

40 73

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & MCKENZIE

AVENIDA BE N° 10 62, PISO 6
TELEFONO (57 1) 634 1500
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA

WWW.BAKERINFO
OFFICE BOGOTÁ@BAK

REGISTRO DE PATENTES Y MARCAS
Recepción: 00043885 0000062 Folios 2
Fecha (Día): 2002-10-17 17:40:20
Tramite: 1 002 ASIENTES 0 1 RESOLUCION SIN PETICION
Resolución: 2002 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E _____ S. _____ D.

Ref Expediente No. 00 043.885.
Solicitud de Patente de Invención Titulada:
"POLIMORFOS DE UN DIETILORFIDRATO
CRISTALINO DE AZOBICICLO[2.2.2]OCT-3-
ILAMINA Y SUS COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS"
Solicitante FFEZKA PRODUCTIONS INC

**SOLICITUD DE EXAMEN DE FONDO SEGUN EL ARTICULO 44 DE LA
DECISION 486, GACETA No 519**

CARLOS R OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado según aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado del solicitante respetuosamente me permito solicitar, dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones, que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma. Adjunto recibo por el monto de \$ 318.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 44691 del año 2001

Atentamente,


CARLOS R OLARTE
C.C No 79 782 747 de Bogotá
T.P 74.295

Anexas Recibo por \$ 318 000 pesos
PTD PATENTES 00000000

49
74

SECRETARÍA DE ECONOMÍA
Radiación: C0043105 05/06/02 Folio: 2
Fecha de: 2002-06-17 17:48 P.
Trámite: 002 PROMOCIONES D E REGISTRO/ SAL PENSION
Expediente: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 8001760E9-2

SECRETARÍA DE ECONOMÍA : 02 - 41 130
FECHA: JUNIO 24 DE 2002

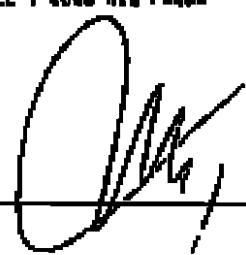
TIPO C O N S I G N A C I O N P O R

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	de PAGO	FECHA PGO	Gr PAGO
JORGE LUIS RUPEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	390-07118-6	4317419	24/06/2002	39,478,000.00

TIPO C O N C E P T O D E

CANT	RENTISTAS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
0005-01-01	REGISTROS	65 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE DISEÑO	3 9,000 00
		TOTAL	6 319,000 00

SON TRESCIENTOS DIEZ Y NOVECIENTOS PESOS

RESPONSABLE: 

RECIBO DE CASH APLICACION AL EXPERIENCIA No _____

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 00-43885

**EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION FUE
PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 519, DE FECHA 29 DE
AGOSTO DE 2002. EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY EXPIRA EL 26 DE
NOVIEMBRE DE 2002**

**NOTA. Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicacion
en la gaceta de Propiedad Industrial, debera solicitar y cancelar el examen de patentabilidad
so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo
44 de la Decisión
486/2000**

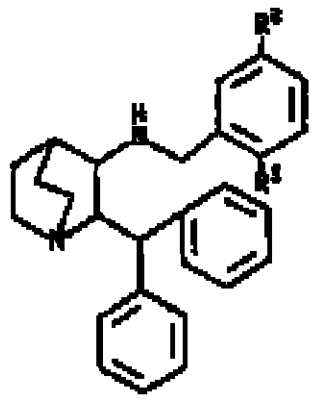
SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS

SI _____

NO X



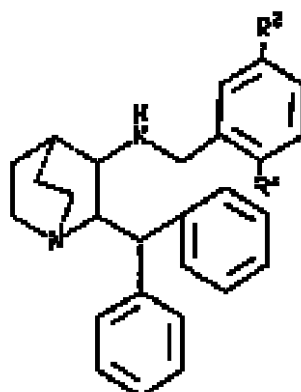
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁴ C07D 453/02, A61K 31/435	(11) International Publication Number WO 92/21677 A1 (52) International Publication Date 10 December 1992 (10/12/92)
(31) International Application Number PCT/US92/03317 (32) International Filing Date 28 April 1992 (28/04/92) (30) Priority data 708,404 31 May 1991 (31/05/91) US (6) Parent Application or Grant (63) Related by Continuation US 708,494 (5/11/91) Filed on 31 May 1991 (31/05/91) (71) Applicant <i>for all designated States except US</i> Pfizer Inc. INC. [US/US], 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US) (72) Inventors and (75) Inventors/Applicants <i>(for US only)</i> ITO, Fumitaka [JP/JP] 1-2, Sakuraginaka, Taketoyo cho, Chita-gun, Aichi 470 23 (JP); KONDO, Hiroshi [JP/JP], 2-12 Kar'yoku cho, Tsuru, Aichi 479 (JP); SHIMADA, Kazuo [JP/JP] 1-1 Danmura Iwabe cho, Okazaki Aichi 444 21 (JP); NAKANE, Masaru [JP/JP] 6-8-203 Kawasabodani- cho, Shizuoka-ky, Nagaya-shi, Aichi 465 (JP); LOWE John, Adams, III [US/US], 24 Corvado Lane, Stratford, CT 06378 (US); ROSEN Terry, Jay [US/US], 211 Grass Hill Road, East Lyme, CT 06343 (US); YANG, Bingwei Vera [CN/US], 2 Lincoln Road, Waterford, CT 06385 (US).	(74) Agents: RICHARDSON Peter, C et al., Pfizer Inc., 235 East 42nd Street New York NY 10017 (US). (81) Designated States: AT (European patent), AL , BF (Euro- pean patent), BE (OAPI patent), BG BI (OAPI patent), BR CA CF (OAPI patent), CG (OAPI patent), CH (European patent), CI (OAPI patent), CM (OAPI pa- tent), CS , DY (Unity model), DE (European patent), DK (European patent), ES (European patent), FI , FR (European patent), GA (OAPI patent), GB (European patent), GN (OAPI patent), GR (European patent), HU , IL (European patent), JP , KR , LU (European patent), MC (European patent), ML (OAPI patent), MR (OAPI patent), NL (European patent), NO , PL , RO , RU , SE (European patent), SN (OAPI patent), TJ (OAPI pa- tent), TG (OAPI patent), US Published With international search report Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments
(54) Title QUINOLININE DERIVATIVES  (I) (57) Abstract Compounds of formula (I) wherein R ¹ is methoxy and R ² is selected from the group consisting of methyl, ethyl, isopropyl, sec-butyl and tert-butyl and the pharmaceutically acceptable salts of such compounds. These compounds are substance P antagonists and useful in the treatment of gastrointestinal disorders, inflammatory disorders, central nervous system disorders and pain.	

