

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-058653- -00009-0000

Fecha: 2013-02-13 16:41:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 10

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: PI.-F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "POLIMORFOS DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR MGLUR5".-Clase C07D 401/06.-Expediente número 09-058.653.-

Yo, **ALICIA LLOREDA RICAURTE**, mayor, vecina de esta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 39.690.713 de Usaquén, Representante Legal en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Basilea, Suiza, atentamente manifiesto a usted que interpongo **RECURSO DE REPOSICIÓN** contra la Resolución Número **78873**, dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 20 de Diciembre de 2012, en cuanto hace a la negación del privilegio de patente de invención para la solicitud en referencia, por una supuesta falta de **Nivel Inventivo** de dicha solicitud.

I. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Me permito manifestar ante ese Despacho que mi mencionado Recurso de Reposición encuentra fundamento en que el contenido de la Resolución Número **78873** evidencia que durante el examen técnico realizado a la solicitud denegada de ninguna manera se consideró el alcance e importancia de los compuestos que son objeto de la invención allí reclamada en su verdadera dimensión.

Es así que, a pesar de los argumentos proporcionados por el solicitante en mi memorial de Octubre 3 de 2012 (en respuesta al Oficio No. **12053**), en la Resolución impugnada ese Despacho mantiene las objeciones frente al Nivel Inventivo de la invención, afirmando categóricamente que la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de D1 y D2 podría obtener de forma evidente la sal que es objeto de la presente invención, concluyendo lo siguiente:

"En ausencia de un efecto inesperado mostrado por las formas cristalinas reivindicadas de 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina en relación con las formas cristalinas del arte anterior, la solución al problema técnico es obvia a la luz de los documentos D1 y D2."

En vista de lo anterior, a continuación me permito brindar argumentos técnicos que no sólo demostrarán a ese Despacho que la presente invención sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo exigido por el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, sino que además establecerán que el análisis realizado es incorrecto, toda vez que se interpreta de manera errónea tanto la invención como el arte previo; constituyéndose por lo tanto la negación de la solicitud en una clara violación al mencionado Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

1. Principales características de la invención denegada

Ahora bien, con el fin de contextualizar los motivos por los cuales ese Despacho realiza una incorrecta valoración y evaluación del arte previo, me permito señalar a continuación las principales características y ventajas técnicas de la materia revelada en la solicitud de patente negada.

La invención se relaciona con la sal de monosulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina y la forma cristalina A de dicha sal las cuales son de gran utilidad en la formulación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor mGluR5, como trastornos neurológicos tales como la ansiedad y el dolor crónico y agudo, la incontinencia urinaria, la obesidad, entre otros.

Si bien la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina era conocida en el estado del arte, existía la necesidad latente de un derivado de este compuesto que mantuviera la actividad biológica, pero que fuera más adecuado para la formulación, especialmente en formas de dosificación para administración oral.

Es en este sentido que la presente invención proporciona una solución novedosa al revelar la sal de monosulfato de dicha 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina y su forma cristalina A, las cuales de manera sorprendente posee una mayor solubilidad en agua y una mejor humectación, adicionalmente presentando de forma inesperada una solubilidad superior a la de la base libre tanto en fluido gástrico simulado, como en fluidos intestinales (tanto en estado de ayuno como alimentado), lo que hace que dichas sal y forma cristalina sean adecuadas para la formulación de formas de dosificación para administración

oral brindando una mayor resorción del principio activo y con ello una biodisponibilidad mejorada.

En conexión con lo anterior me permito resaltar que estas propiedades ventajosas de la sal de monosulfato y la forma cristalina de la invención no son de ninguna manera evidentes a la luz del estado del arte, tal como se establecerá a continuación.

2. Consideraciones técnicas frente a las enseñanzas del arte previo.

Habiendo ya contextualizado el objeto y el impacto que tiene la solicitud denegada, me permito reiterar que la composición que es objeto de dicha solicitud es a todas luces inventiva con respecto a las enseñanzas del arte previo citado en la Resolución Número **78873**, esto es, los documentos **WO2004/108701 (D1)** y **WO2005/118568 (D2)**.

Con el fin de demostrar este hecho, a continuación me permito exponer las principales razones que harían que la persona versada en la materia no pudiera de ninguna forma obtener la materia reclamada en la solicitud denegada partiendo de los citados documentos D1 y D2 evidenciando así la incorrecta interpretación que realiza ese Despacho del arte previo, interpretación que lo lleva a concluir de forma errónea con respecto a la patentabilidad de la solicitud.

