

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R. OLARTE
office@olartemoure.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-031232-00002-0000
Fecha: 2012-09-19 14:50:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 11

ASUNTO	Radicación	09 031 232
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	16677
	Folios	011

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Vía Nacional



Vía PCT (Fase Nacional)



Capítulo I



Capítulo II



No. Solicitud Internacional

PCT/EP2007/059039

Fecha de Presentación Internacional

30/Agosto/2007

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 comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 44 a 75	26/Marzo/2009
Reivindicaciones:	Folios 76 a 78	26/Marzo/2009
Dibujos:	Folios 80 a 82	26/Marzo/2009
Prioridad:	EP 06119895.8	31/Agosto/2006

2. Análisis de la prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Expediente 09 031 232 1er Art 45

Título de la solicitud: "Forma de cristal polimórfico de un derivado de maleato de indan-2-il-amino-hidroxietil-quinolinona como agonista beta-adrenoreceptor".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar una nueva forma cristalina del compuesto maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona el maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino designado como la forma del cristal Qalfa, el cual tienen un punto de fusión, mediante calorimetría de exploración diferencial, de aproximadamente 192°C con descomposición simultánea y líneas de difracción características (2θ en grados angulares $\pm 0.2^\circ$) en el patrón de difracción de rayos X del mismo: 5.3°, 10.1°, 12.7°, 16.4°, 20.0° y 25.8°.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la clasificación internacional de patentes (CIP): C07D 215/26, A61K 31/4704, A61P 11/00.

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 5 y 9 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara, ni concisa porque reclama una forma cristalina denominada como "Qalfa" del compuesto maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, lo cual es una denominación arbitraria dada a dicho compuesto y que no permite diferenciarla de otras formas cristalinas existentes y por tanto no permita determinar el alcance de la reivindicación. Se sugiere caracterizar la forma cristalina reclamada por medio de parámetros que permitan diferenciarlo de otros polimorfos que puedan existir como lo son el patrón de difracción de Rayos X en mono cristal o el patrón de difracción de rayos X (por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares dhkl según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90°.), el espectro IR, el espectro Raman, el espectro de RMN C^{13} , y el DSC. Se sugiere incluir el contenido de las reivindicaciones 2, 3 y 4 dentro del contenido de la reivindicación independiente.

La reivindicación 2 reclama una forma cristalina de maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, caracterizándola por un punto de fusión, lo cual no es suficiente para distinguir la forma polimórfica reclamada de otras formas existentes, ya que como es conocido en el campo técnico, para diferenciar entre diferentes formas cristalinas es recomendable utilizar más de un método. Se sugiere incluir el contenido de las reivindicaciones 2, 3 y 4 dentro del contenido de la reivindicación independiente.

La reivindicación 6 no es clara, porque reclama una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina del compuesto maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, denominada como forma "Qalfa", lo cual es una denominación arbitraria dada a dicha forma cristalina, y no permita diferenciar la forma cristalina reclamada, de otras formas cristalinas del mismo compuesto. Se sugiere caracterizar adecuadamente la forma cristalina (por medio de al menos 20 picos de su patrón de difracción de rayos X, su punto de fusión por DSC, su espectro IR y Raman) en la reivindicación 1 y hacer la reivindicación 6 dependiente de la 1 para evitar repetición innecesaria de características.

La composición de la reivindicación 7 no se encuentra soportada en la descripción, porque la descripción no presenta ninguna composición que contenga la forma cristalina reclamada y otros fármacos anti-inflamatorios, que presente las cantidades de estos en la formulación y que pueda ser tomada como soporte de las composiciones reclamadas.

La reivindicación 7 no es clara, ni concisa, porque hace referencia a una, dos, tres o más sustancias de fármaco anti-inflamatorias, broncodilatadoras, anti-histamínicas/anti-alérgicas o antitusivas, caracterizándolas por su función y no por su estructura o nombre común y adicionalmente no establece las cantidades o proporciones de los componentes de dichas composición.

Las reivindicaciones 5 y 9 hacen referencia al uso del compuesto maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona en la forma cristalina reclamada, lo cual no es patentable según los Art 14 y 21 de la Decisión 486.

