

248
1/9

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____



Ref: Expediente No. 03.107.810B

Solicitud de patente de invención titulada: "FORMAS CRISTALINAS V, VI, VIII, IX, XI, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII y XIX 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. 16780, 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 V, VI, VIII, IX, XI, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII y XIX de atorvastatina. En particular, el Examinador establece que los documentos D1 y D2 revelaron previamente las formas I, II, y IV de atorvastatina, y que aún cuando las forma cristalinas reivindicadas en la presente solicitud difieren en sus patrones de rayos X de aquellas divulgadas en D1 o D2, 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 en 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 del 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, y IV, en particular, en las Formas V, VI, VIII, IX, XI, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII y XIX de la presente solicitud, caracterizadas por los valores 2θ de los patrones de difracción de rayos X especificados en las Reivindicaciones 1 a 12. Por otra parte, D1 en ningún momento anticipa o siquiera sugiere que las Formas cristalinas reivindicadas puedan presentar propiedades ventajosas tales como un bajo contenido en agua, lo que significa una potencia superior. 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 V, VI, VIII, IX, XI, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII y XIX de la presente invención existiría, y menos aún, qué propiedades exhibirían.

El carácter novedoso e inventivo de las Formas cristalinas V, VI, VIII, IX, XI, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII y XIX 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 cual será 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 V, VI, VIII, IX, XI, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII y XIX 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 menor contenido de agua y por ende mayor potencia.

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 V, VI, VIII, IX, XI, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII y XIX de atorvastatina 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 primero 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.

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.

2514

En conclusión, el nivel inventivo de la presente solución, éste 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 indicación alguna de la posibilidad de cómo preparar o cómo obtener las Formas V, VI, VIII, IX, XI, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII y XIX de atorvastatina.

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

a- i) D2 menciona que el sistema THF/agua, empleado para la obtención de la Forma XIV reclamada, podía ser usado para la obtención de la Forma cristalina V.

ii) En relación a lo anterior 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 XIV. Por el contrario, una persona medianamente versada en la materia esperaba obtener la forma V, y no la forma XIV.

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 V, VI, VIII, IX, XI, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII y XIX). 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 la propiedad del contenido de moles de agua en la Forma cristalina VIII no provee ningún efecto inesperado, puesto que la Formula I comprende entre 1 y 8 moles de agua y la Forma V de 0 a 9.

ii) En relación a la anterior observación, me permito anotar que el hecho que la Forma cristalina VIII presente una menor cantidad de moles de agua en su matriz cristalina, representa claramente una ventaja farmacotécnica y farmacológica en tanto que la misma

252 B

cantidad (en peso) de atorvastatina, contendrá mas moléculas del principio activo que posteriormente se harán disponibles en su sitio de acción (mayor potencia).

c- i) El Examinador establece 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 V, VI, VIII. IX, XI, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII y XIX reivindicada. 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 V, VI, VIII. IX, XI, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII y XIX 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:

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).

7
234

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

25 8

Malawi	AP1571	10-02-2006
Malasia	MY122907	31-05-2006
Mali	12636	24-12-2004
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

De nuevo, 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

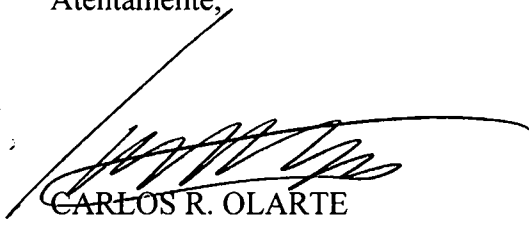
256 9

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.

Atorvastatin calcium Form V may contain up to 12% water, which corresponds to the stoichiometric value of 9 water molecules per molecule of atorvastatin calcium. Thus, atorvastatin calcium Form V can be in various states of hydration, between 0 and 9 moles of water.

5 The present invention further provides a process for the preparation of atorvastatin calcium Form V. The process comprises the steps of dissolving a salt of atorvastatin in a solvent to form an atorvastatin salt solution, optionally removing impurities from the atorvastatin salt solution, contacting the atorvastatin salt solution with a calcium salt and isolating atorvastatin calcium in new Form V.

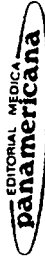
10 The atorvastatin salt of the present invention includes alkali metal salts, e.g. lithium, sodium, and potassium salts; alkaline-earth metal salts such as magnesium salts; as well as ammonium and alkyl, aryl or alkaryl ammonium salts. The preferred atorvastatin salts are alkali metal salts; most preferred is the sodium salt.

