

# PATENTABILIDAD DE LOS COMPUESTOS POLIMÓRFICOS

---

LUIS LERMA♦

UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA

## Resumen

*El presente artículo tiene por objetivo brindar una revisión sobre los principales aspectos relacionados a la patentabilidad de los compuestos polimórficos de moléculas que ya se encuentran en el estado del arte. En ese sentido, se revisan los informes técnicos y resoluciones emitidos por la autoridad peruana de patentes, las publicaciones científicas y tecnológicas en el campo de la obtención y predicción de la estructura de polimorfos, y la legislación andina que regula el otorgamiento de patentes. Asimismo, se analizan y comentan los argumentos más relevantes que han servido de base para la denegatoria de tales solicitudes de patente con base en los conocimientos técnicos contemporáneos que se han generado en el campo de la ciencia de los polimorfos y los cristales. Los resultados obtenidos muestran que la denegatoria de las solicitudes se basa en el argumento principal de que los polimorfos pueden ser predichos usando metodologías específicas; sin embargo, encontramos que tales metodologías sólo son aplicables sobre moléculas pequeñas y simples, las cuales son constitutivamente diferentes de las que usualmente son reivindicadas por la industria farmacéutica.*

## I. Los polimorfos y la industria farmacéutica

El proceso de invención y desarrollo de nuevos fármacos no sólo involucra la identificación y síntesis de nuevas moléculas capaces de aliviar enfermedades específicas, sino que en el caso de los compuestos que presentan más de una forma física alternativa (polimorfos) también comprende una segunda etapa orientada a la búsqueda de la forma que ostente las propiedades más adecuadas para su empleo seguro y eficaz. De tal manera, lo que se busca es obtener eventualmente una

---

♦ Licenciado en Biología, maestrando en Bioquímica, investigador asociado del Área de Neurociencias de la Facultad de Medicina Alberto Hurtado-Universidad Peruana Cayetano Heredia. E-mail:lerma0011@hotmail.com

forma optimizada que puede ser: o más estable, o de disolución más rápida, o de almacenamiento más prolongado, etc., a fin de maximizar la utilidad y el potencial terapéutico de la nueva molécula<sup>1</sup>.

En la naturaleza, los compuestos químicos se pueden encontrar en tres estados físicos fundamentales: sólido, líquido y gaseoso; en el primero se hallan la mayoría de los medicamentos producidos y comercializados en la industria farmacéutica. El estado sólido se caracteriza por la existencia de fuertes enlaces entre las moléculas del compuesto, generando en éstas posiciones relativamente fijas que le otorgan al cuerpo sólido la consistencia y la cohesión características<sup>2</sup>. Durante el establecimiento de tales uniones las moléculas pueden adoptar dos configuraciones alternativas: (i) una denominada cristalina, en la que todas las moléculas se posicionan de manera idéntica, orientando sus componentes de la misma manera, formando así una red de enlaces en donde todos los elementos son iguales tanto en identidad química como en posición y orientación; y (ii) otra denominada amorfa, en donde las moléculas si bien son totalmente iguales, químicamente se unen exhibiendo orientaciones diferentes y aleatorias de tal forma que cada elemento de la red de uniones no es exactamente igual. Por lo tanto, un mismo cuerpo sólido a pesar de estar constituido por el mismo tipo de moléculas puede tener muchas formas alternativas (polimórfico), dependiendo de cómo se enlacen sus moléculas componentes unas a otras; si éstas lo hacen de forma desordenada y aleatoria, el compuesto se denomina amorfo, y si todas ellas se acomodan exactamente igual, ordenadas y paralelas, se llama cristal (nótese que un compuesto puede existir en formas distintas).

A pesar de estar compuestos por las mismas moléculas, los polimorfos usualmente presentan propiedades físicas y químicas distintas (por ejemplo, el suave grafito de lápiz y el resistente diamante), de tal manera que eventualmente una de estas formas puede ser más útil a los fines comerciales o terapéuticos para los que fue inventado. Por lo tanto, es evidente que durante el desarrollo de nuevos fármacos exista un profundo interés en la identificación de nuevas formas polimórficas que ostenten las propiedades más convenientes<sup>3</sup>. El fenómeno de polimorfismo ya ha sido observado hace al menos 100 años y desde entonces la industria farmacéutica ha preferido las formas cristalinas antes que las amorfas<sup>4</sup>, debido principalmente a que los cristales tienen propiedades farmacológicas constantes porque poseen una estructura homogénea; mientras que los amorfos tienen propiedades variables dependiendo de la aleatoriedad con que se formen los compuestos sólidos para la administración.

---

<sup>1</sup> Reutzel-Edens (2006).

<sup>2</sup> Hilden and Morris (2004) y Kofler and Kofler (1954).

<sup>3</sup> Fiese (2003).

<sup>4</sup> Lewis (2000) y Ostwald (1987).

