

(Véase cap. 37 sobre Absorción, acción y destino de las drogas).

Conociendo el efecto de partición y la constante de disociación se puede estimar el sitio de absorción de una nueva entidad química. Presumiendo que en el estómago el pH es 1 a 3 y en el intestino delgado 5 a 8, en la mayoría de los casos las drogas ácidas (pK_a 3) se absorben más pronto en el estómago y las más básicas (pK_a 8) lo hacen más pronto en el tracto intestinal, pero existen excepciones porque algunas drogas tienen bajos coeficientes de partición y/o se ionizan mucho en toda la gama de pH fisiológicos, aunque siempre despliegan una buena biodisponibilidad a pesar de esto.

Polimorfismo

El polímero es una fase cristalina sólida de un compuesto dado que se debe a que pueden ocurrir por lo menos dos ordenamientos distintos de las moléculas del compuesto en el estado sólido. La molécula misma

puede ser de distinta forma en los polímeros pero esto no es necesario y, en efecto, ciertos cambios de forma entrañan la formación de moléculas distintas y, por ende, no constituyen polimorfismo. A los isómeros geométricos o tautómeros, aunque sean interconvertibles y lo hagan en forma reversible, no se los puede denominar polímeros, si bien pueden comportarse de manera confusamente similar.

Un criterio seguro para clasificar como polimórfico a un sistema es el siguiente: dos polímeros serán de estructura cristalina distinta pero idénticos en el estado líquido o de vapor. Los isómeros dinámicos funden a temperaturas distintas, lo mismo que los polímeros, pero los productos fundidos son de composición distinta. Con el tiempo cada uno de estos productos fundidos se convierte en una mezcla equilibrada de los dos isómeros y sus composiciones son termodependientes. Es indudable que algunos casos publicados de polimorfismo son isomerismos dinámicos porque los dos se comportan de manera muy similar. Polimorfismo es la capacidad de cualquier sistema

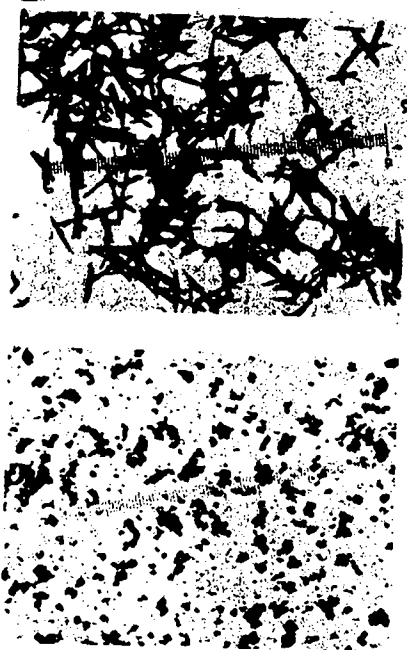


Fig. 76-4. Microfotografías del cambio de tamaño de los cristales en una suspensión de la forma I de una droga experimental.

El compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino, como sucede con el carbón, que en el sistema hexagonal. En general, los distintos polimorfos de un compuesto dan lugar a una estructura y propiedades muy distintas como los cristales de azúcar, la celulosa, el caucho, etc. 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 forma distinta de una droga y modificar así las propiedades de ese compuesto. Para tener una idea de 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 estrógenos, barbitúricos y antihistamínicos representarán el estudio más intensivo que se ha hecho sobre polimorfismo y drogas. En Inglaterra, Mesley y col. utilizando la espectroscopia infrarroja, descubrieron el polimorfismo de esteroides, barbitúricos y sulfonamidas. Los estudios de preformulación deben incluir algunos trabajos para determinar la presencia de polimorfos en drogas nuevas a las cuales se prepara para hacer investigaciones preliminares en animales de experimentación.

a) Fundase por completo una pequeña cantidad del compuesto en un portaobjeto y obsérvese la solidificación entre placas cruzadas. Si luego de la congelación espontánea se produce una transformación espontánea o si se puede inducir por lo menos de forma polimórfica del compuesto. Es esencial prever la posibilidad de la forma estable inducida por el calentamiento. El calentamiento puede inducirse con una muestra pequeña, manteniendo el compuesto unos 30 segundos, unos 10° por encima del punto de fusión de la muestra, y enfriando cuidadosamente el compuesto de nuevo sin sacudidas físicas antes de observarlo y mediante enfriamiento rápido del compuesto.

b) Calentase una muestra del compuesto sobre una placa

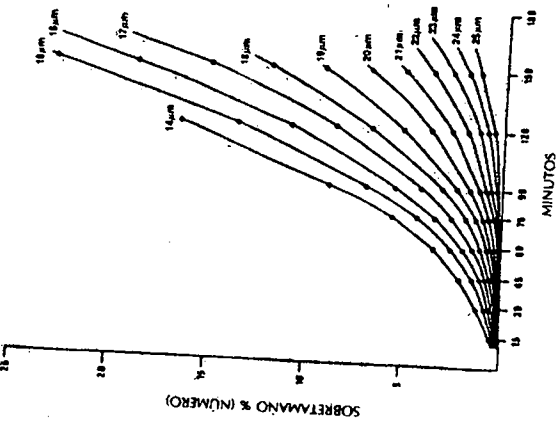


Fig. 76-5. Cambio en el recuento acumulativo en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga experimental.