6. Determinación del estado de la técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: Agosto 31 de 2006 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO2005123684	Organic compounds	29/Diciembre/2005
D2	WO0075114	Beta2-adrenoceptor agonists	14/Diciembre/2000
D3	FARMACIA PRÁCTICA REMINGTON VOL.2. 17ª Edición EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA. (páginas 1907- 1920)	76. Preformulación polimorfismo	1987

D1
http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&I=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20051229&CC=WO&NR=2005123684A2&KC=A2 Enseña un método para obtener el compuesto maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-

indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona en forma cristalina a partir de su cristalización en etanol (Págs. 37 y 38 ejemplo 10).

D2

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20001214&CC=WO&NR=0075114A1&KC=A1

Enseña un método para obtener el compuesto maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona en forma cristalina a partir de su recrystalización en etanol (Pág. 41, ejemplo 21b).

D3 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, velocidad de disolución, entre otras (Págs. 1907-1920).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en: Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino, designado como la forma de cristal Qalfa.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino.	Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino.

Las características **esenciales** de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual enseña el compuesto maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona en forma cristalina (Págs. 37 y 38 ejemplo 10).

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D1.

La reivindicación 1 consiste en: Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino, designado como la forma de cristal Qalfa.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2
Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino.	Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino.

Las características **esenciales** de la composición de la reivindicación 1 habían sido

divulgadas previamente en D2, el cual enseña el compuesto maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona en forma cristalina (Pág. 41, ejemplo 21b).

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D2.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 2 consiste en: Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino, designado como la forma del cristal Qalfa, caracterizado por un punto de fusión, mediante calorimetría de exploración diferencial, de aproximadamente 192°C con descomposición simultánea.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2	D3
Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino.	Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino (Págs. 37 y 38 ejemplo 10).	Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino (Pág. 41, ejemplo 21b).	No lo menciona
Punto de fusión 192°C.	No lo menciona.	No lo menciona.	Enseña que el fenómeno de polimorfismo consiste en la capacidad de cualquier elemento o compuesto para permanecer en el estado sólido en más de un sistema cristalino y que los métodos térmicos son útiles para confirmar la presencia de una forma cristalina (Págs. 2226-2228)

Para el análisis del nivel inventivo de la presente solicitud se utilizará el método de problema-solución establecido en la guía de la oficina Europea de patentes escrita por la Dra. Sofía Papathoma.

1. Determinación del estado de la técnica más cercano.

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2.

El documento D1 divulga el compuesto Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-

hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona y su método de obtención en forma cristalina (Págs. 37 y 38 ejemplo 10).

El documento D2 divulga el compuesto Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona y su método de obtención en forma cristalina, y composiciones que lo contienen, donde dicho compuesto tiene actividad como agonista beta2-adrenoreceptor y es útil en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías aéreas (Resumen, Pág. 41, ejemplo 21b, reivindicaciones 13 y 15).

2. Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano.

La solicitud se diferencia de cualquiera de los documentos D1 y D2 en que la forma cristalina Qalfa reivindicada, tiene un punto de fusión, determinado mediante calorimetría de exploración diferencial, de aproximadamente 192°C con descomposición simultánea y las anterioridades no establecen el punto de fusión de los cristales obtenidos.

3. Determinación del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.

El efecto técnico que logra la nueva configuración cristalina no se puede determinar, debido a que la solicitud carece de información que permita establecerlo, y a que presenta ensayos en los que se compara la estabilidad de la forma cristalina Qalfa reclamada y una forma amorfa, y no una comparación con las formas cristalinas reveladas previamente en el estado de la técnica.

4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en: ¿Cómo obtener una nueva forma cristalina de Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona alternativa a las ya conocidas?

5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.

De acuerdo con la información suministrada en la descripción, el punto de fusión de 192°C y las figuras 1, 3 y 5 (Fls. 80-82) que representan respectivamente el espectro de difracción de rayos X, el espectro de Raman y el espectro infrarrojo de la forma cristalina Qalfa del compuesto Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona objeto de la presente solicitud, si bien no se encuentran divulgados en el estado de la técnica, tal información es simplemente una manera de caracterización del cristal y no permite establecer que se haya resuelto algún problema mediante esta estructura cristalina, o que la misma posea un efecto sorprendente o inesperado en relación con las formas cristalinas previamente reveladas en el estado de la técnica.