-21-

CLAIMS

1. A compound of the formula



wherein R¹ is methoxy and R² is selected from isopropyl, tert-butyl, methyl, ethyl and sec-butyl, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound

2. A compound according to claim 1, wherein said compound is selected from the group consisting of

(2S,3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

(2S,3S)-N-(5-ethyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

(2S,3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

(2S,3S)-N-(5-methyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

(2S,3S)-N-(5-tert-butyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine; and

(2S,3S)-N-(5-sec-butyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

and the pharmaceutically acceptable salts of such compounds.

3 (2S,3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine methanesulfonate

4 A pharmaceutical composition for treating or preventing a condition selected from the group consisting of inflammatory diseases, anxiety, colitis, depression or

-22-

obstructive airways disease, hypersensitivity disorders, hypertension, vasospastic diseases, fibrosing and collagen diseases, reflex sympathetic dystrophy, addiction disorders, stress related somatic disorders, peripheral neuropathy, neuralgia, neuropathological disorders, disorders related to immune enhancement or suppression and rheumatic diseases in a mammal, comprising an amount of a compound according to claims 1 effective in preventing or treating such condition and a pharmaceutically acceptable carrier

5 A method of treating or preventing a condition selected from the group consisting of inflammatory diseases anxiety, colitis, depression or dysthymic disorders, psychosis, pain, allergies, chronic obstructive airways disease, hypersensitivity disorders, hypertension, vasospastic diseases, fibrosing and collagen diseases, reflex sympathetic dystrophy, addiction disorders, stress related somatic disorders, peripheral neuropathy, neuralgia, neuropathological disorders, disorders related to immune enhancement or suppression and rheumatic diseases in a mammal, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention an amount of a compound according to claim 1 effective in preventing or treating such condition.

6 A pharmaceutical composition for antagonizing the effects of substance P in a mammal, comprising a substance P antagonizing effective amount of a compound according to claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier

7 A method of antagonizing the effects of substance P in a mammal, comprising administering to said mammal a substance P antagonizing effective amount of a compound according to claim 1.

8. A pharmaceutical composition for treating or preventing a condition in a mammal, the treatment or prevention of which is effected or facilitated by a decrease in substance P mediated neurotransmission, comprising an amount of a compound according to claim 1 effective in antagonizing the effect of substance P at its receptor site

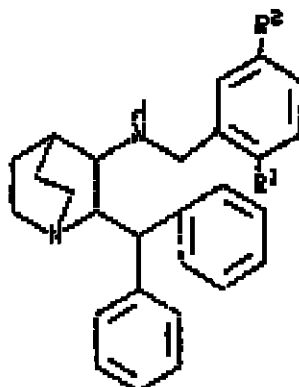
-23-

9. A method of treating or preventing a condition in a mammal, the treatment or prevention of which is effected or facilitated by a decrease in substance P mediated neurotransmission, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention an amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, effective in antagonizing the effect of substance P at its receptor site.

10 A pharmaceutical composition for treating or
10 preventing a condition in a mammal, the treatment or
prevention of which is affected or facilitated by a decrease
in substance P mediated neurotransmission, comprising an
amount of a compound according to claim 1, or a
pharmaceutically acceptable salt thereof, effective in
15 treating or preventing such condition and a pharmaceutically
acceptable carrier.

11. A method of treating or preventing a condition in mammal, the treatment or prevention of which is effected or facilitated by a decrease in substance P mediated neurotransmission, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention an amount of a compound according to claim 1 effective in treating or preventing such condition.

12. A process for preparing a compound of the formula



wherein R¹ is methoxy and R² is independently selected from
35 isopropyl, tert-butyl, methyl, ethyl and sec-butyl, or a
pharmaceutically acceptable salt of such compound.

67

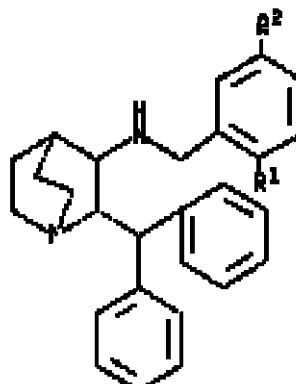
-23-

9 A method of treating or preventing a condition in a mammal, the treatment or prevention of which is effected or facilitated by a decrease in substance P mediated neurotransmission, comprising administering to a mammal in
5 need of such treatment or prevention an amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, effective in antagonizing the effect of substance P at its receptor site.