2.1. A pesar del hecho que D1 y D2 revelan la base libre de 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina, dichos documentos no sugieren de ninguna manera la sal de monosulfato ni su forma cristalina A, que son objeto de la presente solicitud.

En primer lugar me permito señalar que los documentos D1 y D2 se refieren de manera general a derivados de piridin-imidazol de la fórmula general (I) ejemplificando un gran número de compuestos, entre los cuales se encuentra la base libre de 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

Así mismo, D1 y D2 indican de forma general a la posibilidad de formar sales de los compuestos allí revelados, brindando una lista de ácidos que podrían ser adecuados para obtener dichas sales, referenciando respectivamente 14 y 31 posibilidades (página 16, 2do párrafo D1; página 18, líneas 12 a 22, D2).

Sin embargo a lo largo de las enseñanzas de ninguno de los documentos **D1 y D2 se revela de manera particular una sal de alguno de los compuestos allí revelados, ni mucho menos se sugiere que alguna sal específica podría ser especialmente ventajosa con respecto a las demás.**

En vista de lo anterior, **resulta evidente que la persona versada en la materia no encontraría dentro de las enseñanzas de D1 y D2 ninguna motivación que lo llevara a escoger entre todas las posibles sales consideradas en estos documentos una sal de monosulfato, buscando una molécula con propiedades mejoradas para la formulación del principio activo en una forma de dosificación farmacéutica de administración oral.**

Así mismo, y contrario a lo afirmado por la Resolución impugnada, si bien D1 dentro del protocolo de síntesis indica la formación de cristales del compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina, este corresponde a la base libre, y de ninguna manera la persona versada en la materia podría tener certeza de que las sales obtenidas por la derivatización de dicha base libre también serán cristalinas, y podrán cristalizarse en un hábito particular.

En conexión con este hecho la Resolución Número **78873** señala que:
"La persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada con la tarea de proveer nuevas formas cristalinas del compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina con la actividad deseada puede darse cuenta que, a partir de los documentos D1 y D2 dicho compuesto puede estar en formas cristalinas y es sabido que estas formas tienen un patrón específico de difracción de rayos X y que los compuestos conservan su actividad farmacológica." (Página 5, Resolución impugnada).

Sobre este particular me permito resaltar que en esta afirmación ese Despacho parece no identificar el objeto de la invención, esto es una sal de monosulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina, y la forma cristalina A de dicha sal, y no como asegura erróneamente que el problema solucionado es obtener nuevas formas cristalinas de la base libre.

Sumado a lo anterior, ese Despacho equipara el hecho de que el compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina pueda cristalizarse con que este indefectiblemente existirá en más de una forma cristalina, lo cual de ninguna manera es evidente a partir de los documentos D1 y D2.

En este sentido me permito resaltar que para la persona versada en la materia resultaría evidente que aun si un compuesto es cristalino este hecho no certifica que será termodinámicamente posible obtener otro tipo de hábito cristalino para este mismo compuesto:

"Muchos materiales muy comunes, como la sacarosa y el naftaleno, los cuales ciertamente han sido cristalizados innumerables veces, no han sido reportados como polimórficos. La **posibilidad** de polimorfismo puede existir para cualquier compuesto particular, **pero las condiciones requeridas para preparar los polimorfos hasta ahora desconocidos de ninguna manera son obvias. Hasta ahora no existen métodos sistemáticos exhaustivos para determinar de manera factible estas condiciones.** Además, somos casi totalmente ignorantes con respecto a las propiedades a ser esperadas por cualquier polimorfo nuevo que pueda ser obtenido.