De esta forma, moléculas tales como el ritonavir (potente agente contra el VIH) fueron primero sintetizadas bajo la forma amorfa y luego, a medida que las investigaciones fueron profundizándose, se pudo crear una segunda generación de tipo cristalino que fue ingresada en el mercado con el nombre de Norvir®, la cual debido a problemas en sus propiedades físicas (baja capacidad de disolverse en agua) fue retirada del mercado y reemplazada por una tercera generación cristalina con propiedades de solvatación mejoradas<sup>5</sup>. Por lo tanto, se observa que en el desarrollo de los compuestos farmacéuticos suele haber una transición desde los compuestos amorfos (iniciales) hacia los compuestos cristalinos (finales). Esta preferencia por las formas cristalinas es tan marcada que se considera que los pocos compuestos amorfos de los que se dispone comercialmente son de esa cualidad (amorfos) por cuanto aún no ha sido posible transformar en cristales adecuados o porque en todo caso representan esfuerzos deliberados para evitar la forma cristalina, ya que ésta puede ser no adecuada para su administración debido a su baja solubilidad, su forma, o por la presencia de alguna desventaja intrínseca a su estructura<sup>6</sup>.

Esta búsqueda activa de formas cristalinas ha devenido en el desarrollo de múltiples métodos para la producción de cristales tanto a partir de sólidos amorfos (proceso denominado cristalización) como a partir de otros cristales (denominado recristalización). Sin embargo, en la actualidad tales métodos son fundamentalmente artesanales y empíricos, ya que aún en nuestros días no se conocen totalmente las leyes fisicoquímicas que determinan los procesos por los cuales se da la cristalización de moléculas. Si bien existen algunas estrategias que tratan de explicar y predecir este fenómeno, se considera que aún son poco confiables y sólo restringen su éxito a un limitado número de moléculas pequeñas carentes de complejidad estructural<sup>7</sup>. Inclusive el entendimiento del fenómeno del polimorfismo es aún tan lejano que muchas veces sólo somos capaces de predecir la existencia de varias formas alternativas, pero no sus características fisicoquímicas. Es decir, podemos llegar a conocer que un compuesto tiene polimorfos pero no saber exactamente cuáles son, ni mucho menos determinar sus propiedades farmacológicas o los procesos mediante los cuales se pueden obtener. De acuerdo con numerosos ejemplos publicados, nuestra incapacidad de entender a cabalidad el fenómeno del polimorfismo ha afectado muchos proyectos de investigación farmacéutica, tanto en las etapas iniciales de investigación<sup>8</sup> como en las fases finales de comercialización<sup>9</sup>.

---

<sup>5</sup> Bauer et. al. (2001).

<sup>6</sup> Peterson et. al. (2006).

<sup>7</sup> Lommerse et. al. (2000).

<sup>8</sup> Lewis (2000).

<sup>9</sup> Ostwald (1987).

Debido a la férrea competencia que existe en la industria farmacéutica en cuanto a la creación de nuevos fármacos, se entiende que sea una práctica usual de las compañías el solicitar primero la patente para la forma molecular simple útil encontrada, y recién en una fase posterior solicitar una segunda patente sobre alguna o múltiples formas cristalinas mejoradas que haya desarrollado. Si la empresa descubridora esperase en reclamar la patente el tiempo que le lleve el desarrollo de las formas cristalinas, seguramente se vería anticipada por algún competidor, perdiendo de esta forma todo derecho de prioridad como inventora no sólo del cristal sino incluso del mismo compuesto primario. Es decir, cuando se solicita protección para un polimorfo es usual que en el estado de la técnica ya se halle descrita la molécula a partir de la cual se estructuró tal polimorfo o incluso alguna otra forma anterior con alguna propiedad que se requiera mejorar<sup>10</sup>.

Así, en nuestro país vienen presentándose numerosas solicitudes de patente para nuevas formas cristalinas y/o polimórficas de moléculas que ya se encontraban comprendidas dentro del estado del arte como: “bromuro de tiotropio cristalino”<sup>11</sup>, “polimorfo cristalino de un derivado del ácido aminoetilfenoxiacético”<sup>12</sup>, “modificaciones estables de maleato de hidrógeno de tegaserod”<sup>13</sup>, “formas cristalinas de azitromicina”<sup>14</sup>, etc., y que vienen siendo denegadas, por la autoridad competente, aduciendo incumplimiento, algunas veces, del requisito de “novedad”<sup>15</sup>, pero principalmente de “nivel inventivo”<sup>16</sup>.

---

<sup>10</sup> Lewis (2000).

<sup>11</sup> Expediente 001000-2001/OIN.

<sup>12</sup> Expediente 000030-2000/OIN.

<sup>13</sup> Expediente 000706-2004/OIN.

<sup>14</sup> Expediente 000431-2002/OIN.

<sup>15</sup> Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, Régimen Común sobre Propiedad Industrial.

**Artículo 16.** Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40.

<sup>16</sup> Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, Régimen Común sobre Propiedad Industrial.