10 A pharmaceutical composition for treating or preventing a condition in a mammal, the treatment or prevention of which is effected or facilitated by a decrease in substance P mediated neurotransmission, comprising an amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, effective in
15 treating or preventing such condition and a pharmaceutically acceptable carrier

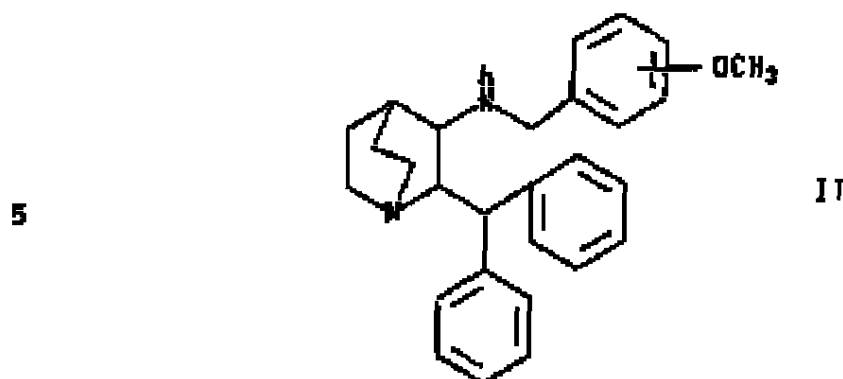
11 A method of treating or preventing a condition in mammal, the treatment or prevention of which is effected or facilitated by a decrease in substance P mediated
20 neurotransmission, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention an amount of a compound according to claim 1 effective in treating or preventing such condition

12. A process for preparing a compound of the formula
25

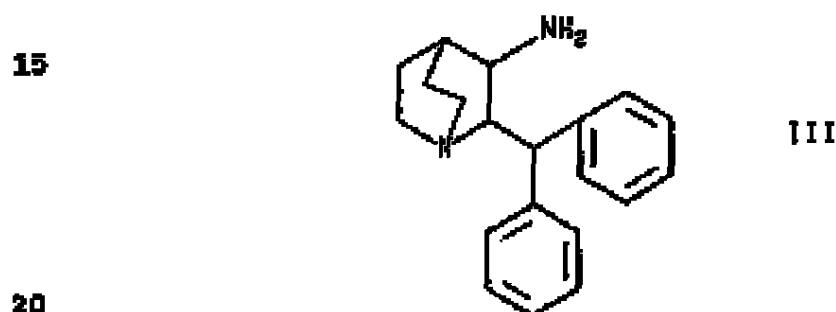


wherein R¹ is methoxy and R² is independently selected from
35 isopropyl, tert-butyl, methyl, ethyl and sec-butyl, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound,

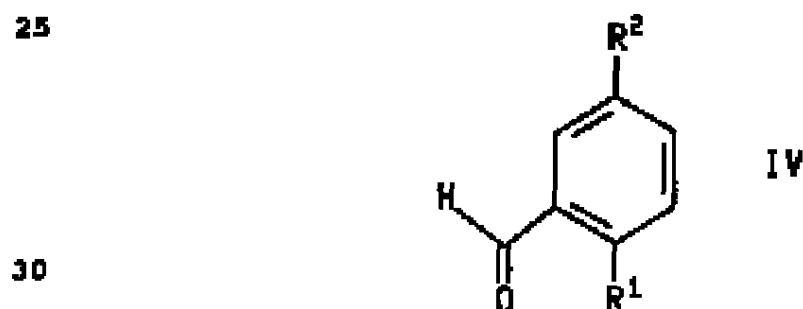
-24-



10 having the same stereochemistry as the desired compound of formula III, to hydrolytic or hydrogenolytic removal of the methoxybenzyl group to produce the corresponding compound of the formula



having the same stereochemistry, and then reacting the compound of formula III so formed with an aldehyde of the formula



in the presence of a reducing agent

35 13 A process according to claim 12, wherein the reaction between compounds of the formulae III and IV, as defined in claim 12, is carried out in the presence of a

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International BureauDA 82
69

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ³ : C07D 453/02, A61K 31/435	A1	(11) International Publication Number WO 94/11368 (43) International Publication Date 26 May 1994 (26.05.94)
(21) International Application Number PCT/US93/06624 (22) International Filing Date : 19 July 1993 (19.07.93) (30) Priority date 07/975,244 12 November 1992 (12.11.92) US (60) Patent Application or Grant (63) Related by, Continuation US 07/975,244 (CON) Filed on 12 November 1992 (12.11.92) (*) Applicant (for all designated States except US) PFLZER INC. (US/US), 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US)	(72) Inventor, and (73) Inventor/Applicant (for US only) ITO, Fumio [JP/JP], 1-1-2 Sakuragawa, Taketoyo-cho, Chita-gun, Aichi 470 23 (JP), KONDO, Hiroshi [JP/JP] 2-12 Kariyado- cho, Handa, Aichi 475 (JP), KAKANE Masao [JP/ JP] 6-28 Kawatabi-cho Showa-ku, Nagoya, Aichi 466 (JP), SHIMADA, Kazuo [JP/JP] 171 Danno-cho, Iwado-cho, Okazaki, Aichi 444 21 (JP) (74) Agents RICHARDSON, Peter, C et al, Pfizer Inc., 235 East 42nd Street New York, NY 10017 (US) (81) Designated States AT, CA, JP, AR, NO, NZ, US, Euro pean patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, NL, PT, SF) Published With international search report.	
(54) Title: QUINOLIDINE DERIVATIVE AS SUBSTANCE P ANTAGONIST (57) Abstract This invention relates to the quinolidine derivative (25, 35)-N-(5- α -propyl 2-methoxyphenyl)-N-methyl 2-diphenylmethyl 1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine and its pharmaceutically acceptable salts. These compounds are substance P antagonists and are useful in the treatment of gastrointestinal disorders, inflammatory disorders, central nervous system disorders, and pain.		

-19-

CLAIMS

1. (2S,3S)-N-(5-n-propyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine and its pharmaceutically acceptable salts.

5 2. A pharmaceutical composition for treating or preventing a condition selected from the group consisting of inflammatory diseases, anxiety, colitis, depression or dysthymic disorders, psychosis, pain, allergies, chronic obstructive airways disease, hypersensitivity disorders, 10 hypertension, vasospastic diseases, fibrosis and collagen diseases, reflex sympathetic dystrophy, addiction disorders, stress related somatic disorders, peripheral neuropathy, neuralgia, neuropathological disorders, disorders related to immune enhancement or suppression and rheumatic diseases in 15 a mammal, comprising an amount of a compound according to claim 1 that is effective in preventing or treating such condition and a pharmaceutically acceptable carrier.