forma metastable más soluble. Este proceso proseguirá hasta que la forma metastable se haya transformado por completo en la forma estable. Si las muestras no son homogéneas, se disolverá pero la otra no crecerá. Si ambas son formas estables, no pasa nada.

d) Manteniendo un exceso del compuesto en una pequeña cantidad de disolvente mantenido cerca del punto de fusión

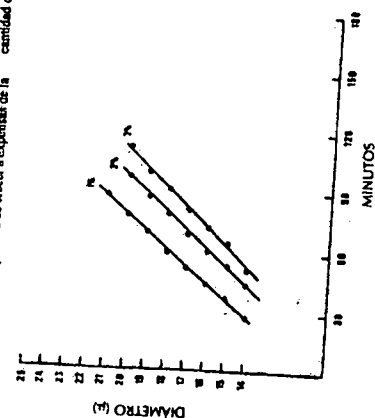


Fig. 76-6. Velocidad del crecimiento de la forma I de una droga experimental en suspensión acuosa.

del compuesto. Alítese el sólido suspendido. Téngase la precaución de mantener la temperatura mientras se realiza este peso. Ensayar la muestra con una muestra original utilizando el mismo método que se define en c).

e) Recrystallizese el compuesto a partir de la solución mediante enfriamiento rápido y observe que una porción del material precipitado suspendido en una gota de líquido 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 polimerización, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para el uso para las formas posológicas. Hallándose comprobado que un compuesto existe en 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 equivocaciones.

Microscopía. Para identificar polimorfos se usa la cristalografía óptica. En su método sobre cristalografía, Biles comenta sus aplicaciones. 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 avarado.

Métodos de ensayo 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 inestables, las temperaturas de transición y las pautas 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. Kodera y McCrone hacen un comentario detallado de estos métodos.

Difracción de rayos X en polvo. Los materiales cristalinos.

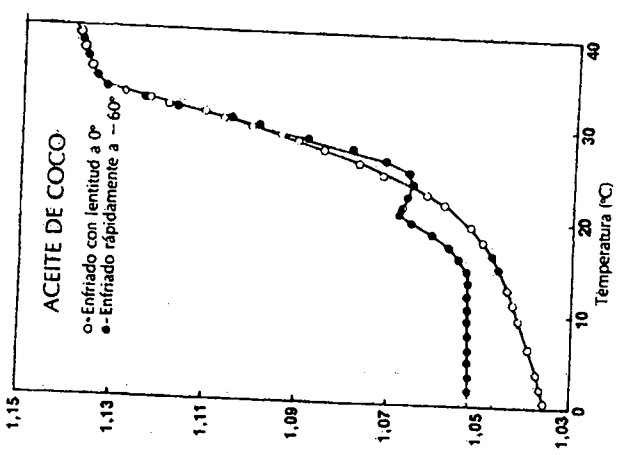


Fig. 76-7. Curvas dilatométricas, aceite de coco (cocrina) enfriado con lentitud y con rapidez.

1916 PREPARADO FARMACÉUTICO Y SU ELABORACIÓN

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 azul, y 2) monotrópicos, en que una forma polimórfica es estable 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 absorbió bien, pero al formularla en suspensión ocurrió 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 los en los preparos para establecer esas condiciones muy que mantener 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 demuestran que hay polimorfos se deben preparar experimentos para determinar si las propiedades difieren o no lo suficiente como para alterar su comportamiento farmacológico.

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

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 azul, y 2) monotrópicos, en que una forma polimórfica es estable 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 absorbió bien, pero al formularla en suspensión ocurrió 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 los en los preparos para establecer esas condiciones muy que mantener 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 demuestran que hay polimorfos se deben preparar experimentos para determinar si las propiedades difieren o no lo suficiente como para alterar su comportamiento farmacológico.

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

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 azul, y 2) monotrópicos, en que una forma polimórfica es estable 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 absorbió bien, pero al formularla en suspensión ocurrió 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 los en los preparos para establecer esas condiciones muy que mantener 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 demuestran que hay polimorfos se deben preparar experimentos para determinar si las propiedades difieren o no lo suficiente como para alterar su comportamiento farmacológico.

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

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 azul, y 2) monotrópicos, en que una forma polimórfica es estable 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 absorbió bien, pero al formularla en suspensión ocurrió 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 los en los preparos para establecer esas condiciones muy que mantener 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 demuestran que hay polimorfos se deben preparar experimentos para determinar si las propiedades difieren o no lo suficiente como para alterar su comportamiento farmacológico.