**Artículo 18.** Se considerará que una invención tiene nivel inventivo si para una persona del

## II. Solicitudes de patente de polimorfos

Las solicitudes de patente que versan sobre nuevas formas polimórficas (generalmente cristalinas) de compuestos que ya pertenecen al estado de la técnica usualmente contemplan pliegos reivindicatorios en los que se puede hallar al menos dos tipos, bien diferenciados, de reclamaciones: (i) aquéllas que divulgan las características físicas y químicas que definen específicamente al polimorfo de la solicitud (reivindicaciones de producto) y (ii) aquéllas que describen la metodología experimental mediante la cual se logra obtener al polimorfo de la invención (reivindicaciones de procedimiento).

En este sentido, debido a que la característica principal que determina la identidad de un polimorfo es el posicionamiento en el espacio que tienen sus moléculas, es necesario que en la redacción de las reivindicaciones se empleen valores numéricos (similares a coordenadas en el espacio) que, de manera clara, especifiquen el lugar y la orientación de las moléculas del polimorfo de la solicitud de patente (a estos valores se les suele denominar: determinación de celda unitaria). De esta forma, y con el fin de cumplir con el requisito de claridad<sup>17</sup>, es necesario que dichas reivindicaciones hagan referencia a uno o varios tipos de valores obtenidos por metodologías experimentales, tales como los difractogramas de rayos X, el dicroísmo circular, la calorimetría diferencial de barrido, etc. Es más, se considera inadecuado (carente de claridad) el definir un polimorfo a través de sus propiedades físicas tales como su punto de fusión (temperatura a la cual un sólido se transforma en líquido), ya que si bien dichos valores otorgan una clara idea del estado de pureza del polimorfo, e incluso permiten diferenciar a un polimorfo de otro (ya que dos polimorfos suelen tener puntos de fusión diferentes), éstos no aportan conocimiento alguno sobre el posicionamiento específico de las moléculas en el espacio, lo que constituye la característica fundamental de un polimorfo particular. Por lo tanto, un polimorfo es definido claramente a través de la posición de sus moléculas y no

---

oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

<sup>17</sup> Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, Régimen Común sobre Propiedad Industrial.

**Artículo 30.** Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple.

a través de sus propiedades, ya que incluso puede darse el caso de que existan dos polimorfos con estructuras diferentes, los cuales coincidan en algunas de dichas propiedades<sup>18</sup>.

En cuanto a las reivindicaciones que definen los procesos de obtención de polimorfos, y debido a que tales procesos aún no son plenamente comprendidos por el estado de la técnica, se requiere que éstos sean descritos especificando todos y cada uno de sus pasos, para así poder establecer las condiciones experimentales exactas que determinan la creación del polimorfo de la invención a fin de asegurar que tal proceso sea reproducible a partir de lo indicado en la memoria descriptiva de la solicitud de patente. En este sentido, y puesto que el proceso de cristalización depende tanto de las características propias de las moléculas del polimorfo como de las características del medio en el cual se da la cristalización, es imprescindible que el solicitante revele características del proceso tales como: a) la cantidad de polimorfo que se emplea para iniciar el proceso, b) el empleo de semillas de cristales, c) el medio exacto en el cual se da el proceso de cristalización, d) la aplicación de posibles variables de medio como la temperatura, la concentración de sales, o incluso la presencia de otras moléculas que catalicen la formación cristalina<sup>19</sup>.

De esta forma, al describirse de manera clara las reivindicaciones que definen al polimorfo de la invención, la autoridad competente procede al examen de patentabilidad, en donde fundamentalmente evalúa si la solicitud de patente presentada es novedosa y comprende la altura inventiva suficiente.

### III. Novedad de las formas polimórficas

Los polimorfos de compuestos ya descritos en el estado de la técnica son elementos que cumplen cabalmente con el requisito de novedad de la Decisión 486 (artículo 16), puesto que en ellos el objeto de evaluación no está constituido por las moléculas que lo componen sino por el polimorfo en su aspecto global, el cual no se

---

<sup>18</sup> Nótese que los valores obtenidos por la técnica de difracción de polvos de rayos X han sido los más comúnmente empleados para definir los polimorfos reivindicados con absoluta claridad, tal como se ha dado en los pliegos reivindicatorios de las invenciones otorgadas bajo los expedientes 001163-2003/OIN, 000538-2002/OIN, 000365-2000/OIN, 000942-1998/OIN, etc.

<sup>19</sup> Nótese que en la práctica peruana de patentes las invenciones relacionadas a nuevas formas polimórficas sólo han sido otorgadas cuando éstas se han referido estrictamente al procedimiento de objeción de la forma polimórfica y no al polimorfo *per se*. Es más, si bien han sido presentadas muchas solicitudes que abarcaron al polimorfo y su método, éstas sólo han sido otorgadas cuando durante la tramitación se renunció al polimorfo. Ver: expedientes 000706-2004/OIN, 001163-2003/OIN, 000538-2002/OIN, etc.

limita a sus moléculas sino que incluye la forma en que las mismas se estructuran, posicionan y relacionan (red cristalina), generando una forma estructural nunca antes descrita en el estado del arte.