Con el crecimiento de la conciencia entre los químicos del fenómeno de polimorfismo su existencia real en un sistema particular puede no ser una gran sorpresa como una o dos generaciones atrás. La existencia predicha de cualquier estructura polimórfica particular de un solo compuesto, los métodos y condiciones requeridos para obtenerlo, y las propiedades que estos exhiban **son todavía problemas que retarán a los investigadores por muchos años².**

²Aunque tal vez anecdótico, lo siguiente parece ser una buena medida del estado de nuestro conocimiento con respecto a la "difusión" del polimorfismo. Al asignar un proyecto de investigación a un estudiante graduado, un investigador consejero asume un cierto riesgo de que el proyecto no sea exitoso. Uno puede imaginar como un proyecto perfectamente razonable preparar y caracterizar las formas polimórficas de un solo compuesto de interés, el cual, por supuesto, es la manifestación práctica de todas las cuatro citaciones en el comienzo de esta sección. Resultados inesperados pueden constituir la base de una tesis doctoral, pero la ausencia de resultados, que es la inhabilidad de obtener algún polimorfo, constituiría un fracaso total de un proyecto. **Este autor no ha encontrado un investigador consejero quien estaría preparado para tomar la responsabilidad de asignar tal proyecto de investigación a un estudiante de doctorado.** De este modo, a pesar de la hipérbole de la aseveración de McCrone y la notoriedad que esta ha recibido y la creciente importancia del polimorfismo en el mercado, **no hay suficiente confianza en su veracidad para arriesgar la carrera de un estudiante en un único compuesto particular**".¹ (Resaltado fuera de texto).

Consecuentemente, el hecho que D1 y D2 muestren que es posible cristalizar el compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina en su forma de base libre no implica ni que esta pueda tener otras formas cristalinas termodinámicamente estables, y mucho menos que su sal de monosulfato sea cristalina.

¹ Bernstein, Joel "Polymorphism in Molecular Crystals" Department of Chemistry of Ben-Gurion University of the Negev, Clarendon Press, Oxford, 2002, páginas 9 y 10.

Así mismo, ese Despacho sugiere que el simple hecho de obtener el patrón de difracción de rayos X de un sólido no lo hace inventivo, dado que esta es una caracterización comúnmente realizada a este tipo de sustancias.

En este sentido me permito resaltar que el solicitante se refiere a dicho patrón de rayos X porque resulta la única forma de describir completamente la invención, pero de ninguna manera está soportando el nivel inventivo en esta caracterización, sino en el hecho que los documentos del arte previo no sugieren que la sal de monosulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina tenga propiedades de solubilidad mejoradas y mucho menos que esta se encuentre en una forma cristalina particular caracterizada por un cierto patrón de difracción de rayos X.

En vista de lo anterior, resulta innegable que las enseñanzas de D1 y D2 de ninguna manera sugieren una ventaja en seleccionar entre el gran número de posibles sales una sal de monosulfato del compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina, y mucho menos dichos documentos sugieren que dicho compuesto sería cristalino con un hábito particular, por lo que la invención no puede de ninguna manera ser considerada evidente a partir de las revelaciones del arte previo.

2.2. No es posible predecir el efecto que tendrá la formación de una sal en la actividad biológica de un compuesto.

Adicionalmente, me permito resaltar que, en contraposición a lo afirmado por ese Despacho, para la persona versada en la materia sería claro que si bien es comúnmente empleada la estrategia de obtener sales de compuestos farmacéuticamente activos buscando una mayor facilidad de formulación, nada dentro de las enseñanzas del arte previo permite tener certeza absoluta de cuál sal será la más adecuada para dicha formulación.

Es así como el mismo documento *Remington Farmacia, Editorial Médica Panamericana, 19 Edición, Volumen 2, 1998*, señalado por ese Despacho dentro de la Resolución impugnada, y que se constituye en una recopilación del conocimiento básico dentro del campo farmacéutico, se refiere al gran número de posibles sales de un compuesto farmacéuticamente activo y la imposibilidad de tener certeza de antemano de las propiedades de dichas sales:

""La cantidad de formas salinas disponibles para el químico es amplia. El cuadro 83-2 enumera los cationes y aniones presentes en las sales de productos farmacéuticos aprobados por la FDA y disponibles en el mercado. Los clorhidratos monopróticos representaron la elección más frecuente en los radicales formadores de:

sales aniónicas disponibles, mientras que el catión predominante fue el sodio."
(Página 2233, segunda columna, primer párrafo)

"Lamentablemente, no se cuenta con un método confiable para predecir la influencia de una especie de sal particular sobre el comportamiento del compuesto original en las formas farmacéuticas." (Página 2233, 1ra Columna, D3)

Consecuentemente, es un hecho conocido dentro del campo técnico de la invención, que si bien las sales poseen propiedades distintas a los compuestos originales y muchas de estas propiedades son más adecuadas para cierto tipo de formulaciones del principio activo, no es posible de ninguna manera prever cuál sal de un compuesto particular tendrá las propiedades requeridas para la aplicación específica deseada.