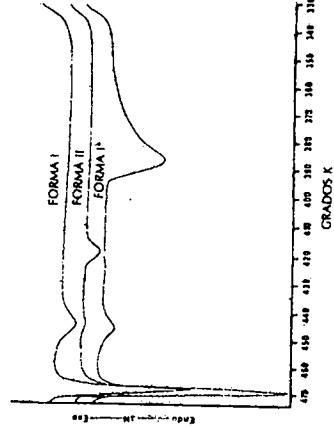


Fig. 76-8. Termogramas para las formas I, II y III de SK&F 3097.

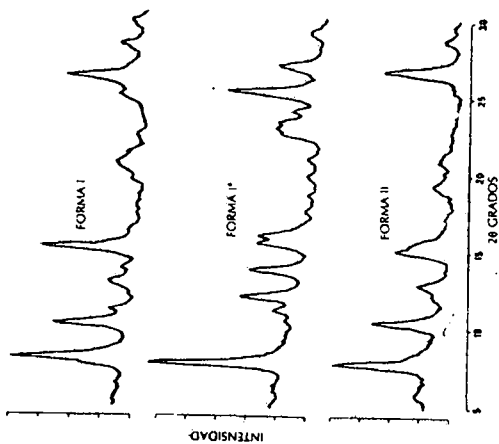


Fig. 76-9. Difractogramas de rayos X de las formas I, I* y II de SK&F 30097.

disolventes discriminatorio. La figura 76-11 ilustra los datos de disolución para dos polimorfos de un derivado del indol que tenían una disolución similar en el medio empleado, pero al emplearse un medio de disolución más discriminatorio aparecieron diferencias en sus características de disolución. Esto se representa en la figura 76-12. De acuerdo con los datos presentados para el derivado del indol se llegó a la conclusión de que no habría ninguna diferencia apreciable en la disponibilidad de las dos formas si se las administrase por vía oral como forma posológica sólida. Esto se confirmó después en animales de experimentación.

La ecuación de Nernst relaciona el índice de aumento de la concentración con la solubilidad de un sólido que se está disolviendo y se la suele escribir así:

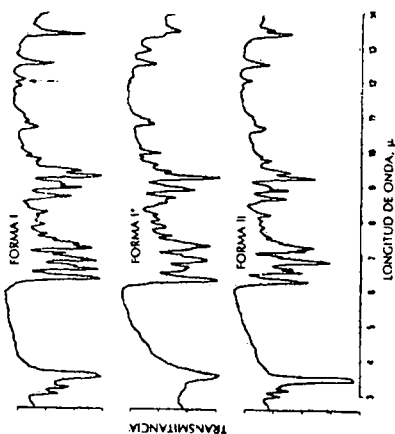


Fig. 76-10. Espectros infrarrojos de las formas I, I* y II de SK&F 30097.

$$\frac{dc}{dt} = \frac{AD}{Vh} (C_s - C_t)$$

donde A es el área de interfase del sólido en vías de disolución, D el coeficiente de difusión del soluto en el disolvente, V el volumen del disolvente, h el espesor de la capa de difusión y C_t y C_s las concentraciones del soluto a saturación y en el momento t, respectivamente. La ecuación se reduce a:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{AD}{Vh} C_s$$

para las condiciones experimentales donde $C_t > C_s$. Siendo D una propiedad de la molécula de soluto y del disolvente, no depende de la forma en estado sólido. Se pueden seleccionar las condiciones experimentales de modo que A, V y h se mantengan constantes para medir las velocidades de disolución de distintas formas polimórficas. Entonces, la velocidad de disolución es directamente proporcional a C_s y la solubilidad pueden relacionar con las energías libres.

Se ha determinado la solubilidad y el comportamiento de disolución de varios polimorfos del palmitato de clorfenicol. En las figuras 76-13 y 76-14 se ilustran los datos obtenidos a varias temperaturas. Del comportamiento de disolución se desprende que los

Cuadro 76-1. Valores termodinámicos calculados para los polimorfos A, B, C del palmitato de clorfenicol

Polimorfo	Temp. de fusión (°C)	Calor de fusión (cal/g)	ΔG_f cal/g	ΔH_f cal/g	ΔS_f e.u./g
A	31.8	—	—	—	—
B	35.4	—	—	—	—
C	39	—	—	—	—
			-774	-18	-17
			-463	-13	-14

* Calculado para la conversión al polimorfo A.

valores máximos obtenidos fueron buenas aproximaciones de la solubilidad de las diversas formas. En consecuencia, obteniendo datos a varias temperaturas se podrían calcular las cantidades termodinámicas afectadas en la transición de la forma inestable a la estable. En la figura 76-15 se han diagramado los datos de solubilidad en función de la temperatura en un trazado típico de van't Hoff. La relación rectilínea permite calcular los calores de solución para las diversas formas y también aproximar, mediante extrapolación, las temperaturas de transición para las diversas formas. Estos valores se consignan en el cuadro 76-1.