Un polimorfo es más que la simple suma de sus moléculas componentes, ya que si bien se encuentra definido por tales, son las posiciones y relaciones intermoleculares las que determinan sus propiedades sustanciales. Este hecho ya ha venido siendo reconocido por la autoridad competente, la cual a través de numerosas resoluciones y de la opinión técnica de sus examinadores externos<sup>20</sup> ha tenido como práctica usual calificar a los polimorfos como entes novedosos, incluso frente a antecedentes que comprenden documentos que revelan las mismas moléculas componentes ya sea de forma discreta o como parte de otros polimorfos, con la evidente consideración de que en los antecedentes no se indiquen valores de posicionamiento (coordenadas) que coincidan con los que se encuentran reivindicados en la solicitud de patente.

Es más, a la luz de las recomendaciones descritas en el “Manual andino para el examen de solicitudes de patentes de invención” (MAESPA) -páginas 66 y 71- se nota aún con más claridad que los compuestos polimórficos gozan de total novedad. Así tenemos que tal documento indica:

*“(…) si todas las características de la reivindicación independiente se encuentran descritas en un mismo antecedente y además se encuentran íntimamente relacionadas, el objeto de dicha reivindicación carece de novedad. Si una característica aunque sea banal no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva (...)”<sup>21</sup>*

*“(…) si un compuesto tiene varios isómeros o estereoisómeros, cada uno de ellos se considera nuevo si no ha sido explícitamente mencionado o no hay un proceso que lleve obligatoriamente a ellos. Si ya han sido mencionados, no son nuevos a condición de que la persona versada en la materia haya sido capaz de separarlo y aislarlo en fecha de publicación de este documento (...)”<sup>22</sup>*

(El énfasis es nuestro)

---

<sup>20</sup> Por ejemplo, ver: informes técnicos JC 16-05/A (en Expediente 1000-2001/OIN), JC 21-06/A (en Expediente 00741-2001/OIN), WI.95.05.a (En expediente 001014-2005/OIN), VDG 36-2006/A (en Expediente 000538-2002/OIN), etc.

<sup>21</sup> Ver: p. 66.

<sup>22</sup> Ver: p. 71.

Por lo tanto, es evidente que serán novedosas las reivindicaciones que definen compuestos polimórficos siempre que éstas hagan cita de manera precisa a las coordenadas en las que se posicionan sus moléculas componentes, y tales coordenadas no se hayan señalado explícitamente en el estado del arte. De esta forma las reivindicaciones incorporarán “una nueva característica”, la cual incluso ni siquiera resulta ser banal, sino todo lo contrario, ya que como se ha señalado antes, son las posiciones de las moléculas componentes las que determinan las propiedades e incluso la propia existencia de cada una de las formas polimórficas.

Asimismo, se debe tener en cuenta que los isómeros y estereoisómeros constituyen también formas alternativas de una misma molécula (de manera análoga a las formas polimórficas), los cuales únicamente se diferencian por la posición relativa de sus elementos componentes (grupos funcionales). Por lo tanto, la misma razón por la que se considera novedoso a un isómero sobre otro (razón de posición de sus componentes) también está presente en la novedad que implica un polimorfo nunca antes descrito sobre otro del estado de la técnica o incluso sobre la descripción individual de la molécula componente.

#### **IV. Nivel inventivo de las formas polimórficas**

A pesar de que las solicitudes de patente que implican polimorfos, de moléculas ya conocidas, son calificadas usualmente como novedosas, éstas han venido siendo rechazadas por cuanto la autoridad administrativa indica que tales solicitudes carecen del requisito de nivel inventivo<sup>23</sup> (artículo 18 de la Decisión 486). En este sentido, se pueden resumir los principales argumentos empleados en el cuadro 1.

Cabe resaltar que los argumentos señalados en el cuadro 1 se han aplicado usualmente en contra de las solicitudes de patente y/o reivindicaciones que reclaman protección sobre las formas polimórficas *per se*, ya que aquéllas que describen los procesos experimentales o metodologías destinadas a su consecución han sido eventualmente calificadas como novedosas e inventivas, conllevando a su aceptación y consecuente otorgamiento. En este sentido, al analizar los argumentos señalados en el cuadro 1, a la luz de las enseñanzas “del estado actual de la técnica”, se advierte que se deben tener importantes consideraciones técnicas.

---

<sup>23</sup> Por ejemplo, ver: informes técnicos JC 16-05/A (en Expediente 1000-2001/OIN), JC 21-06/A (en Expediente 00741-2001/OIN), WI.95.05.a (en Expediente 001014-2005/OIN), VDG 36-2006/A (en Expediente 000538-2002/OIN), etc.