3 A method of treating or preventing a condition selected from the group consisting of inflammatory diseases 20 anxiety, colitis, depression or dysthymic disorders, psychosis, pain, allergies, chronic obstructive airways disease, hypersensitivity disorders, hypertension, vasospastic diseases, fibrosis and collagen diseases, reflex sympathetic dystrophy, addiction disorders, stress 25 related somatic disorders, peripheral neuropathy, neuralgia, neuropathological disorders, disorders related to immune enhancement or suppression and rheumatic diseases in a mammal, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention an amount of a compound according to 30 claim 1 that is effective in preventing or treating such condition

4. A pharmaceutical composition for antagonizing the effects of substance P in a mammal, comprising a substance P antagonizing effective amount of a compound according to 35 claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

5. A method of antagonizing the effects of substance

-20-

substance P antagonizing effective amount of a compound according to claim 1

6. A pharmaceutical composition for treating or preventing a condition in a mammal, the treatment or prevention of which is effected or facilitated by a decrease in substance P mediated neurotransmission, comprising an amount of a compound according to claim 1 that is effective in antagonizing the effect of substance P at its receptor site and a pharmaceutically acceptable carrier

10 7. A method of treating or preventing a condition in a mammal, the treatment or prevention of which is effected or facilitated by a decrease in substance P mediated neurotransmission, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention an amount of a compound according to claim 1 that is effective in antagonizing the effect of substance P at its receptor site.

8. A pharmaceutical composition for treating or preventing a condition in a mammal, the treatment or prevention of which is effected or facilitated by a decrease in substance P mediated neurotransmission, comprising an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating or preventing such condition and a pharmaceutically acceptable carrier.

9. A method of treating or preventing a condition in a mammal, the treatment or prevention of which is effected or facilitated by a decrease in substance P mediated neurotransmission, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating or preventing such condition.

de 300 Å, inyectados por vía intravenosa, se localizan principalmente en el sistema reticuloendothelial del hígado y otros órganos, y se utilizan al diagnóstico por imágenes radiológicas mediante emisión por los coloides se visualiza por uso de dispositivos electrónicos o de rastreo que tienen la localización, tamaño y forma del órgano estudiado, así como cualquier tumor que pueda estar en su interior. Los radiocoloides son útiles en la terapia anticáncera debido a su baja solubilidad, capacidad de retención y capacidad para acumularse y permanecer localizados en ciertos órganos blancos o tumores.¹²

El oro coloidal, Au 198 se obtiene por reducción de una solución de cloruro de oro (AuCl_3) ya sea por calentamiento con ácido ascórbico o por calentamiento en una solución alcalina de glucosa. Se añade gelatina como colóide protector (véase más adelante). El tamaño de las partículas varía entre 5 a 50 nm, con un ancho de 30 nm. El color del sol es rojo carmesí a azul amarillento. Los sales violetas o azules como las partículas excesivamente grandes y deben ser evitadas. El oro coloidal se utiliza como auxiliar diagnóstico y terapéutico (véase sup. 31). La vida media del ^{198}Au es de 2,7 días.

El colóide de sulfuro de selenio 75Se se prepara por reducción de periselenato de sodio $^{75}\text{SeO}_6^{2-}$ con dióxido de sodio. El producto, una mezcla de sulfuro elemental y azufre de partículas de tamaño coloidal, se estabiliza con gelatina. Se utiliza principalmente en exploración de hígado, bazo y huesos. Su vida media es de 66 horas.

Las micropartículas de gelatina o de albúmina radiactivas se pueden preparar en un rango de tamaños de partículas bastante estrecho, desde 100-200 Å a 4-5 µm. Una variedad de radionúclidos emiten γ como ^{99}Tc , ^{125}I o ^{51}Cr pueden incorporarse para marcar las micropartículas. Estos productos son utilizados en exploración de corazón, cerebro, pulmón y ganglios linfáticos, hígado y en casos de perfusión e infiltración pulmonar.¹³

Para una discusión en profundidad de los radionúclidos, consultar los capítulos 25 y 31.

Los compuestos orgánicos que son bases débiles o los ácidos son en general mucho más solubles a valores bajos de pH, donde se ionizan que a valores altos de pH donde se encuentran como bases. Aumentando el pH de una solución acuosa débil de un pKa puede producirse la precipitación de la base libre. Los compuestos orgánicos que son ácidos débiles, como los barbitúricos, son por lo tanto mucho más solubles a valores de pH más altos donde se ionizan, que a valores más bajos de pH donde se encuentran en forma de ácidos no ionizados. Así el pH de una solución bien por debajo de su pKa puede provocar la precipitación del ácido no ionizado. Dependiendo de la sobresaturación de los ácidos o bases no ionizados y de la presencia de agentes estabilizantes, las dispersiones resultantes pueden persistir dentro del límite coloidal.

Clasificación de la formación de partículas. Cuando la disolución de un compuesto en agua se sobresatura, la solución se hace sobresaturada y el compuesto puede precipitar o cristalizar. La velocidad de precipitación, el tamaño de las partículas (coloidales o gruesas) y la uniformidad en el tamaño de las partículas o la distribución de éstas (distribución estrecha y partículas casi monodispersas u homodispersas, o una distribución amplia y partículas polidispersas o heterodispersas) dependen de dos procesos sucesivos y prácticamente independientes, la nucleación y el crecimiento de los núcleos.

Cuando una solución de una sal o de sacarosa se sobresatura, o cuando una reacción química produce una sal en una concentración que excede a su producto de disolución, la separación del exceso de sólido de la solución sobresaturada da lugar a uno de dos fenómenos. Los grupos de iones o moléculas denominados núcleos deben alcanzar un tamaño crítico antes de que se hagan estables y capaces de crecer formando coloides de tamaño coloidal. Estas partículas secundarias tienen una superficie mucho mayor para un peso dado de material que los coloides grandes y estables, lo que da como resultado energía libre de superficie y solubilidad mayores.