Any solvent capable of dissolving the atorvastatin salt and from which atorvastatin
15 calcium Form V may be isolated is a suitable solvent of the invention. The choice of solvent will therefore depend upon the selection of the atorvastatin salt and the calcium salt. The solvent should be selected from those in which the atorvastatin salt and calcium salt are at least sparingly soluble. By sparingly soluble is meant not substantially less
20 soluble than 0.02 g/ml at 50-60°C for the atorvastatin salt and not substantially less soluble than 0.0002 M at 10-15°C for the calcium salt.

Remington 2

FARMACIA

17ª edición



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

Título del original en inglés
REMLINGTON'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, 1985
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. MARCO ARNALDO MARINO
y la Dra. LUCIA BARCELONA DE GUERRERO
Supervisada y revisada por
Dr. RAÚL ALBERTO PORTA
Profesor adjunto interno de la Cátedra
de Farmacología 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
Federación USP.
La traducción no se hace responsable por ninguna cita inexacta ni por ninguna deducción falsa o incompleta que pueda derivarse del
texto de partes del texto original, como tampoco de la obsolescencia resultante de la publicación de un suplemento.

Nota: Este libro no intenta ser el equivalente o el sustituto de la United States Pharmacopoeia (USP) y/o de la National Formulary (NF),
ni debe ser considerado como tal. En caso de que haya discrepancias entre el texto de este libro y el de la USP o de la NF, sobre normas, calidad, potencia, estabilidad o relación de las drogas y sus representaciones aquí prevalecerán el contenido
y el propósito de los compendios oficiales.

ISBN 950-06-1845-1 (Tomo 1)
950-06-1846-X (Tomo 2)
950-06-5019-3 (Obras completas)

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, fotocopiables,

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

258

VIII

Preparados farmacéuticos y su elaboración

ROBERT E. KING

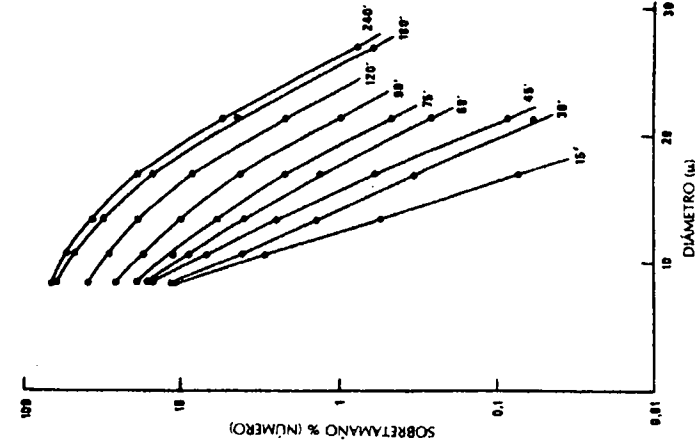


Fig. 76-3. Cambio del tamaño de las partículas en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga experimental.

(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 absorberán más pronto en el estómago y las más básicas (pK_a 8) lo harán 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

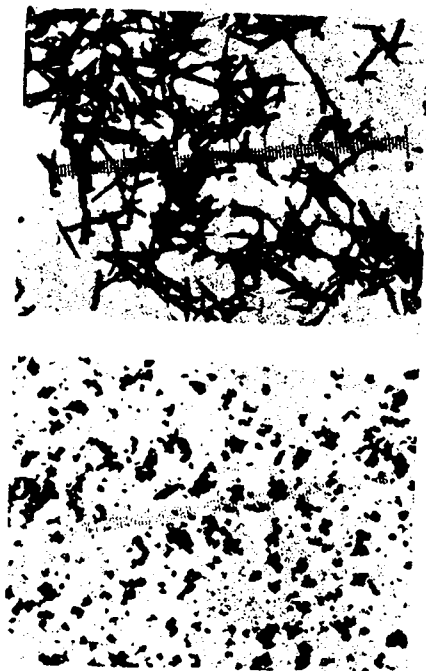
El polimorfismo es una fase cristalina sólida de un compuesto dado que se debe a que pueden ocurrir por lo menos dos ordenamientos distintos de las moléculas del compuesto en el estado sólido. La molécula misma

puede ser de distinta forma en los polimorfos pero esto no es necesario y, en efecto, ciertos cambios de forma enraían 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 polimorfos, si bien pueden comportarse de manera confusamente similar.