**CUADRO N° 1**  
**PRINCIPALES ARGUMENTOS EMPLEADOS COMO EVIDENCIA**  
**DE LA FALTA DE NIVEL INVENTIVO DE LAS SOLICITUDES DE**  
**PATENTES DE NUEVOS POLIMORFOS**

A.	Que un nuevo polimorfo no constituye más que una nueva forma alternativa que se crea a través de procesos naturales y que, por lo tanto, no implica ninguna actividad inventiva del hombre.
B.	Que los polimorfos constituyen elementos cuyas características sustanciales pueden ser totalmente predichas a través del uso de reglas y metodologías conocidas en el estado del arte.
C.	Que las características técnicas mejoradas que presentan algunos polimorfos se deben a la propia configuración intrínseca del polimorfo.
D.	Que los procesos de cristalización y recristalización usados en la obtención de polimorfos son comunes y, por lo tanto, obvios para una persona normalmente versada en la técnica.

Elaboración: Propia.

**4.1. La mayoría de polimorfos, en especial los cristalinos, y los procesos que conllevan a su obtención son totalmente artificiales**

En el campo farmacéutico, los procesos de obtención de polimorfos son metodologías sumamente específicas y totalmente dependientes de condiciones experimentales controladas, tales como el empleo de altas concentraciones de material inicial (imposibles de hallar naturalmente), presencia de sales o solvatos químicamente puros, condiciones de temperatura específicas (o sumamente estables o con tasas de variación enteramente controladas), usualmente ausencia de perturbaciones físicas tales como sonidos (imposibles de evitar en el medio natural) y eventualmente periodos de agitación de intensidad exacta, etc<sup>24</sup>. Como es evidente, tales condiciones únicamente pueden ser generadas en el ambiente paramétrico y controlado de un laboratorio analítico-científico y de ninguna forma en el ambiente natural.

Asimismo, no es correcto considerar a un elemento o metodología que se da u ocurre bajo las leyes de la naturaleza como natural, por cuanto entonces se deberían considerar todos los procesos y elementos que se dan en el universo como naturales y, en consecuencia, ninguno podría ser merecedor de la protección del sistema de patentes. En este sentido, si bien la formación de cristales (cristalización) es un

<sup>24</sup> Lewis (2000).

fenómeno natural, por cuanto ocurre bajo las leyes físicas de la naturaleza, éste implica constitutivamente la actividad creativa del ser humano, quien fue capaz (a través de la investigación) de establecer condiciones experimentales únicas que llevaron a la consecución de una estructura molecular totalmente desconocida que no pudo ser obtenida hasta antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente que lo reivindica. Por ello, establecer la falta de novedad en un polimorfo por ser “el fenómeno de cristalización un evento natural” es análogo a negar la existencia de nivel inventivo en las miles de patentes otorgadas que revelan nuevos compuestos (de estructura desconocida), pues se diría (de forma análoga) que los átomos se enlazan unos con otros (por ejemplo, el carbono forma cuatro enlaces bajo determinadas características) y este fenómeno es natural, y que incluso tal proceso puede ser previsto siguiendo las reglas conocidas que determinan el “fenómeno de enlace entre átomos”, lo cual sin ninguna duda desvirtuaría miles de patentes ya concedidas que revelan numerosos compuestos nuevos de gran utilidad farmacéutica e industrial.

Pero además si llegase a considerarse a un polimorfo específico como natural, la objeción no debería ser acerca de su nivel inventivo, sino evidentemente sobre su novedad e incluso su propia patentabilidad, ya que tal elemento se encontraba en la naturaleza y no sería un invento, sino en todo caso constituiría un descubrimiento.

Las únicas formas polimórficas que pueden ser consideradas como carentes de novedad o incluso no patentables son aquéllas generadas por la participación activa de algún agente natural, ya sea este biológico o no, y sin intervención humana. Por ejemplo, es conocido que muchas bacterias por su metabolismo natural producen grandes cantidades de compuestos específicos, los cuales se almacenan o excretan al punto que cuando llegan a cierta alta concentración crítica se enlazan unos a otros constituyendo un sólido cristalino o amorfo; asimismo, otro ejemplo lo constituirían las fuentes de agua que se evaporan activamente haciendo que las moléculas disueltas en ella cada vez queden más juntas (concentradas) hasta llegar a cierto estado crítico en donde se enlazan generando un amorfo o un cristal.

#### **4.2. El avance en las técnicas de predicción estructural de polimorfos no se puede aplicar a todas las moléculas, sino sólo a un cierto grupo de moléculas caracterizadas por ser simples y pequeñas**

Aún el estado de la técnica no ha generado ninguna fórmula matemática y/o computacional que permita predecir confiablemente la estructura cristalina de los polimorfos ni mucho menos predeterminar las propiedades farmacológicas que

dicha estructura pueda ostentar. Aun cuando se conozca exactamente la fórmula de una molécula que se pretenda cristalizar (generar polimorfos), es imposible determinar la estructura exacta de todos los polimorfos u amorfos que eventualmente pueda generar. En este sentido, todavía se deben realizar mejoras ostensibles sobre los métodos destinados a identificar los ordenamientos moleculares más estables (formas cristalinas) tales como los basados en el cálculo de energías, en las relaciones electrostáticas de las moléculas, o en los de carga puntual, etc.