La formación de núcleos depende de la sobresaturación relativa. Si C es la concentración real del soluto antes de que se comience la nucleación y C_s es su límite de disolución $C - C_s$ es la sobresaturación y $(C - C_s)/C_s$ es la sobresaturación relativa. Von Weizsäcker encontró que la tasa o velocidad de nucleación (número de núcleos formados por litro por segundo) es proporcional a la sobresaturación relativa a la nucleación se observa a sobresaturaciones relativas por debajo de 3. El principio anterior se refiere a la nucleación homogénea, en la cual los núcleos son grupos de la misma composición química que la fase cristalizante. Si la solución contiene impurezas sólidas, como partículas de polvo en suspensión, éstas pueden actuar como núcleos o centros de cristalización (nucleación heterogénea).

Una vez formados los núcleos, comienza el segundo proceso, la cristalización. Los núcleos crecen por el agregado de iones o moléculas de la solución que forman partículas coloidales o más gruesas hasta que se equilibra la sobresaturación es decir hasta que $C = C_s$. La velocidad de cristalización o crecimiento de los núcleos es proporcional a la sobresaturación. La ecuación correspondiente,

$$\frac{dn}{dt} = \frac{A_p D}{\delta} (C - C_s)$$

es similar a la ecuación de Noyes Whitney que rige la disolución de partículas (véase cap. 34) excepto porque $C < C_s$ para el último proceso lo que hace que dn/dt sea negativa. En ambas ecuaciones, n es la masa que cristaliza en tiempo t , D es el coeficiente de difusión de las moléculas o iones del soluto δ es la

¿L es que el co-
le las partículas
panden a diempra
advos Los dion-
as horas y seme-

$$\begin{array}{c} \text{S} \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{H} \\ | \quad | \\ \text{L} \quad \text{rdRT} \end{array}$$

Suponiendo que $M = 300 \text{ g/mol}$, $d = 1.00 \text{ g/ml}$, $\gamma = 30 \text{ erg/cm}^2$, y usando los valores de $3,114 \times 10^3 \text{ erg/cm}^2 \cdot \text{K}$ para la constante de los gases, R y 298°K para la temperatura absoluta T , se obtienen relaciones con radios $1 \times 10^{-2} \text{ cm}$ (10 nm), $1 \times 10^{-1} \text{ cm}$ (0.1 μm), $1 \times 10^{-2} \text{ cm}$ (1 μm), $1 \times 10^{-2} \text{ cm}$ (10 nm),

Membranas. Las paredes de los filtros convencionales son permeables a las partículas coloidales así como a las moléculas pequeñas. Entre las principales membranas capaces de retener partículas coloidales pero que son permeables a pequeñas moléculas de azúcares se encuentran las de vejiga de bardo y pergamino. La mayoría de las membranas que se usan en la actualidad son de celulosa, tiradas de celulosa preparada con colodión, acetato de celulosa o polímeros sintéticos, y se encuentran en una gran variedad de formas, cultivos y diámetros de poro. La membrana de cefalón es la más usada. Está constituida por láminas o tubos de celulosa fibrosa, a los que se dan formas de membranas de diferentes tamaños (figura 1) a través de ramitas o agujeros en un fondo de burla.

El buen resultado de la liofilización depende principalmente del modo de colocar la sustancia de que se trate dentro del liofilizador, ya que algunas permiten el paso al líquido aunque estén muy apretadas, y otras, por fijas que estén, apenas permiten el paso a una gota de líquido. Un buen sistema, aplicable a todas las sustancias, pero principalmente a las de naturaleza mucilaginosa o gelatinosa, consiste en machacar los polvos con un volumen igual de arena bien lavada, antes de agregar el líquido. Las sustancias que al machacarse con el líquido se ablandan en seguida haciéndose pastosa, no deben pulverizarse tanto como las más fibrosas.

Cuando se trata de preparar grandes cantidades de tinturas, esencias, etc., debe seguirse el método de maceración, pero cuando se quieren obtener pequeñas cantidades es mejor el de liofilización.

1. Cristalización. Cuando al pasar un cuerpo de estado líquido o gaseoso a sólido le hace quedando en forma regular y definida, se dice que ha cristalizado, y las partes en que así queda dispuesta el sólido se llaman cristales. Por este procedimiento se pueden separar las sustancias cristalizables de las amorfas, disueltas en el mismo líquido.

Los métodos de cristalización son los siguientes: por fusión, sublimación, ebullición y evaporación, y por reacción química.

a) **Cristalización por fusión.** El azúcar, el plomo, el estado, el bismuto, el antimonio, la plata, muchas aleaciones, las sales cáldras y otras sustancias fusibles inalterables por el calor, cristalizan por fusión. Para ello se funden a la menor temperatura posible, y se dejan enfriar muy lentamente. En cuanto se va formando una costra en la superficie líquida así obtenida, se perfora la misma con una varilla, y se decanta con cuidado la parte líquida que queda por debajo. El líquido obtenido por fusión debe estar bien quieto, sin la menor vibración ni movimiento. Cuanto mayor es la cantidad de material que se emplea, y más lentamente se enfria, más grandes y mejor definidos son los cristales resultantes.

b) **Cristalización por sublimación.** Los sólidos volátiles, como el yodo, el alumbre, el azufre, el ácido benzoico, el yoduro de plomo, varios cloruros metálicos y compuestos inorgánicos, etc., al calentarse hasta sublimarse desprenden vapores que al enfriarse toman la forma de cristales. (Véase más adelante «Sublimación», en «Tratamiento térmico de los sólidos».)