Un criterio seguro para clasificar como polimórfico a un sistema es el siguiente: dos polimorfos serán de estructura cristalina distinta pero idénticos en el estado líquido o de vapor. Los isómeros diastéricos funden a temperatura distintas, lo mismo que los polimorfos, 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 isómeros diastéricos porque los dos se comportan de manera muy similar.

Polimorfismo es la capacidad de cualquier elemen-

259



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 composiciones 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 Kohnert-Brantstatter y col., con esteroides, barbitúricos y anilina derivados representaban 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 polimorfismo también tienen tipos especiales para determinar la presencia de polimorfos en drogas nuevas a las cuales se preparan para hacer investigaciones preliminares en animales de experimentación.

Entre los polimorfos que se investigan como núcleos para la cristalización de polimorfos que existen, el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, la presencia de un estado vítreo, la estabilización de formas metastables, las formas de estabilidad relativa de cada polimorfo, solubilidad, método de preparación de cada forma, efecto de la macinación o moliendo e interacción con los componentes de la formulación.

El conocimiento exacto del polimorfismo es determinante si la droga que está evaluando cae en más de una forma cristalina. Por lo general para producir la cristalización de una forma metastable se siguen los siguientes procedimientos:

- Fundase por completo una pequeña cantidad del compuesto en un solvente y se sirve la solidificación entre polares cruzados. Si luego de la solidificación espontánea se produce una transformación espontánea o se puede inducir ésta mediante calentamiento o resque, es probable que causen 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, manteniéndola en un baño de agua a 30 segundos unos 10 por encima del punto de fusión, dejando cuidadosamente el compuesto de lado sin sacudidas, firmes antes de observarlo y mediante enfriamiento rápido del compuesto.
- Calentase una muestra del compuesto sobre una placa

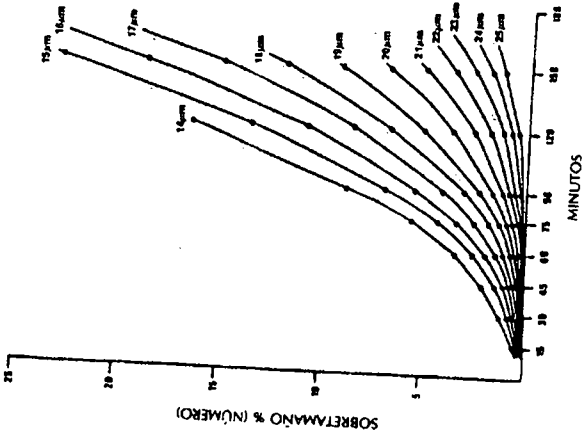


Fig. 76-5. Cambio en el recuento acumulativo en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga experimental.

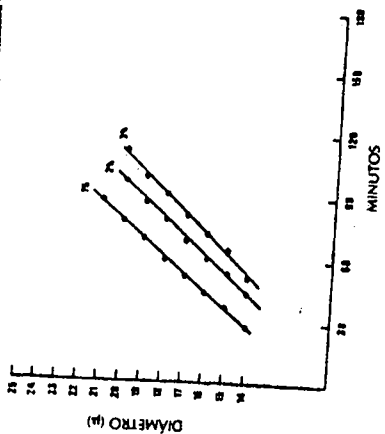


Fig. 76-6. Velocidad del crecimiento de la forma I de una droga experimental en suspensión acuosa.

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 errores.

Microscopía. Para identificar polimorfos se usa la cristalografía óptica. En su método sobre cristalografía, Biles 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 las direcciones, en tanto que los cristales anisotrópicos tienen dos o tres velocidades diferentes o índices de refracción. Este método requiere los servicios de un cristalógrafo experto.

Métodos de etapa caliente. El microscopio polarizante dotado de una platina caliente o fría es muy útil para investigar polimorfos. El microscopio experimentalmente calibrado se utiliza para estudiar la estabilidad de las formas metastables, 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 polimorfo como recurso para mejorar una forma posológica. Rüdgers y McChene hacen un comentario detallado de estos métodos.

Difracción de rayos X en polvo. Los materiales cristali-

del compuesto. Así, si el sólido suspendido. Tómase la precaución de mantener la temperatura ambiente se realiza este paso. Ensayese el material aislado con una muestra original utilizando el procedimiento que se detalla en c).

c) Reconstitúyese el compuesto a partir de la solución mediante enfriamiento rápido y obsérvese una porción del material precipitado suspendido en una gota del líquido madre. Después 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, háase 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 cristalográficas más grandes para su evaluación fisiológica y adecuada para incorporar en formas posológicas.