Si bien el estado de la técnica ha demostrado que ciertos tipos de moléculas pequeñas y simples son “más” predecibles que otras<sup>25</sup>, resulta una generalización carente de sustento técnico asumir que el método que puede predeterminar la estructura cristalina de una molécula (por ejemplo, el naftaleno) puede ser aplicado exitosamente también sobre la estructura de polimorfos de moléculas complejas como las desarrolladas en la industria farmacéutica, cuando incluso sobre las propias moléculas pequeñas y simples el estado de la técnica ha demostrado que nuestros conocimientos no son suficientes. Por ejemplo, la 2-amino-5-nitropiridina es una molécula que muchos experimentadores considerarían como simple, pero que sin embargo ha demostrado poseer hasta 3 estructuras polimórficas alternativas, dos que pueden ser predichas confiablemente y una tercera en la que el grupo amino ha girado 16° fuera del anillo aromático, que no ha sido predicho e incluso ha sido calificado como improbable haciendo uso de los actuales modelos computacionales de predicción<sup>26</sup>.

Además, esta incapacidad de predecir las formas polimórficas se acentúa cuando: (i) se consideran moléculas que comprenden átomos poco frecuentes, tales como el yodo, flúor, etc.; (ii) se estudian compuestos salinos; y (iii) se evalúan moléculas complejas<sup>27</sup>, cuyas características están presentes en la gran mayoría de compuestos farmacéuticos en desarrollo. En ese orden de ideas, el empleo del software Polymorph Predictor<sup>28</sup> (el más usado en el campo de los polimorfos) es incapaz de predecir de manera confiable las estructuras cristalinas de sales como el “monohidrato de bromuro de tiotropio”, sobre el cual incluso se han presentado y denegado solicitudes de patente en nuestro país. Este hecho evidencia de forma clara que los polimorfos aún son estructuras imposibles de ser predichas al menos a un nivel útil para la industria farmacéutica.

---

<sup>25</sup> Aakeroy (1998).

<sup>26</sup> Clas (2003).

<sup>27</sup> Day (2005).

<sup>28</sup> Lommerse (2000).

En tal contexto, el Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge (Cambridge Crystallographic Data Centre) ha venido organizando (en 1999, 2001 y 2004)<sup>29</sup> competencias mundiales de predicción de estructuras cristalinas, en las cuales se involucró a los principales grupos de investigación cristalográfica de todo el mundo a quienes se les solicitó predecir la estructura de cristales ya conocidos, pero cuya estructura se mantuvo en secreto por el jurado. Estas pruebas arrojaron como conclusión que los métodos de predicción de estructuras cristalinas no son confiables y sólo pueden ser aplicados con certeza sobre moléculas pequeñas que contienen átomos bien caracterizados (como C, H, O y N) y que al mismo tiempo no se encuentran bajo la forma salina.

#### **4.3. Si bien las propiedades mejoradas de una forma polimórfica son intrínsecas a la red cristalina que lo constituye, éstas no son obvias por cuanto el propio polimorfo no puede ser predicho confiablemente por ningún método**

El establecimiento de su red cristalina le proporciona al polimorfo características físicas, químicas y farmacológicas particulares, que lo hacen útil o inútil (en la mayoría de los casos) para su aplicación farmacológica e incluso industrial. Por ejemplo, puede darse el caso de que un cristal presente una enorme estabilidad frente al almacenamiento, incluso en condiciones de alta humedad ambiental, pero que sea casi insoluble en agua haciendo que su aplicación terapéutica sea imposible. En la actualidad, las propiedades reales de un polimorfo sólo pueden ser establecidas *a posteriori* de su creación, ya que el establecimiento de tales propiedades no sólo depende de la existencia del polimorfo (el cual no podemos predecir con total certeza), sino también de su relación con los blancos farmacológicos contra los que se crea. El estado de la técnica abunda en ejemplos de compuestos que fueron creados para un fin específico y, sin embargo, se han demostrado mucho más eficientes en otros campos, por ejemplo, el sildenafil<sup>30</sup>.

Por lo tanto, *a priori* no se puede establecer que necesariamente un cristal ostente alguna propiedad farmacológica útil o inútil, o incluso que ésta sea superior o inferior a la de sus pares amorfos o a las de otros cristales. Tal afirmación sólo puede sustentarse en hechos experimentales dados obviamente después de la creación del cristal.

---

<sup>29</sup> Day (2005), Lommerse (2000) y Motherwell (2002).

<sup>30</sup> Litch (1999).

#### **4.4. El hecho de que una metodología sea usualmente empleada en el estado de la técnica no le resta nivel inventivo al producto que a partir de ella se derive, a menos que tal metodología conlleve a la creación de un único producto específico**

Una metodología experimental no solamente se encuentra definida por los tipos de reacciones que ella comprende (pasos), sino también por los reactivos y productos involucrados para justamente permitir las reacciones que la componen; es decir, desde que el producto generado por una metodología es novedoso se entiende que la metodología *per se* también es novedosa, pues implica un producto nunca antes descrito (paso final).