c) **Cristalización por ebullición y evaporación.** Al después de disolver la sustancia que se trata de cristalizar queda algún residuo insoluble, se filtra la solución, y el con-

vieno decolorado se hierve con una pequeña cantidad de negro animal y se vuelve a filtrar. Como es una ley casi general la de que el calor aumenta el poder disolvente de los disueltos, la solución se hace cada vez más y se clarifica a su temperatura de ebullición. Para que el exceso de sólido disuelto a esta temperatura se pueda separar, al enfriarse, en forma de cristales. Cuando una solución saturada, no puede cristalizar el sólido contenido en la misma, siendo conocida precisa la de que la solución está saturada, se dice de otro modo, que contiene más cantidad de sólido de la que puede retener; por esta razón se evaporan las soluciones cuando se trata de obtener cristales de alguna sustancia, pues al disminuir la cantidad de líquido por evaporación, aumenta la concentración de la parte restante, que al enfriarse deposita en forma de cristales el exceso de sólido disuelto, correspondiente a la temperatura elevada del principio. Algunos cuerpos se disuelven en tan gran cantidad, que sus soluciones forman cristales en cuanto se enfrían, en cuyo momento se disuelven con gran dificultad, aun en caliente, y se requieren grandes cantidades de líquido, que demandan bastante tiempo para evaporarse hasta sobrepasar la solución.

Si se quiere obtener cristales grandes y bien definidos, se somete la solución a evaporación espontánea, pero mientras más lenta y uniforme es la concentración, más regular y gradual es la superposición de materia necesaria para formar cristales grandes y bien definidos. Así, cuando un poco de solución de gelatina se congela en algunos casos que los cristales toman forma laminar, como sucede con el ácido bórico.

Cuando se callen las soluciones para obtener cristales, debe retirarse el recipiente del fuego en cuanto el líquido forma cristales pequeños al echar unas gotas sobre un cristal de reloj o sobre una lámina limpia. Pero cuando se quiere obtener una cristalización muy compacta, se continúa la concentración hasta que se forme una película en la superficie de la solución, rompiendo la masa cristalizada con poco brillo y muy oscura. Una vez llegado a este punto se pone el cristallizador aparte para que se enfría poco a poco, procurando que la temperatura sea la más constante posible, pues las variaciones de la misma producen alteraciones en la forma de los cristales.

Los cuerpos igualmente solubles en agua fría y caliente, así como los delirantes, requieren una evaporación prolongada, ya que sólo cristallizan para grandes concentraciones de su solución.

HISCOX HOPKINS
Gran Enciclopedia Práctica de Recetas Industriales
y Fórmulas Domésticas
Ediciones Gilli SA
México 1995

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D C , Mayo 11 de 2005

Doctor
CARLOS R. OLARTE

ASUNTO	Radicación No	00 043 885
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No	11526
	Folios	0

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención, realizado según lo establece el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se notifica el siguiente concepto técnico

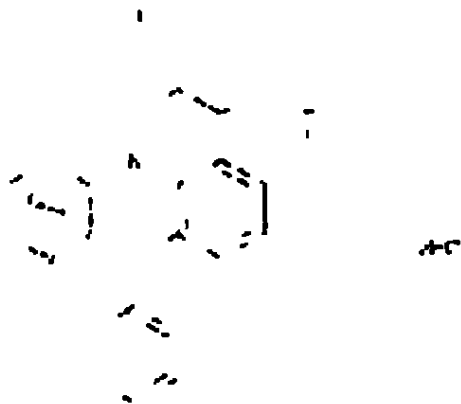
1 Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el nuevo capítulo descriptivo comprendido en los folios 30 a 39 y el nuevo capítulo reivindicativo de los folios 41 - 45 de la solicitud en estudio

2 Objeto de la invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en

Las reivindicaciones 1 - 12 se refieren a los polimorfos. (a) la forma anhidra, (b) el dihidrato de forma (I) y (c) el dihidrato de forma (II) del diclorhidrato de (2-bencidril-1-azobencil)[2,2,2]oct-3-il-(5-isopropil-2-metoxibencil)amina, de fórmula



Las reivindicaciones 13 y 16 se refieren a una composición farmacéutica que contiene una de las formas polimórficas I o II de la reivindicación 1 y un excipiente

Las reivindicaciones 14, 15, 17, se refieren a un procedimiento de tratamiento que consiste en administrar un compuesto de la reivindicación 1

Las reivindicaciones 18 a 21 se refieren a un procedimiento para preparar un polimorfo que se caracteriza porque se agita el compuesto anhidro en un solvente orgánico (etanol, isopropanol, acetato de etilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, acalona) en el cual cristaliza

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar un antagonista de receptores activos NK-1 del SNC para tratar dolencias causadas por disminución de la neurotransmisión mediada por la sustancia P

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona los polimorfos (a) la forma anhidra, (b) el dihidrato de forma (I) y (c) el dihidrato de forma (II) del diclorhidrato de (2-bencidni-1-azobencilo[2,2,2]oct-3-Il)-(5-isopropil-2-metoxibencil)amina

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifica de acuerdo con la IPC A 61 K 31/435, A 61 P 25/28, C 07 D 453/02

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos US 60 140 233 de junio 22 de 1999, con respecto a la cual la fecha de presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido

3. Excepciones a la Patentabilidad

El artículo 20 de la Decisión 486 establece *"No serán patentables d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales"*

Las reivindicaciones 14, 15, 17, se refieren a un procedimiento de tratamiento que consiste en administrar un compuesto terapéuticamente activo

Se observa que el procedimiento que consiste en administrar un compuesto terapéuticamente activo de las reivindicaciones 14, 15, 17, no es patentable de acuerdo con la norma citada, que especifica que *los métodos terapéuticos para el tratamiento humano o animal no son patentables*

En conclusión, el procedimiento que consiste en administrar un compuesto terapéuticamente activo, de las reivindicaciones 14, 15, 17, no es patentable de acuerdo con el Art 20 literal d), de la decisión 486

4. Determinación del Estado de la Técnica

El artículo 16 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina que establece que *"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"*

Solo 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 este incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40"

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es junio 22 de 1999 se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud