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

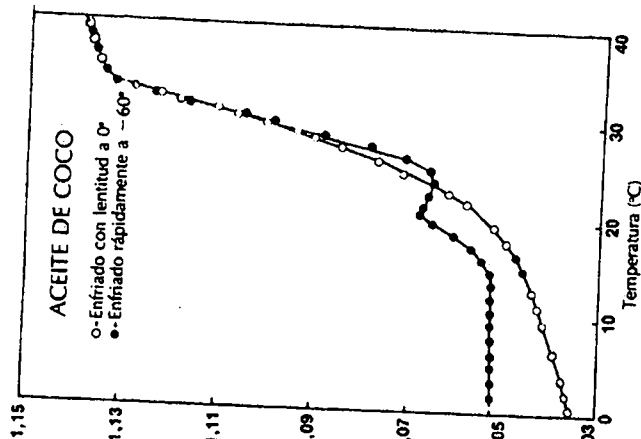


Fig. 76-7. Curvas dilatométricas, aceite de coco (teobroma) enfriado con lentitud y con rapidez.

Los polimorfos pueden clasificarse en dos tipos: 1) eumorfos, en que una forma polimórfica puede convertirse de manera reversible en la otra modificando la temperatura o la presión, como el azúfre, y 2) monomorfos, 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 metastables en las mismas condiciones. Estas formas metastables 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 ocurría una reversión de la forma metastable 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

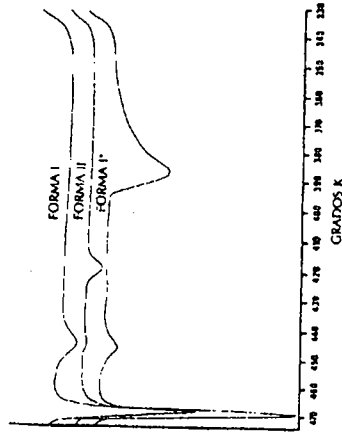


Fig. 76-8. Termogramas para las formas I, I' y II de SK&F 30097.

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

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_s y C_t las concentraciones del soluto a saturación y en el momento t, respectivamente. La ecuación se reduce a:

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

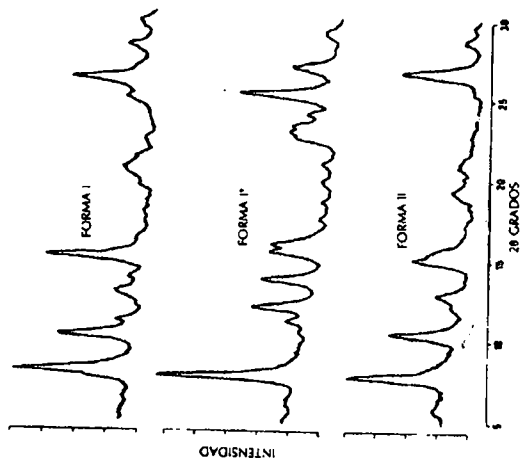
para las condiciones experimentales donde C_s > C_t. Siendo D una propiedad de la molécula de soluto y del disolvente, no depende de la forma en estado sólido. Se pueden seleccionar las condiciones experimentales de modo que A, V y h se mantengan constantes para medir las velocidades de disolución de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

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

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 metastable 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 consiguen en el cuadro 76-1.

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

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



disolventes discriminativo. 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 discriminativo 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 los dos formas si se las administrase por vía oral como forma farmacéutica 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:

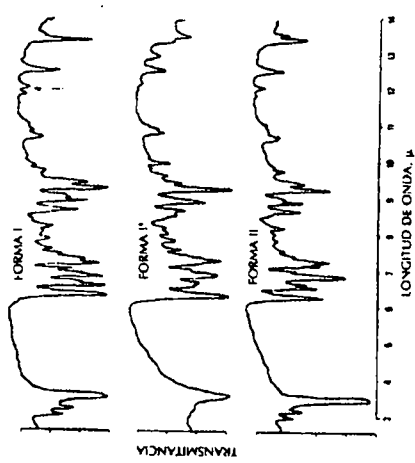


Fig. 76-10. Espectros infrarrojos de las formas I, I^a y II de SK a F 30097.