Por lo tanto, al no poder predecir las propiedades de una sal particular de un compuesto, de ninguna manera los documentos citados, D1 y D2, ni los conocimientos básicos del técnico medio en la materia pueden conducir de forma evidente a la presente solicitud, máxime cuando ninguno de dichos documentos D1 y D2 ejemplifica una sal de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

2.3. La escogencia de las condiciones particulares para obtener un polimorfo es inventiva.

De manera similar, me permito reiterar que obtener una forma cristalina particular, diferenciable y estable no es de ninguna manera evidente, toda vez que sólo las condiciones correctas podrán producir la forma cristalina deseada.

Para soportar este hecho me permito referirme al documento: Mino R. Caira, "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", Topics in Current Chemistry, Vol. 198, 163-208, 1998, el cual discute sobre la naturaleza del proceso de cristalización y su importancia en diferentes campos de la técnica. Dicho documento resalta que:

"Cuando un compuesto puede ser aislado en diferentes modificaciones polimórficas, cada una con el potencial de poseer propiedades únicas (solubilidad, densidad, punto de fusión, entalpía de fusión, reactividad química, conductividad eléctrica, para nombrar algunas), el químico, químico farmacéutico o ingeniero químico está presente con un grado de flexibilidad de escogencia para una aplicación particular. Balanceadas contra esta flexibilidad, sin embargo, hay considerables dificultades prácticas que pueden surgir, tanto en asegurar una preparación reproducible de un polimorfo específico, como durante el tiempo de vida de su aplicación, prevenir la transformación espontánea a una forma indeseable. Dado que

las diferencias de energía libre entre formas polimórficas de una sustancia dada son generalmente alrededor de unos pocos kJ mol⁻¹ y el proceso de cristalización se ve afectado por muchos parámetros físicos (por ejemplo la naturaleza del solvente, las velocidades de enfriamiento y agitación, temperatura, presión, presencia de impurezas), variaciones menores en las condiciones preparativas pueden inclinar el balance en favor de la cristalización de un polimorfo el cual no es necesariamente el termodinámicamente estable. Este elemento de impredecibilidad en el resultado del proceso de cristalización tiene serias implicaciones para el diseño de sólidos en ingeniería de cristales, donde la especificidad requerida de organización molecular en el estado cristalino es crucial.” (Página 164, resaltado fuera de texto).

Este documento igualmente indica que:

“Un ejemplo importante es el comportamiento inconsistente de sustancias de medicamento bajo disolución, el cual puede tener una influencia directa en la biodisponibilidad. Esto surge porque diferentes formas polimórficas de un mismo medicamento pueden tener solubilidades que difieren en un orden de magnitud. La producción involuntaria del polimorfo “equivocado” en la etapa de cristalización que sigue a la síntesis o en cualquiera de las etapas intermediarias del procesamiento puede por lo tanto resultar en formas de dosificación farmacéutica la cuales son o inefectivas o tóxicas. Las transformaciones polimórficas espontáneas mediadas por solventes son comunes y preparaciones líquidas de medicamentos metaestables frecuentemente pierden su efectividad debido a la precipitación de polimorfos o pseudo polimorfos menos solubles, termodinámicamente más estables.” (Página 165, resaltado fuera de texto).

Consecuentemente me permito resaltar que a la luz de estos hechos resulta innegable que obtener, identificar y caracterizar el polimorfo A de la sal de monosulfato de la invención, no puede ser de ninguna manera considerado como evidente frente a las enseñanzas de D1 y D2, máxime cuando dichos documentos ni siquiera indican la manera adecuada de obtener esta sal particular.

2.4. De forma sorprendente la sal de monosulfato y la forma cristalina A de dicha sal que son objeto de la presente invención poseen propiedades ventajosas que no serían predecibles a partir del estado del arte.

De otra parte, me permito manifestar que el solicitante ha encontrado de manera sorprendente que la sal de mono-sulfato que es objeto de la invención denegada, tiene un perfil farmacéutico mejorado, especialmente en el caso de la administración oral de la molécula. Esto implica que el compuesto puede ser formulado en altas concentraciones en una composición y las formulaciones así

obtenidas tienen una mejor absorción de la sustancia y por lo tanto, una biodisponibilidad mejorada.