No	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 92 21677	Derivados de Quinclidin	Oct 19 1992
D2	WO 94 11988	Derivados de Quinclidin como antagonistas de la sustancia P	May 26, 994
D3	Libro (*)	Remington Farmacia	1995
D4	Libro (**)	Gran Enciclopedia	1995

(*) GENNARO Alfonso "Remington Farmacia" Ed Panamericana 19ª ed Argentina 1995

(**) HISCOX-HOPKINS "Gran Enciclopedia Práctica de Recetas Industriales y Fórmulas Domésticas" Ediciones Gill S A México 1995

5 Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"Los Países Miembros otorgaran patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

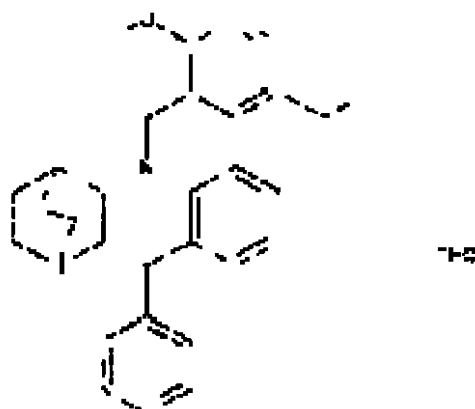
En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar el cumplimiento de los requisitos de novedad nivel inventivo y aplicación industrial, con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio

Evaluación de la Novedad

El Art 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece *"Una invención se considerara nueva cuando no esta comprendida en el estado de la tecnica. El estado de la tecnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al publico 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"*

Solo para el efecto de la determinación de la novedad, tambien se considerara dentro del estado de la tecnica, 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 Art 40"

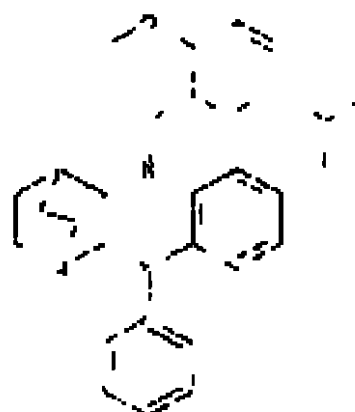
Las reivindicaciones 1 - 12 se refieren a los polimorfos (a) la forma anhidra, (b) el dihidrato de forma (I) y (c) el dihidrato de forma (II) del dihidrato de (2-benzidril-1-azobisciclo[2.2.2]oct-3-il)-(5-isopropil-2-metoxibencil)amina, de fórmula



Las reivindicaciones 13 y 16 se refieren a una composición farmacéutica que contiene una de las formas polimórficas I ó II de la reivindicación 1 y un excipiente

Las reivindicaciones 18 a 21 se refieren a un procedimiento para preparar un polimorfo que se caracteriza porque se agita el compuesto anhidro en un solvente orgánico (etanol isopropanol, acetato de etilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano acetona) en el cual cristaliza

- D1 enseña el compuesto de fórmula



((2S,3S)-N-(5-isopropil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicclo[2 2 2]octan-3-amina) y sus sales farmacéuticamente aceptables (ver folio 63)

- D2 enseña el compuesto (2S 3S)-N-(5-n-propil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicclo[2 2 2]octan-3-amina) y sus sales farmacéuticamente aceptables (ver folio 70)
- D3 enseña "cuando la disolución de un compuesto en agua se sobrepasa, la solución se hace sobresaturada y el compuesto pueda precipitar o cristalizar" "La velocidad de cristalización o crecimiento de los núcleos es proporcional a la sobresaturación" (folio 72) "El tamaño de las partículas cristalinas depende fuertemente de la concentración de la sustancia precipitante" (folio 73) "Los solvatos de drogas sólidas, p. ej. los hidratos, tienen estructuras cristalinas diferentes y solubilidades o mas altas o mas bajas que las formas anhidras" (folio 74). El proceso de cristalización depende de tres estados sucesivos un estado de sobresaturación

(superenfriamiento) formación de núcleos y crecimiento de cristales ó de partículas amorfas. La sobresaturación se puede lograr por evaporación de los solventes de una solución, por enfriamiento de la solución, si el soluto tiene un calor de disolución positivo, por producción de más soluto como consecuencia de una reacción química o al modificar el medio solvente por adición de diversas sustancias secundarias solubles. Según las condiciones de cristalización es posible controlar o modificar la índole de los cristales obtenidos. Cuando existe polimorfismo suele ser necesario un control cuidadoso de la temperatura y realizar una siembra con la forma de cristal deseada. A menudo el hábito o la forma de un cristal dado depende en gran medida de las impurezas de la solución, del pH, de la velocidad de agitación de la de enfriamiento y del solvente (folio 75).

- ♦ D4 enseña que por lo general el calor aumenta el poder disolvente y el exceso de sólido disuelto (es decir el tener una solución sobresaturada) a esta temperatura separa al enfriarse, en forma de cristales. Algunas sustancias disuelven en tan gran cantidad que sus soluciones forman cristales en cuanto se enfrían, en cambio otras se disuelven con gran dificultad aun en caliente y se requieren grandes cantidades de líquido que después necesitan mucho tiempo para evaporarse hasta sobresaturar la solución. El enfriamiento debe ser lento porque los cambios bruscos de temperatura producen alteraciones en la forma de los cristales (folio 76).

Con referencia a las reivindicaciones 1 - 12 que mencionan los polimorfos, (a) la forma anhidra (b) el dihidrato de forma (I) y (c) el dihidrato de forma (II) del diclorhidrato de (2-bencil-1-azobis[2,2,2]oct-3-il)-(5-isopropil-2-metoxibencil)amina se observa que las anterioridades no los mencionan expresamente. De manera que el objeto de las reivindicaciones 1 - 12, podría ser considerado nuevo.