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

Polimorfo	Temp. de transición (°C) a la forma A	Calor de fusión (cal/mole)	ΔG ₀ (cal/mole)	ΔS ₀ (e.u.)
A	—	21.8	—	—
B	28	15.4	-774	-18
C	30	17.2	-465	-13

* Calculado para la conversión al polimorfo A.

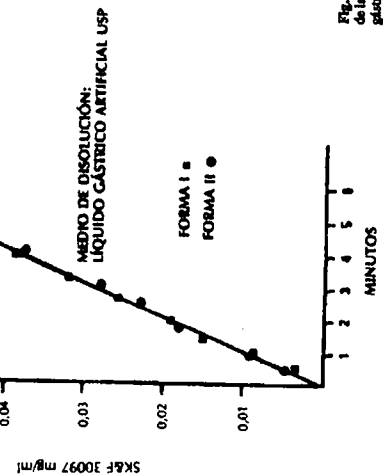


Fig. 76-11. Comportamiento de disolución de las formas I y II de SK&F 30097 en líquido gástrico artificial.

PREFORMULACIÓN 1919

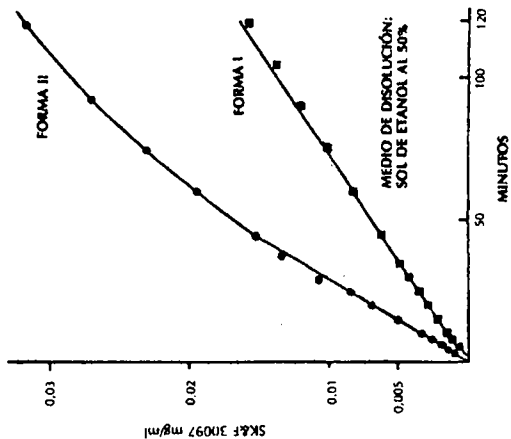


Fig. 76-12. Comportamiento de disolución de las formas I y II de SKF 30097 en solución de etanol al 50%.

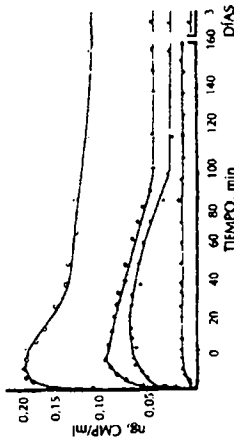


Fig. 76-13. Curvas de disolución del polímero C de palmitato de clorfenicol en alcohol (etanol al 35%) y agua a 30, 20, 15 y 10°C. Clave: 30°: ○; 20°: □; 15°: △; 10°: ●.

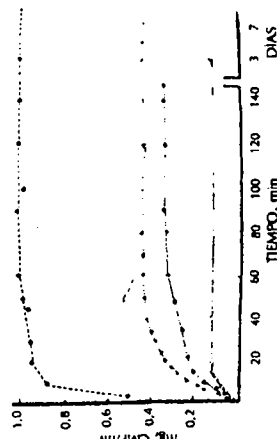


Fig. 76-14. Curvas de disolución de los polímeros A y B de palmitato de clorfenicol en alcohol (etanol al 35%) y agua a 30 y 38°C. Clave: Polímero A, 30°: ○; 38°: △; Polímero B, 30°: □; 38°: ●.

1920 PREPARADO FARMACÉUTICO Y SU ELABORACIÓN

$$\Delta G_i = RT \ln \frac{C_i}{C_i^0}$$

Esta ecuación relaciona a la solubilidad C_i de las formas polimórficas a una temperatura dada T , con las diferencias de energía libre ΔG_i . 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:

$$\Delta S_i = \frac{\Delta H_{B-A} - \Delta G_i}{T}$$

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

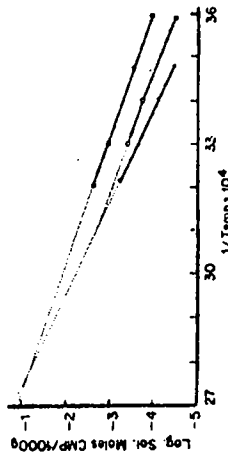


Fig. 76-15. Diagrama tipo van't Hoff para los polímeros A, B y C de palmitato de clorfenicol. Clave: Polímeros A: —; B: —•—; C: —○—.

de solubilidad, en especial en sistemas acuosos, por 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 surta ningún efecto tóxico en el animal de experimentación. Esto se hace colocando un exceso de droga en un 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.