Como prueba de lo anterior, me permito dirigir la atención a ese Despacho a los siguientes resultados comparativos encontrados por el solicitante con respecto a la sal de mono-sulfato y la base libre de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina:

		Base libre	Mono-sulfato Forma A
Solubilidad [mg/ml]	Agua	0,0008	8,9
	SGF* (pH 1,2)	1,67	11,0
	FaSSIF** (pH 6,5)	0,012	7,1
	FeSSIF*** (pH 5,5)	0,135	3,6
Humectabilidad		Muy pobre	Moderada (sin agitar); Buena (agitado)

*SGF= Fluido gástrico simulado,

** FaSSIF = Fluido intestinal en estado de ayuno

*** FeSSIF= Fluido intestinal en estado alimentado

De esta forma, la tabla anterior muestra cómo de manera sorprendente la forma cristalina A del mono-sulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina de la solicitud denegada no solo es 10 000 veces más soluble en agua que la correspondiente base libre revelada en D1 y D2, sino que también posee una solubilidad mejorada en pH muy ácido como el que presente el fluido gástrico, o ligeramente ácido como el del intestino, siendo por lo menos 25 veces más soluble en estas condiciones que la mencionada base libre.

Con respecto a estos resultados, me permito resaltar que los mismos son una prueba de la mejor absorción que tiene la forma A de la sal de mono-sulfato que es reclamada por la solicitud denegada, dado su mayor solubilidad en el medio simulado del tracto gastrointestinal, lo cual conlleva a una mejor biodisponibilidad que sin lugar a dudas es una ventaja técnica con respecto a la base libre de 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

Así mismo, **dicha sal de mono-sulfato de la presente invención posee una mayor humectabilidad que la mencionada base libre de D1 y D2, lo que implica ventajas al momento del procesamiento del compuesto en una forma de dosificación farmacéutica.**

En conexión con lo anterior, me permito resaltar que este comportamiento mejorado de la sal de mono-sulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina no podría ser de ninguna manera predicho por la persona versada en la materia partiendo de las enseñanzas de D1 y D2 dado que dichos documentos ni si quiera revelan de manera particular una sal de 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina y mucho menos sugieren entre todas las posibles sales de adición de ácido cuál podría presentar mejores propiedades en cuanto a absorción y procesabilidad.

3. Requisitos exigidos por el Artículo 18, la evaluación del Nivel Inventivo de una Solicitud de patente.

Dentro del contexto de los argumentos discutidos anteriormente, me permito señalar que el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000 exige de forma manifiesta que la invención no debe resultar obvia ni se debe poder derivar de forma evidente de lo existente en el arte previo, y por lo tanto es en este sentido que el examinador debe encaminar su análisis para sopesar si una solicitud es o no merecedora del beneficio de patente.

Así mismo, me permito llamar la atención a ese Despacho a que el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina se ha pronunciado con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente²:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por Nivel Inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

² Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de Nivel Inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

Con respecto a este señalamiento me permito resaltar que resulta indiscutible que para la legislación Andina, para que exista afectación del requisito de Nivel Inventivo de una solicitud de patente, es necesario que la invención allí revelada sea derivable de forma clara y directa del arte previo, y que las enseñanzas de este arte previo sin lugar a dudas conduzcan a dicha invención.

Consecuentemente, para el caso que nos compete dado que a partir de las enseñanzas del arte previo no "salta a la vista de manera clara y directa" una sal de monosulfato del compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina, y mucho menos a partir de las enseñanzas de dicho estado del arte se tiene "certeza clara y manifiesta" de que dicha sal sería cristalina, tendría una forma termodinámicamente estable, A, y brindaría ventajas de solubilidad y procesabilidad con respecto a la base libre, es evidente que el arte previo no puede afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

II. CONCLUSIONES

Con base en los argumentos técnicos mostrados previamente, me permito manifestar ante ese Despacho que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del arte previo citado en la Resolución Número **78873** aquí impugnada, cumpliendo así a cabalidad las disposiciones establecidas en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000, y por lo tanto demostrando ser merecedora del privilegio de patente requerido.

En efecto, dichos argumentos establecieron que la solicitud denegada no podría ser obtenida de manera evidente a partir de las enseñanzas de D1 y D2 máxime cuando las revelaciones de dichos documentos no conducen a que la persona versada en la materia suponga sin lugar a dudas que una sal de monosulfato del compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina tendría una alta actividad biológica presentando propiedades mejoradas de solubilidad y procesabilidad.