Por otra parte la descripción presenta datos de ensayos en los que se compara la

estabilidad de la forma cristalina Qalfa con la forma amorfa, los cuales si bien, evidencian una mayor estabilidad de la forma cristalina obtenida frente a la forma amorfa, estos resultados corresponden simplemente a una ratificación de lo establecido en la literatura en relación con el efecto que tiene el cambio en la estructura cristalina de un compuesto en sus propiedades fisicoquímicas, como es en este caso una mayor estabilidad del compuesto, además es del conocimiento básico de una persona de nivel medio versada en la materia que una forma amorfa es menos estable que una forma cristalina¹. En consecuencia, los datos allegados por el solicitante tan solo son una develación de una propiedad fisicoquímica a partir de la cual no se evidencia un efecto que sea en alguna forma ventajoso con respecto al estado de la técnica, es decir, que a partir de estos datos no es posible establecer que el cristal Qalfa reclamado resuelva algún problema técnico o posea algún tipo de ventaja, tan solo se demuestra que la nueva estructura cristalina presenta propiedades fisicoquímicas diferentes a las de la forma amorfa (y no propiedades superiores a las de las formas cristalinas ya conocidas), lo cual es de conocimiento común según lo establecido en D3 (Pág. 2226 último párrafo).

Por lo tanto, se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestran las ventajas relacionadas con propiedades mejoradas de la nueva forma cristalina Qalfa del compuesto Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona reclamada en la actual solicitud, con respecto a las otras forma cristalinas del mismo compuesto ya divulgadas en los documentos D1 y D2.

6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada.

De tal manera que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D3, ya divulga que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad entre otras, y es además una práctica habitual en estudios de preformulación dentro de los cuales se incluyen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos con el fin de evitar su inestabilidad o falta de efectividad. Dentro de estos estudios, se investiga habitualmente (i) la cantidad de polimorfos que existen, (ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, (iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (iv) solubilidades, (v) método de preparación de cada forma, (vi) efecto de la micronización o tableteado e interacción con los componentes de la formulación (Pág.1913).

Adicionalmente, el documento D3 al igual que otros documentos conocidos en el campo técnico² enseñan diferentes métodos útiles en la determinación de la presencia de diferentes estructuras cristalinas de una molécula (Págs. 1913-1915) y además da a conocer que existen métodos por medio de los cuales es posible obtener dichas formas

1 Advanced Drug Delivery Reviews 48 (2001) 27–42. Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization.

2 Examples of succesful cristal structure prediction: polymorphs of primidone and progesterone, International journal of pharmaceutics, 177 (1999)231-245

cristalinas en cantidades mayores (Pág. 1915 columna de la izquierda).

También es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo lo divulgado en cualquiera de los documentos D1 o D2, los cuales divulgan el compuesto en forma cristalina, se verían motivada a utilizar métodos como los revelados en D3 para identificar otras posibles formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (Págs. 1915 y 1916). De tal manera, no es posible concluir que la identificación de la nueva forma cristalina envuelva actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya había sido sintetizada con anterioridad, es decir, la identificación de la nueva forma cristalina reclamada y caracterizada mediante la técnica de DRX, espectroscopía de Raman e IR, no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, comoquiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de la forma cristalina Qalfa del compuesto Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona reclamada, con respecto a las formas cristalinas ya conocidas con anterioridad, que permita probar un efecto realmente inesperado asociado una mejora en sus propiedades.

En este orden de ideas, es evidente que se pretende protección para un estado cristalino más de la molécula N-benzoil-estaurosporina, que aunque es nuevo por no encontrar reportados los datos de DRX presentados, se deriva de la naturaleza del estado sólido de la misma, propiedad alrededor de la cual se tiene amplio conocimiento, de acuerdo con la materia técnica que los documentos D1 o D2 y D3 ya enseñaban al momento de la presentación de la solicitud. Sin embargo, la nueva estructura cristalina no resuelve ningún problema técnico, carece de un efecto sorprendente o inesperado y no presenta ninguna ventaja en relación con las formas previamente divulgadas en el estado de la técnica.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo revelados en D3, al compuesto Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona con el fin de determinar la existencia de la otra forma cristalina para el mismo compuesto tal como la reivindicada.