A temperatura y presión constantes se pueden calcular las diferencias de energía libre entre los polimorfos por:

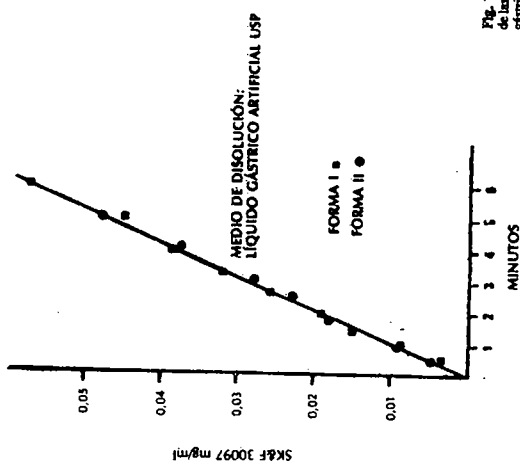


Fig. 76-11. Comportamiento de disolución de las formas I y II de SK&F 30097 en líquido gástrico artificial.

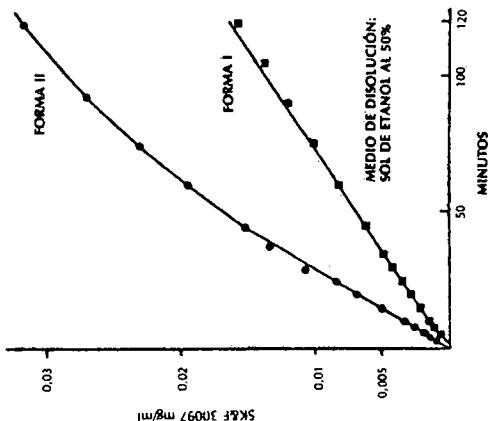


Fig. 76-12. Comportamiento de disolución de las formas I y II de SK&F 30097 en solución de etanol al 50%.

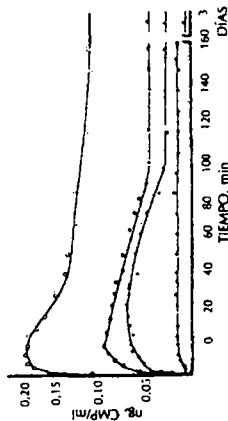


Fig. 76-13. Curvas de disolución del polímero C de palmitato de clorfenol en alcohol-éter a 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200 minutos.

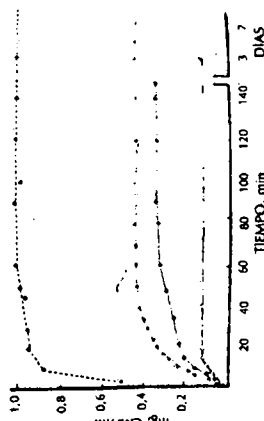


Fig. 76-14. Curvas de disolución de los polímeros A y B de palmitato de clorfenol en alcohol-éter a 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200 minutos.

$$\Delta G_1 = RT \ln \frac{C_1}{C_2} \text{ Polímero A}$$

$$\Delta G_2 = RT \ln \frac{C_2}{C_3} \text{ Polímero B}$$

Esta ecuación relaciona a la solubilidad C_1 de las formas polimórficas a una temperatura dada T , con las diferencias de energía libre ΔG . El cuadro 76-1 también contiene las diferencias de energía libre calculadas para los polímeros. 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 polímeros se puede evaluar con la siguiente relación:

$$\Delta S_1 = \frac{\Delta H_1 - \Delta G_1}{T}$$

En el cuadro 76-1 también se incluyen los valores calculados para las transiciones. A la temperatura de transición el ΔG 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 formulador 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 granulación, 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

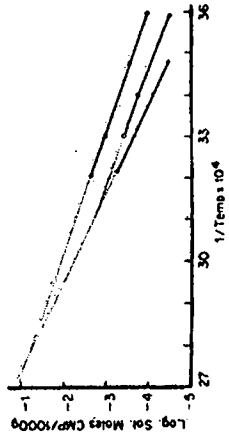


Fig. 76-15. Diagrama tipo van't Hoff para los polímeros A, B y C de palmitato de clorfenol. Clave: Polímeros A: —; B: —•—; C: —○—.

de solubilidad, en especial en sistemas acuosos, por lo que 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 sufra ningún efecto tóxico en el animal de experimentación. Eso 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.

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

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

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-

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

202075
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R. OLARTE

ASUNTO	Radicación	03107810-00010
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	Nº 4470
	Folios	014

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

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

Documentos estudiados

Descripción: Folios: 107 a 186 (como se radicó inicialmente)

Reivindicaciones: Folio: 187 (como se radicó inicialmente)

Dibujos: Folios 189 a 223 (como se radicó inicialmente)

Prioridad: Folio 2: (29 de Junio de 2001, US, 60/302049).

Respuesta del solicitante: Folios 259 a 267

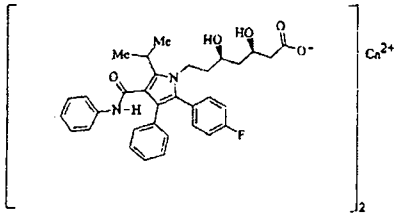
Objeto de la invención

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

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

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

Reivindicaciones 1-2 : Formas cristalinas de atorvastatina (X y XII) o un hidrato de las mismas caracterizadas por su patrón de difracción de rayos X en polvo.