En este sentido, se ha demostrado a lo largo del presente memorial que los documentos D1 y D2 revelan la base libre 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina, pero de ninguna manera se refieren a una sal de este compuesto o sugieren una posible ventaja en obtener en particular alguna sal del gran número derivados posibles.

Así mismo, se demostró que no es posible predecir el efecto que tendrá la formación de una sal en las propiedades de un compuesto y mucho menos es posible tener certeza con respecto a si esa sal constituirá o no una forma cristalina termodinámicamente estable.

Como consecuencia de lo anterior, dado que la solicitud denegada sí se ajusta completamente a los requerimientos establecidos por la Decisión Andina 486, al negar el privilegio de patente ese Despacho claramente contraviene los Artículos 14 y 18 de dicha Decisión.

III. SOLICITUD

En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y revocar la Resolución Número **78873** impugnada para conceder el privilegio de patente solicitado.

IV. PODER

En este punto me permito mencionar ante ese Despacho que el documento que acredita mi calidad de Representante Legal en Bogotá para asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad peticionaria fue presentado junto con la Solicitud de patente el 5 de Junio de 2009.

V. ANEXOS

Anexo me permito presentar copia de la portada y de las páginas 164 y 165 del documento: Mino R. Caira, "*Crystalline Polymorphism of Organic Compounds*", Topics in Current Chemistry, Vol. 198, 163 – 208, 1998, referenciado dentro del presente memorial.

VI. DOMICILIO

Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º, Bogotá D.C.

Del Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Dirección para Notificaciones: **notificacionespatentes@lloredacamacho.co**

Crystalline Polymorphism of Organic Compounds

Mino R. Caira

Department of Chemistry, University of Cape Town, Rondebosch 7700, South Africa.
E-mail: xraymino@psipsy.uct.ac.za

Crystal polymorphism is encountered in all areas of research involving solid substances. Its occurrence introduces complications during manufacturing processes and adds another dimension to the complexity of designing materials with specific properties. Research on polymorphism is fraught with unique difficulties due to the subtlety of polymorphic transformations and the inadvertent formation of pseudopolymorphs. In this report, a summary of thermodynamic, kinetic and structural considerations of polymorphism is presented. A wide variety of techniques appropriate to the study of organic crystalline polymorphism and pseudopolymorphism is then surveyed, ranging from simple crystal density measurement to observation of polymorphic transformations using variable-temperature synchrotron X-ray diffraction methods. Application of newer methodology described in this report is yielding fresh insights into the nature of the crystallization process, holding promise for a deeper understanding of the phenomenon of polymorphism and its practical control.

Keywords: Crystal polymorphism, Pseudopolymorphism, Crystallization.

1	Introduction	164
2	Crystal Polymorphism – Theoretical Principles and Practical Implications	165
2.1	Background – The Role of Polymorphism in the Production of Materials	165
2.2	Crystallization and Polymorphic Transformations – Thermodynamic and Kinetic Considerations	166
2.3	Polymorphism – Structural Considerations	171
3	Methodology for the Study of Crystal Polymorphism	177
3.1	Review of Preparative Methods	177
3.2	Review of Investigative Methods	180
3.3	Polymorphic Systems and Polymorphic Changes – Case Studies	198
4	Towards Control of Polymorphism	199
4.1	The Need for Polymorphic Control	199
4.2	Current Strategies and Prognosis for Crystal Engineering	200
5	References	204