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

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

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	03107810-00011
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	016
	Folios	Nº 4471

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

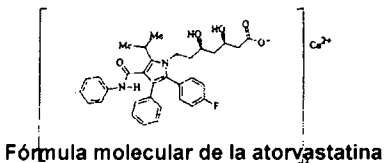
<u>Descripción</u>	Folios: 107 a 186 (como se radicó inicialmente)
<u>Reivindicaciones</u>	Folio : 187 a 189 (como se radicó inicialmente)
<u>Dibujos</u>	Folios : 191 a 224 (como se radicó inicialmente)
<u>Prioridad</u>	Folio: 2 (29 de Junio de 2001, US, 60/302049).
<u>Respuesta del solicitante:</u>	Folios: 246 a 256

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 1-12 : Formas cristalinas de atorvastatina (V, VI, VIII, IX, XI, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX) o un hidrato de las mismas caracterizadas por su patrón de difracción de rayos X en polvo.



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 formas V, VI, VIII, IX, XI, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, y XIX 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 1-12

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 232 - 234) 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 en que las formas cristalinas (V, VI, VIII, IX, XI, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX) de la atorvastatina cálcica o un hidrato de la misma, presentan un patrón de difracción de rayos X (valores 2Φ medidos usando radiación $\text{CuK}\alpha$) diferente .

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 258-263) 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 fórmula (Folio 260, 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 261, 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 ob-

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

vio 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 que sigue siendo útil como agente hipolipidémico y/o hipocolesterolémico .

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 y IV , en particular las formas (V, VI, VIII, IX, XI, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX) de la presente solicitud. D1 no anticipa ni sugiere que las formas X y XII puedan presentar propiedades ventajosas tales como un bajo contenido de agua lo que significa una potencia superior. 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 (V, VI, VIII, IX, XI, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX) de la presente invención existiría, y menos aún que propiedades exhibirían.
- El carácter novedoso e inventivo de las formas cristalinas (V, VI, VIII, IX, XI, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX) 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 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 posi-

bilidad de cómo preparar o como obtener las formas cristalinas (V, VI, VIII, IX, XI, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX) 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 (V, VI, VIII, IX, XI, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX) 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 1103 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 cristallino 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 no cumple con los requisitos de patentabilidad en cuanto a su nivel inventivo.

Adicionalmente el solicitante expone los siguientes argumentos:

- a) 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 XIV. Por el contrario una persona medianamente versada en la materia esperaría obtener la forma V y no la forma XIV.
- 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) El hecho de que la forma VIII presente una menor cantidad de moles de agua en su matriz cristalina representa una ventaja farmacotécnica y farmacológica en tanto que la misma cantidad en peso de atorvastatina, contendrá más moléculas del principio activo que posteriormente se harán disponibles en su sitio de acción (mayor potencia).
- 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 nece-

saria 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 ventaja para la forma cristalina XIV que esta es preparada en un sistema (tetrahidrofurano:agua) menos tóxico. 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. 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 XIV, en este caso en especial no habría ninguna ventaja técnica de la forma cristalina XIV 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.

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

- Para el punto c) cabe la pena resaltar que la anterioridad D1, ya divulgaba que la forma cristalina I podía tener de 1-8 moles de agua (Ver folio 466, líneas 6-7). También D2 (Folio 257, líneas 1-4) divulga que la forma cristalina V podría tener de 0-9 moles de agua. Es decir que ya se podían obtener formas cristalinas de atorvastatina con un contenido de agua de 2 moles como la que se pretende reclamar como una ventaja técnica en la actual solicitud para la forma cristalina VIII. En cuanto a que dicha forma cristalina tenga más o menos contenido de agua se le informa al solicitante que esta no define su potencia. La potencia se relaciona con la cantidad o dosis administrada y la acción que produce, por lo que se considera que hay más potencia cuando menor sea la dosis administrada para conseguir la misma acción.

- 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 dichas formas cristalinas se definan como nuevos productos cabe la pena aclarar que las formas cristalinas (V, VI, VIII, IX, XI, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX)-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 cristalinas (V, VI, VIII, IX, XI, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX) 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:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9703959	1-12	Nivel inventivo
D3	FARMACIA PRACTICA REMINGTON. VOL 2. 17ª Edición EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA Capítulo VIII Preparados Farmacéuticos y su elaboración (páginas 1912- 1920).	1-12	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 N° 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. 764	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202075
------------------------------------	---