Fórmula molecular de la atorvastatina

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

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona formas cristalinas de atorvastatina ,denominadas forma X y forma XII o un hidrato de las mismas, procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que las contienen .

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

Determinación del Estado de la Técnica

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

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO9703959	Crystalline [R-(R*,R*)]- 2-(4-fluorophenyl)-Beta,Delta-Dihydroxy -5-(1-Methylethyl)-3-Phenyl-4-[(Phenylamino)Carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid hemicalcium salt (atorvastatin).	6 de Febrero de 1997.
D3	FARMACIA PRACTICA REMINGTON. VOL 2. 17ª Edición EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA Capítulo VIII Preparados Farmacéuticos y su elaboración (páginas 1912-1920).	76. Preformulación Polimorfismo.	1987.

Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo18 D486)

Para las reivindicaciones 1 y 2 .

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

El documento del estado de la técnica mas cercano es D1 forma cristalina I(Folios 231 - 239) el cual enseña formas cristalinas de la atorvastatina forma I, II y IV, que es útil como agente hipolipidémico y/o hipocolesterolémico .

La solicitud se diferencia con D1 es que las formas cristalinas X y XII de la atorvastatina cálcica o un hidrato de la misma, presentan un patrón de difracción de rayos X (valores 2Φ medidos usando radiación CuKα) diferente a la anterioridad.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a las formas cristalinas reivindicadas en comparación con las formas cristalinas del Estado de la Técnica más cercano; porque **estas formas cristalinas siguen siendo útiles como agente hipolipidémico y/o hipocolesterolémico.**

El problema técnico objetivo planteado en esta solicitud es la necesidad de una nueva modificación cristalina alternativa de la atorvastatina cálcica.

D3 (Folios 268-272) enseña el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, punto de fusión entre otras. También enseña que dentro de los estudios de preformulación se suelen incluir rigurosos trabajos para determinar la presencia de polimorfos en los medicamentos y que los parámetros que se investigan como rutina figuran la cantidad de polimorfos que existen , el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos , 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 (Folio 269, página 1913 ambas columnas), y que una vez establecido que el compuesto presenta 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 las formas posológicas Folio 270, página 1915 columna de la izquierda) .

El estado cristalino de la molécula de atorvastatina cálcica , que aunque puede ser nuevo, se deriva de la naturaleza del estado sólido de la misma, propiedad alrededor de la cual se tiene amplio conocimiento, de acuerdo con el documento D1. D1 ya enseñaba al momento de presentación de la solicitud en estudio las diversas propiedades del núcleo estructural y su capacidad de cristalizar. En este sentido, no existe una actividad verdaderamente inventiva desarrollada entorno al nuevo estado cristalino de la molécula, puesto que dicho estado cristalino no designa una nueva estructura molecular, sino deriva de la naturaleza de los mismos y se define en términos de su patrón de Difracción de Rayos X .

El Experto en la Materia, enfrentado al Problema Técnico Objetivo y conociendo el Estado de la Técnica hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su aplicar los conocimientos básicos de polimorfismo de D3 a la atorvastatina cálcica (de la cual ya se tiene el conocimiento que posee la capacidad de cristalizar en diferentes hábitos según D1) y adicionalmente aplicando las técnicas de cristalización y

recristalización, basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el experto medio ¹ por lo que resulta obvio para una persona versada en la materia técnica, diseñar una secuencia de cristalización –recristalización en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener el polimorfo de interés, más aún si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación etc..., con el fin de obtener la forma cristalina reivindicada

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

Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante expone los siguientes argumentos en cuanto al nivel inventivo de la solicitud:

- Nada en los documentos citados (D1 o D2), sugiere a la persona medianamente versada en la materia que la atorvastatina podría existir en formas polimórficas adicionales a las formas I, II, IV y V, en particular las formas X y XII de la presente solicitud. D1 no anticipa ni sugiere que las formas X y XII puedan presentar propiedades ventajosas tales como un mayor punto de fusión. A lo sumo la información contenida en D1 o D2 serviría medianamente versada en la materia solamente como invitación a intentar el uso de herramientas conocidas en el arte para investigar, sin ninguna garantía de éxito, la existencia de formas cristalinas adicionales de atorvastatina, que podrían presentar propiedades ventajosas y mejoradas. No es posible predecir a partir de las enseñanzas de D1 o D2, que las formas X y XII de la presente invención existiría, y menos aún que propiedades exhibirían.
- El carácter novedoso e inventivo de las formas cristalinas X y XII radica en que es imposible predecir a priori 1) la existencia de polimorfos específicos para un compuesto dado 2) si una forma cristalina específica existe hasta que no se haga el trabajo experimental que conduzca a la obtención de dicho cristal 3) es imposible predecir el acercamiento experimental para obtener de manera eficiente ya que su producción depende de múltiples factores como son la temperatura, la agitación, la velocidad de enfriamiento, la naturaleza, cantidad y pureza del disolvente 4) si el cristal llegara a producirse eficientemente no es posible predecir sus parámetros fisicoquímicos o sus propiedades específicas.
- No hay un método para predecir cuales compuestos podrían proveer formas cristalinas adicionales y es imposible anticipar cual su estructura tridimensional, cuales son sus propiedades fisicoquímicas y su actividad biológica
- El nivel inventivo de la presente invención se entendería mejor si la SIC enfoca su atención en la comprensión del problema ya superado y la solución