La preexistencia de metodologías análogas no resta altura inventiva a los productos de una solicitud de patente por cuanto, en el caso de los polimorfos, ni siquiera es posible garantizar la existencia del polimorfo. Es más, si bien la cristalización es una práctica usual, ésta es sustancialmente empírica, por lo que no puede garantizarse su eficacia sino hasta que funcione, lo cual evidentemente le da una característica de impredecibilidad. Si considerásemos que una metodología es previsible por cuanto existen otras, del mismo tipo general ya descritas, se tendría que revocar todas aquellas patentes que involucren reacciones tales como “ataque electrofílico”, “nucleación”, “sustitución amínica”, etc., ya conocidas en el estado de la técnica décadas atrás y de manejo cotidiano por los “normalmente versados en la técnica”, y en consecuencia se deberían revocar miles de patentes ya otorgadas que impliquen reacciones químicas conocidas. Es decir, un proceso no debe ser evaluado por el tipo general al que pertenece (por ejemplo, cristalización y recristalización), sino que debe ser visto de manera integral, considerando todas sus condiciones específicas, tales como los reactivos de inicio y los productos finales.

Por otro lado, y con el fin de determinar de mejor forma el nivel inventivo de las formas polimorfitas, se debe tener en cuenta lo que se indica en el “Manual andino para el examen de solicitudes de patentes de invención, que en su página 76 señala lo siguiente:

*“(…) Se considera el nivel inventivo como un proceso creativo **cuyos resultados no se deducen del estado de la técnica** en forma evidente para un técnico con conocimientos medios en la materia, en la fecha de presentación de la solicitud o de la prioridad reconocida.*

***La cuestión para el examinador es si la invención es o no evidente para un técnico en la materia. La existencia o la falta de cualquier ventaja técnica no es un criterio absoluto para reconocer o no un nivel inventivo. El examinador no debe determinar qué “cantidad” de nivel inventivo existe o no, no hay respuestas intermedias.***

***El examinador no debe basarse en apreciaciones personales; toda objeción respecto a la falta de nivel inventivo de una invención debe probarse a partir del estado de la técnica (...)***

(El énfasis es nuestro)

Por lo tanto, el hecho fundamental en la determinación del nivel inventivo de un compuesto polimórfico es el establecimiento de si éste puede ser “predicho” o no de manera obvia, a partir de los documentos del estado de la técnica. Es decir, si las orientaciones específicas que toman sus moléculas componentes se hallan ya evidentemente sugeridas.

Asimismo, en caso de la denegatoria de una patente solicitada para un polimorfo, no solamente se deben comunicar los pareceres u opiniones de los técnicos evaluadores, sino demostrar objetivamente de qué manera la aplicación de al menos una técnica o metodología específica predice las características fundamentales que ostenta el polimorfo reivindicado.

## **V. Conclusiones**

Los polimorfos son compuestos que teniendo las mismas moléculas se presentan en diversas formas físicas alternativas, debido a que sus componentes tienen múltiples opciones para enlazarse unos con otros. Tales polimorfos se presentan en dos formas fundamentales: (i) amorfos y (ii) cristales, de los cuales los segundos son los que constituyen las formas medicamentosas preferidas. Esto hace que las compañías farmacéuticas exploren activamente diferentes procesos de obtención de nuevos polimorfos con propiedades mejoradas. Sin embargo, tales procesos (por ejemplo, la cristalización) aún no son del todo comprendidos y tienen aplicación casi empírica y artesanal. Debido a esto, el momento en el cual se crea una molécula puede distar mucho del tiempo en el que se cristaliza de forma útil y farmacéuticamente adecuada. Esto hace que sea práctica común solicitar primero la patente para la molécula y después para alguna forma polimórfica evidentemente efectiva.

Ante la autoridad competente en otorgamiento de patentes se han presentado numerosas solicitudes que reivindican polimorfos de compuestos ya conocidos, así como los métodos para su obtención. Dichas solicitudes vienen siendo rechazadas en cuanto se refiere al polimorfo *per se* y aceptadas en cuanto se relacionan a los métodos de obtención. Los rechazos se basan en la consideración de que los polimorfos carecen de nivel inventivo por cuanto la autoridad considera sobre los polimorfos que: (i) son formas alternativas obtenibles por métodos enteramente naturales, (ii) existen técnicas que permiten predecir sus características fundamentales, (iii) que sus características mejoradas no se deben a la actividad inventiva del hombre sino a sus propiedades intrínsecas y (iv) que los procesos por los que se obtienen son usuales en el campo farmacéutico. En este sentido, el estado de la técnica enseña que aún no existen métodos que permitan predecir de manera confiable las características de los polimorfos, y que si bien hay algunas estrategias útiles, éstas sólo son efectivas cuando se aplican a pequeñas moléculas simples que son marcadamente diferentes a las que la industria usualmente emplea. Es decir, si no se puede predecir un polimorfo específico, es evidente que tampoco se pueden predecir sus propiedades o las metodologías que llevan a su obtención.