1 Introduction

The protean nature of a chemical substance, reflected in its ability to crystallize in different structural arrangements (polymorphs), has since its discovery [1] been a source of both fascination and frustration for chemists. At a given temperature and pressure, only one polymorphic form of a substance is thermodynamically stable, all other forms being metastable. Since the rate of transformation of metastable polymorphs to the stable one may be slow, it is quite common to encounter several polymorphs of a single compound under normal laboratory conditions. Organic compounds tend to form different polymorphs owing to weak, non-directional intermolecular interactions which exist in the solid state. When a compound can be isolated in different polymorphic modifications, each with the potential of possessing unique properties (solubility, density, melting point, enthalpy of fusion, chemical reactivity, electrical conductivity, to name a few), the chemist, pharmaceutical chemist, or chemical engineer is presented with a degree of flexibility of choice for a particular application. Balanced against this flexibility, however, are the considerable practical difficulties that can arise, both in ensuring reproducible preparation of a specific polymorph and, during the lifetime of its application, preventing its spontaneous transformation to an undesirable form. Since free energy differences between polymorphic forms of a given substance are generally around a few kJ mol^{-1} [2] and the process of crystallization is affected by many physical parameters (e.g. nature of the solvent, cooling and stirring rates, temperature, pressure, presence of impurities), minor variations in preparative conditions can tip the balance in favour of crystallization of a polymorph which is not necessarily the thermodynamically stable one. This element of unpredictability in the outcome of the crystallization process has serious implications for solids design in crystal engineering [3], where the required specificity of molecular organization in the crystalline state is crucial.

Various aspects of organic crystalline polymorphism and its occurrence in the fine chemicals, pharmaceuticals and other industries have been the subjects of several recent reviews. With varying degrees of overlap, these reviews can be roughly grouped into the following, according to their focus: thermodynamic and kinetic aspects [4–7], structural aspects [2, 3, 8–17], methodology [18–27], the crystallization process [28–34] and polymorphic control [35, 36]. The reader is referred to the above for a comprehensive view of what is a rather pervasive phenomenon in chemistry and whose pursuit is currently enjoying an upsurge of interest from solid-state researchers [5].

This report describes some recent developments in the understanding of the thermodynamic, kinetic and structural aspects of organic crystal polymorphism with an emphasis on the application of newer methodology used for its study, since this is one of the areas in which significant progress has been made in recent years. Numerous examples of polymorphic systems are described to illustrate the applications of both older and newer techniques for their investigation. These include studies of pseudopolymorphism manifested by hydrates and solvates of the parent organic molecule. Finally, the crucial question of

control in polymorphism is briefly addressed with a view to illustrating current strategies and their implications for the design of solids.

2 Crystal Polymorphism – Theoretical Principles and Practical Implications

2.1

Background – The Role of Polymorphism in the Production of Materials

Many of the inconsistencies encountered in product performance in the chemical, chemical engineering, pharmaceutical, food and related industries can be attributed to polymorphism. An important example is inconsistent behaviour of drug substances upon dissolution which may have a direct influence on bioavailability. This arises because different polymorphic forms of the same drug may have solubilities which differ by an order of magnitude [24]. Inadvertent production of the 'wrong' polymorph at the crystallization stage following synthesis or at any of the intermediate processing stages can therefore result in pharmaceutical dosage forms which are either ineffective or toxic [37, 38]. Spontaneous polymorphic transformations mediated by solvents is common [4] and liquid preparations of metastable drugs frequently lose their effectiveness due to precipitation of less soluble, thermodynamically more stable polymorphs or pseudopolymorphs. A case in point is the antiprotozoal agent metronidazole benzoate which, when stored as an aqueous suspension below 38°C is metastable, leading to precipitation and growth of the insoluble monohydrate [39, 40].

Dunitz and Bernstein [5] have recently documented several cases of "vanishing" polymorphs. These are usually metastable forms which, despite their thermodynamic instability, may have crystallized preferentially due to more rapid nucleation. Such metastable forms may persist and be used for many years before being "displaced", when a thermodynamically more stable form is prepared. Attempts to regenerate the original polymorph are frequently met with failure. Specific compounds with such a history include e.g. 1,2,3,5-tetra-O-acetyl- β -D-ribofuranose, benzocaine picrate and xylitol. This disturbing phenomenon extends to pseudopolymorphs. A previously known monohydrate of the antibiotic ampicillin has not been obtained since the appearance of the trihydrate [24]. A possible explanation for this behaviour is that after minute particles of the stable polymorph enter the environment, they eventually become widely disseminated ("planetary seeding" [5]) and serve as nuclei promoting crystallization of their own kind exclusively.

Manufacturing processes including crystallization scale-up, drying, heating, compression and milling can induce polymorphic transformations [24] and it follows that careful quality control is necessary at all stages to monitor undesirable changes. Systematic investigation of a compound to determine whether it is prone to polymorphism, as well as the nature of the polymorphism (enantiotropic or monotropic) [23], is routine practice in pharmaceutical pre-formulation studies. Identification of the different polymorphic forms of a drug substance, determination of their chemical and physical properties, thermodynamic