¹ Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización págs 1103 a 1143.

suministrada en ese momento por el solicitante, y no incurrir en el error de comprender el problema después de que este ya ha sido resuelto.

- En conclusión, el nivel inventivo de la presente invención se reconoce claramente, ya que cualquier persona medianamente versada en el arte aceptaría que el material reivindicado resulta ventajoso sobre lo revelado en el estado de la técnica, arte previo por lo demás no brindó indicación alguna de la posibilidad de cómo preparar o como obtener las formas X y XII de atorvastatina.

En respuesta a los argumentos expuestos por el solicitante en cuanto al nivel inventivo este Despacho encuentra lo siguiente:

- Si bien es cierto que D1 no sugiere las formas cristalinas X y XII si evidencia que la molécula de atorvastatina presenta el fenómeno de polimorfismo. El solicitante no ha tenido en cuenta que este Despacho dentro de su examen de fondo ha referenciado el documento en pie de página denominado:

¹ Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. pág 1139 a 1143, como un documento en el cual se demuestra que el polimorfismo y la obtención de cristales son ampliamente conocidos y un trabajo rutinario.

Sin embargo para efectos del presente examen de fondo se anexo el documento (D3) el cual es importante dentro del análisis de patentabilidad de la actual solicitud. Este en conjunto con el documento D1 demuestra que:

- 1) D1 enseña que la molécula de atorvastatina tiene la propiedad de cristalizar en diferentes hábitos cristalinos
- 2) D3 enseña que el desarrollo de polimorfos de cualquier compuesto es una tarea importante dentro de la preformulación de preparados farmacéuticos y que se investiga como rutina la cantidad de polimorfos que pueden existir de una molécula, el grado relativo de estabilidad, las solubilidades, los métodos de preparación de cada uno de ellos entre otros, lo que permite al experto en la materia adecuar cada forma cristalina a la forma posológica de interés o a las propiedades que necesita.

Con base en lo anterior y teniendo en cuenta que las enseñanzas de D1 y D3 en conjunto afectan el nivel inventivo de la actual solicitud concluimos lo siguiente:

a) No existe ningún carácter inesperado de la invención, puesto que ya vimos que de los polimorfos, es de conocimiento común y elemental en el ámbito de la química que los compuestos orgánicos en estado sólido presentan polimorfismo, dicho fenómeno se da, de manera espontánea, por el mero hecho de cambiarle el solvente para precristalizarlo. Se da espontáneamente por ser una tendencia natural de las sustancias orgánicas a cristalizarse en diferentes agrupaciones moleculares o estados cristalinos, por ser una habilidad intrínseca de las sustancias. Las diferentes agrupaciones o estados cristalinos de las sustancias tienen exactamente las mismas propiedades en los estados líquido y gaseoso, solamente en estado sólido, difieren sus propiedades morfológicas. Además Un compuesto puede producir cristales con diferente morfología (hábitos cristalinos), sin cambiar la estructura cristalina, debido al crecimiento cristalino en las diferentes direcciones. Además no existen reglas que permitan predecir cual tipo de polimorfos producirá una sustancia, ya que ese fenómeno es aleatorio, porque depende de la presión, temperatura, el solvente en el que se realiza la recristalización y la velocidad de cristalización. Entonces lo que se hace es precristalizar, las sustancias en diferentes solventes puros o en mezclas de

acuerdo con la polaridad de la sustancia que se desee precristalizar y posteriormente, medirle alguna de sus propiedades, tales como difracción de rayos X o cualquier otra propiedad que no se haya sido reportada para argumentar la novedad, pero en realidad la sustancia es la misma no ha cambiado, y además los cristales no son los que tienen el efecto farmacológico, son única y exclusivamente las moléculas individuales las que llegan a los receptores.

b) El hecho de haber superado un prejuicio de los expertos en la materia; aquí no se ha superado ningún prejuicio solo se basa la novedad en un reporte de difracción de rayos X, cuya diferencia en reporte con "otras formas de agrupación cristalina" puede deberse por ejemplo a impurezas.