Conclusión:

La reivindicación 2 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las composiciones de las reivindicaciones 6-8 no son inventivas porque el componente que las caracteriza no es inventivo y dichas composiciones ya habían sido anticipadas por el documento D2.

La reivindicación 10 consiste en:

Un método para la preparación del Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino, designado como la forma del cristal

Qalfa, el cual comprende:

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D3
Método para la preparación del Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino, designado como la forma del cristal Qalfa.	Método para la preparación del Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino	Métodos para la obtención y caracterización de polimorfos
Cristalizar el maleato de R-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona a partir de una solución del mismo en etanol desnaturalizado que comprende el 90% de etanol, el 5% de agua y el 5% de isopropanol.	Cristalizar el maleato de R-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona a partir de una solución del mismo en etanol (Pág. 38, ejemplo 10).	Enseña que habiéndose determinado que una molécula puede existir en más de una forma cristalina, se establecen las condiciones para producir cada una de ellas, y de este modo mantener las condiciones de cristalización apropiadas para asegurar una materia prima uniforme y establece que el disolvente y la velocidad de la recristalización pueden hacer que predomine una forma cristalina.

El documento D1 constituye el estado de la técnica más cercano a la invención porque da a conocer un proceso para obtener el compuesto Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona en forma cristalina por medio de una cristalización en etanol (Pág. 38, ejemplo 10).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el procedimiento de D1 consiste en los disolventes y las condiciones utilizadas.

El efecto que logra el incluir esta característica es que permite la obtención de una forma cristalina alternativa del compuesto maleato de R-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el procedimiento conocido en D1 para obtener una forma cristalina alternativa del compuesto maleato de R-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona”.

Por su parte, D3 (Pág. 1916 segunda columna) enseña que habiéndose determinado que

una molécula puede existir en más de una forma cristalina, se establecen las condiciones para producir cada una de ellas, y de este modo mantener las condiciones de cristalización apropiadas para asegurar una materia prima uniforme y establece que el disolvente y la velocidad de la recristalización pueden hacer que predomine una forma cristalina.

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 entre 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 tableteo, e interacción con los componentes de la formulación (Pág. 1913), 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, en donde lo que se hace es establecer las condiciones en que se puede preparar cada una de ellas, para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporarlas en las formas posológicas (Pág. 1915).

La persona del oficio normalmente versada en la materia en vista del estado de la técnica en su totalidad, es decir, en vista de D1 y D3, habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte la aplicación de conocimientos básicos sobre el polimorfismo divulgado en D3 (el cual enseña que un cambio en el disolvente de un método de cristalización/recristalización puede hacer que predomine una u otra forma cristalina), al maleato de R-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (del cual ya se tiene conocimiento que posee la capacidad de cristalizar en diferentes formas cristalinas según D1) y adicionalmente aplicando las técnicas de preparación de diferentes formas cristalinas, tal como lo establece la bibliografía básica del campo técnico ⁽³⁾, por lo que resulta obvio para la persona de nivel medio versada en la materia técnica diseñar un procedimiento de preparación de dichas formas con diferentes solventes, más aún si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y se modifican parámetros adicionales en la reacción como la temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación...etc, con el fin de obtener la forma cristalina reivindicada.

Por lo cual, el procedimiento se considera obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia y en consecuencia, carece de nivel inventivo.

Conclusión:

La reivindicación 10 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

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

8. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2005123684	1	Novedad
D2	WO0075114	1	Novedad
D1	WO2005123684	2-5 Y 10	Nivel Inventivo
D2	WO0075114	2-8	Nivel Inventivo
D3	FARMACIA PRÁCTICA REMINGTON VOL.2. 17ª Edición EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA. (páginas 1907- 1920)	2- 10	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 (60) 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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para dar respuesta y presentarla por escrito.

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.


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 25 SET. 2012

Realizado por: Juanita Catalina Rico 
Revisado por: Consuelo Leguizamón L. 