Por lo tanto, hasta que no exista un método confiable que permita predecir las estructuras polimórficas de una molécula no pueden considerarse a éstas como obvias a partir de lo divulgado en el estado del arte, incluso si en él ya se revelan las moléculas que lo componen. Por otro lado, los procesos de obtención de la mayoría de polimorfos no pueden ser considerados como naturales, pues implican condiciones que sólo se dan en un laboratorio de invención.

Finalmente, debido a que el hecho fundamental que determina el nivel inventivo de un polimorfo es su predictibilidad, la denegatoria de una patente de un polimorfo debe ir acompañada de la demostración técnica (metodológica y aplicativa) de la predicción de sus características fundamentales.

## Referencias

- AAKEROY, C.B., M. NIEUWENHUYZEN and S.L. PRICE (1998). "Three polymorphs of 2-amino-5-nitropyrimidine: experimental structures and theoretical predictions", *J. Am. Chem. Soc.* 120: 8986-8993.
- BAUER, J., S. SPANTON, R. HENRY, J. QUICK, W. DZIKI, W. PORTER and J. MORRIS (2001). "Ritonavir: An Extraordinary Example of Conformational Polymorphism". *Pharm Res*, 18: 859-866.

- CLAS, SD. (2003). "The importance of characterizing the crystal form of the drug substance during drug development". *Curr Opin Drug Discov Devel.* 6(4):550-60.
- DAY, G. M., W. D. S. MOTHERWELL, H. L. AMMON, S. X. M. BOERRIGTER, R. G. DELLA VALLE, E. VENUTI, A. DZYABCHENKO, J. D. DUNITZ, B. SCHWEIZER, B. P. VAN EIJCK, P. ERK, J. C. FACELLI, V. E. BAZTERRA, M. B. FERRARO, D. W. M. HOFMANN, F. J. J. LEUSEN, C. LIANG, C. C. PANTELIDES, P. G. KARAMERTZANIS, S. L. PRICE, T. C. LEWIS, H. NOWELL, A. TORRISI, H. A. SCHERAGA, Y. A. ARNAUTOVA, M. U. SCHMIDT and P. VERWERR (2005). "A third blind test of crystal structure prediction". *Acta Cryst.* (2005). B61, 511-527.
- FIGESE, EF. (2003). "General pharmaceuticals-the new physical pharmacy". *J Pharm Sci.* 92(7):1331-42.
- HILDEN, LR. and KR. MORRIS (2004). "Physics of amorphous solids". *J Pharm Sci.* 93(1):3-12.
- KOFLER, L. and A. KOFLER (1954). "Thermo-mikromethoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe und stoffgemische". Innsbruck, Wagner.
- LEWIS, N. (2000). "Shedding Some Light on Crystallization Issues: Lecture Transcript for the First International Symposium on Aspects of Polymorphism and Crystallization- Chemical Development Issues". *Org Proc Res Dev*, 4: 407-412, 20.
- LITCH, MR. (1999). "Use of oral sildenafil (Viagra) in the treatment of erectile dysfunction". *Compr Ther.* 25(2):90-4.
- LOMMERSE, J.P.M., W.D.S. MOTHERWELL, H.L. AMMON, J.D. DUNITZ, A. GAVEZZOTTI, D.W.M. HOFMANN, F.J.J. LEUSEN, W.T.M. MOOIJ, S.L. PRICE, B. SCHWEIZER, M.U. SCHMIDT, B.P. VAN EIJCK, P. VERWER and D.E. WILLIAMS (2000). "A test of crystal structure prediction of small organic molecules", *Acta Crystallogr. B* 56: 697-714.
- MOTHERWELL, W.D.S., H.L. AMMON, J.D. DUNITZ, A. DZYABCHENKO, P. ERK, A. GAVEZZOTTI, D.W.M. HOFMANN, F.J.J. LEUSEN, J.P.M. LOMMERSE, W.T.M. MOOIJ, S.L. PRICE, H. SCHERAGA, B. SCHWEIZER, M.U. SCHMIDT, B.P. VAN EIJCK, P. VERWER and D.E. WILLIAMS (2002). "Crystal structure prediction of small organic molecules: a second blind test", *Acta Crystallogr. B* 58 (2002) 647-661.
- OSTWALD, W. (1987). "Studien über die Bildung und Umwandlung fester Körper", *Z Phys Chem*, 22:289.
- PETERSON, ML., MB. HICKEY, MJ. ZAWOROTKO and ÖR ALMARSSON (2006). "Expanding the Scope of Crystal Form Evaluation in Pharmaceutical Science", *J Pharm Pharmaceut Sci.* 9 (3): 317-326.



REUTZEL-EDENS, SM. (2006). “Achieving polymorph selectivity in the crystallization of pharmaceutical solids: basic considerations and recent advances”, *Curr Opin Drug Discov Devel.* 9(6):806-15.