c) -El hecho de haber superado dificultades técnicas reales; el obtener hábitos cristalinos no es una dificultad técnica real para el presente caso, puesto que se conocía que la atorvastatina tiene polimorfismo y que los compuestos orgánicos en estado sólido presentan polimorfismo, dicho fenómeno se da, de manera espontánea, por el mero hecho de cambiarle el solvente, cambiarle la velocidad de evaporación del solvente para precristalizarlo. Se da espontáneamente por ser una tendencia natural de las sustancias orgánicas a cristalizarse en diferentes agrupaciones moleculares o estados cristalinos, por ser una habilidad intrínseca de las sustancias; por lo tanto ninguna dificultad técnica real se supera.

d)- La originalidad de la solución, que se aparta del camino trillado y abre una vía nueva; no se observa la originalidad de la solución para obtener un hábito cristalino de una sustancia orgánica, es el camino común y normalmente usado para obtener una forma cristalina diferente, sin abrir una vía diferente o alterna.

e)-El hecho de que la invención responda a una necesidad ya antigua, permanente, y aún insatisfecha, en este caso lo que se observa es que no se soluciona en realidad ninguna necesidad, ya que primero solamente se presenta una forma de agrupación cristalina que posee un reporte de difracción de rayos X no reportado donde la actividad farmacológica sigue siendo la misma y segundo es conocido en el estado del arte que al obtenerse formas cristales diferentes de una misma molécula se pueden variar parámetros como el punto de fusión, grado higroscópico, solubilidad, densidad, dureza, estabilidad etc... Por lo tanto el desarrollo de formas polimórficas de un compuesto para mejorar sus propiedades fisicoquímicas es un problema ya resuelto en el estado del arte.

Por lo tanto objeto de la solicitud cumple no con los requisitos de patentabilidad en cuanto a su nivel inventivo.

Adicionalmente el solicitante expone los siguientes argumentos:

- a) D1 no provee un solo ejemplo en el que se emplee el sistema específico isopropanol/agua para la obtención de polimorfos de atorvastatina, en particular de la forma X. En cuanto al sistema THF/agua debo anotar que si bien es cierto que D2 había revelado el uso de THF en la obtención de polimorfos de atorvastatina, empleando agua como antisolvente, nada en D2 sugería que mediante el empleo de dicho sistema se podría obtener específicamente la forma XII. Por el contrario una persona medianamente versada en la materia esperaría obtener la forma V y no la forma XII.
- b) El estado de la técnica no proveía indicación de cuáles eran parámetros críticos, y no brindaba orientación sobre cuales, de las muchas elecciones posibles era exitosa.

- c) Aun cuando el punto de fusión de una molécula pura tiende a ser mejor y que su variabilidad es menor respecto al de una sustancia impura, debo aclarar que la presente solicitud no pretende comparar los puntos de fusión entre sustancias puras e impuras. Por el contrario lo que se pretende demostrar es que un mayor punto de fusión, como el que exhibe la forma XII, significa una mayor tolerancia a altas temperaturas.
- d) Los polimorfos no corresponden a un simple descubrimiento de nueva forma de una sustancia conocida. Los polimorfos reivindicados en la presente solicitud son nuevos productos y su forma cristalina no es una propiedad inherente a la molécula. La intervención humana y la investigación creativa fue necesaria y un elemento fundamental en el desarrollo de la forma cristalina reivindicada.
- e) Se deben citar referencias concretas con indicaciones específicas que permitan a una persona medianamente versada en la materia, deducir de manera obvia la solución al problema planteado (forma cristalina VII).
- f) -La invención de la solicitud ha sido concedida en otros países.

En respuesta a los argumentos expuestos por el solicitante en cuanto la respuesta del examen de fondo este Despacho encuentra lo siguiente:

- En cuanto al punto a) en la descripción de la actual solicitud (folio 172) se plantea como ventajas para las formas cristalinas X y XII en que estas son preparadas en los sistemas(isopropanol:agua) y (tetrahidrofurano:agua) respectivamente los cuales son menos tóxicos que el sistema metanol:agua. Sin embargo podemos decir primero que los solventes utilizados para el proceso de obtención de dichas formas cristalinas, son solventes normalmente empleados desde hace varios años en cualquier laboratorio de química orgánica y segundo la selección o escogencia de un solvente o mezclas de solventes para disolver un determinado sólido no puede ser considerado como algo novedoso o que represente una actividad inventiva. Además a pesar de que el solicitante enuncia que los ejemplos en D1 no describen ningún ejemplo del sistema cosolvente isopropanol:agua , dentro de la descripción de dicho documento si se divulga manera clara e inequívoca que la forma cristalina I puede ser obtenida (folio 235, líneas 19-27) también por medio de un sistema cosolvente isopropanol/agua solo que en diferentes proporciones. Se le recuerda al solicitante que los ejemplos permiten divulgar de una manera más clara el alcance de la invención, más no son limitantes para esta. En cuanto a que D2 a pesar de que divulga el uso del TFH:agua no sugiere que por este se obtendría la forma cristalina XII, en este caso en especial no habria ninguna ventaja técnica de la forma cristalina XII frente a la V del estado del arte ya que ambas se pueden obtener por un sistema cosolvente THF:agua solo que en diferentes proporciones.

- Para el punto b) primero D3 establece los lineamientos básicos que una persona experta en la materia debe tener en cuenta en el estudio del polimorfismo como tarea rutinaria. El mismo documento divulga que "una vez determinado que una molécula presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes y lo que se hace es "establecer" las condiciones en que se pueden producir cada una de ellas". Es cierto que el establecimiento de dichas condiciones requiere una rigurosa atención de los detalles referentes a las condiciones de preparación , lo que asegura la reproducibilidad del método para la preparación de cierta forma específica ; sin embargo la especificación y control de factores como la pureza del solvente, el grado de agitación de la solución, la temperatura, la saturación la

solución, la tasa de enfriamiento necesaria, los métodos de aislamiento entre otras resultan ser destrezas básicas para cualquier persona con formación en química¹. Ahora si es bien cierto que no se podría brindar orientación sobre cuales, de las muchas elecciones posibles de formas cristalinas era exitosa, cabe la pena resaltar que según el documento D3, entre los parámetros que el preformulador debe investigar como rutina, se encuentran determinar la cantidad de polimorfos que existen de un compuesto y posteriormente determinarles sus características fisicoquímicas. En este caso el investigador no controla ni es consciente del resultado final, sino que simplemente dispone diferentes condiciones del medio, esperando que el compuesto –sal cálcica de atorvastatina- cristalice en una forma adecuada y ventajosa frente a las formas cristalinas anteriormente caracterizadas.

- En cuanto al punto c) podemos decir que la materia reivindicada en la presente solicitud no ostenta el nivel inventivo necesario que demuestre un avance inesperado sobre el estado de la técnica, basado en el hecho que las ventajas atribuidas a la Forma XII de la atorvastatina tales como un mayor punto de fusión (lo que se correlaciona con la estabilidad a una mayor temperatura) no resultan sorprendentes para una persona medianamente versada en la ciencia farmacéutica, ya que es bien sabido, que al comparar la energía libre entre diferentes formas cristalinas del mismo compuesto, aquella que presente menor energía libre, corresponde a la configuración espacial más estable. Por lo tanto dicha variación en el punto de fusión es una consecuencia lógica según (D3) de la obtención de diferentes polimorfos de una misma molécula. Se le aclara al solicitante que este Despacho nunca tuvo la intención de hacer comparaciones entre sustancias puras e impuras. Lo que se pretendió fue demostrar que por el simple hecho de que se recristalice una forma cristalina para obtener otra puede permitir la eliminación de impurezas y por lo tanto un aumento en su punto de fusión.
- Para el punto d) este despacho difiere en la apreciación del solicitante ya que si vemos detenidamente la definición de Polimorfismo según el documento D3 “es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino”. Es decir que dicha capacidad de cristalizar es una propiedad inherente a las moléculas del compuesto en sí, derivada de su naturaleza fisicoquímica y termodinámica que dirigirá su respuesta frente al ambiente al que es expuesto y posterior configuración cristalina. Por lo tanto es válido decir que la presente solicitud carece de nivel inventivo ya que la obtención de polimorfos mediante un procedimiento básico de recristalización, para cualquier persona versada en la materia estaría en la capacidad de desarrollar y aplicar, sin la necesidad de dedicar esfuerzos considerables, sino aplicar simplemente los conocimientos básicos que el estado de la técnica ha establecido.
- En relación a que dicha forma cristalina se defina como un nuevo producto cabe la pena aclarar que las formas cristalinas X y XII -objeto de la invención- solo corresponden a una nueva presentación o configuración a nivel tridimensional de la molécula atorvastatina la cual es conocida ampliamente en el estado de la técnica. Se debe tener en cuenta que las formas

¹ Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización pág 1103 a 1143.

cristalinas X y XII no ofrecen ventajas fármaco terapéuticas o biológicas respecto de la atorvastatina cristalina previamente divulgada, ya que no modifica ó aumenta la actividad como agente antihipercolesterolemiantes.

- En cuanto al punto e) con los documentos citados en el presente examen de fondo y con los argumentos expuestos anteriormente queda perfectamente establecido la falta de nivel inventivo de la actual solicitud.
- Y por último en cuanto al punto f) se le recuerda al solicitante que el análisis de patentabilidad de una invención se debe realizar para cada caso en concreto, en consideración a sus antecedentes y a la legislación vigente en el momento y lugar en el que se efectúe. Por lo cual el hecho de que el análisis de patentabilidad realizado por otra oficina o país le determine novedad y nivel inventivo no determina que el análisis de patentabilidad en otro se asuma como propio, ya que cada país es autónomo a efectos del examen de patentabilidad de una invención que se someta a su jurisdicción.

Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9703959	1-2	Nivel inventivo
D3	FARMACIA PRACTICA REMINGTON. VOL 2. 17ª Edición EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA Capítulo VIII Preparados Farmacéuticos y su elaboración (páginas 1912- 1920).	1-2	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente. Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única Nº 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 17 ABR. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 629	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202075
-----------------------------	--

OR.