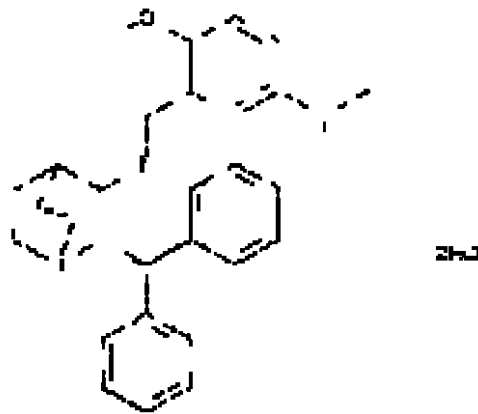
Con referencia a las reivindicaciones 13 y 16 que mencionan una composición farmacéutica que contiene una de las formas polimórficas I ó II de la reivindicación 1 y un excipiente se considera que podrían ser consideradas nuevas porque el principio activo que las caracteriza puede eventualmente ser considerado nuevo.

Como se observa las anterioridades no mencionan en sí la cristalización después de la síntesis del compuesto. De manera que el objeto de las reivindicaciones 14, 15, 17, podría ser considerado nuevo.

Evaluación del Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del 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*.

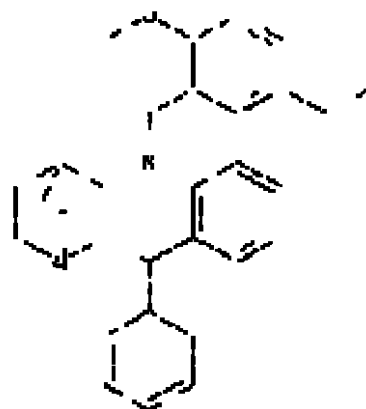
Las reivindicaciones 1 - 12 se refieren a los polimorfos, (a) la forma anhidra, (b) el dihidrato de forma (I) y (c) el dihidrato de forma (II) del diclorhidrato de (2-bencil-1-azobis[2,2,2]oct-3-il)-(5-isopropil-2-metoxibencil)amina, de fórmula



Las reivindicaciones 13 y 16 se refieren a una composición farmacéutica que contiene una de las formas polimórficas I o II de la reivindicación 1 y un excipiente

Las reivindicaciones 18 a 21 se refieren a un procedimiento para preparar un polimorfo que se caracteriza porque se agita el compuesto anhidro en un solvente orgánico (etanol, isopropanol, acetato de etilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetona) en el cual cristaliza

- D1 enseña el compuesto de fórmula



((2S,3S)-N-(5-isopropil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina) y sus sales farmacéuticamente aceptables (ver folio 83).

- D2 enseña el compuesto ((2S,3S)-N-(5-n-propil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina) y sus sales farmacéuticamente aceptables (ver folio 70).
- D3 enseña "cuando la disolución de un compuesto en agua se sobrepasa, la solución se hace sobresaturada y el compuesto puede precipitar o cristalizar" "La velocidad de cristalización ó crecimiento de los núcleos es proporcional a la sobresaturación" (folio 72) "El tamaño de las partículas cristalinas depende fuertemente de la concentración de la sustancia precipitante" (folio 73) Los solvatos de drogas sólidas, p. ej. los hidratos tienen estructuras cristalinas diferentes y solubilidades o más altas o más bajas que las formas anhidras" (folio 74) El proceso de cristalización depende de tres estados sucesivos: un estado de sobresaturación (superenfriamiento) formación de núcleos y crecimiento de cristales o de partículas amorfas. La sobresaturación se puede lograr por evaporación de los solventes de una solución, por enfriamiento de la solución, si el soluto tiene un calor de disolución positivo por producción de más soluto como consecuencia de una reacción

química ó al modificar el medio solvente por adición de diversas sustancias secundarias solubles. Según las condiciones de cristalización es posible controlar o modificar la índole de los cristales obtenidos. Cuando existe polimorfismo, suele ser necesario un control cuidadoso de la temperatura y realizar una siembra con la forma de cristal deseada. A menudo el hábito o la forma de un cristal dado depende en gran medida de las impurezas de la solución, del pH, de la velocidad de agitación, de la de enfriamiento y del solvente (folio 75).

- D4 enseña que por lo general el calor aumenta el poder disolvente y el exceso de sólido disuelto (es decir el tener una solución sobresaturada) a esta temperatura separa al enfriarse en forma de cristales. Algunas sustancias disuelven en tan gran cantidad que sus soluciones forman cristales en cuanto se enfrían en cambio otras se disuelven con gran dificultad aun en caliente y se requieren grandes cantidades de líquido que después necesitan mucho tiempo para evaporarse hasta sobresaturar la solución. El enfriamiento debe ser lento porque los cambios bruscos de temperatura producen alteraciones en la forma de los cristales (folio 76).

Se observa que la combinación de las enseñanzas de estas autoridades D1 que enseña ((2S,3S)-N-(5-isopropil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina) y sus sales farmacéuticamente aceptables (ver folio 63) ó D2 que enseña el compuesto (2S,3S)-N-(5-n-propil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina) y sus sales farmacéuticamente aceptables (ver folio 70) con D3 que enseña "cuando la disolución de un compuesto en agua se sobrepasa la solución se hace sobresaturada y el compuesto puede precipitar o cristalizar" "La velocidad de cristalización o crecimiento de los núcleos es proporcional a la sobresaturación" (folio 72). El tamaño de las partículas cristalinas depende fuertemente de la concentración de la sustancia precipitante (folio 73). Los solvatos de drogas sólidas, p.ej. los hidratos, tienen estructuras cristalinas diferentes y solubilidades o más altas o más bajas que las formas anhidras" (folio 74). El proceso de cristalización depende de tres estados sucesivos: un estado de sobresaturación (superenfriamiento), formación de núcleos y crecimiento de cristales o de partículas amorfas. La sobresaturación se puede lograr por evaporación de los solventes de una solución, por enfriamiento de la solución, si el soluto tiene un calor de disolución positivo, por producción de más soluto como consecuencia de una reacción química o al modificar el medio solvente por adición de diversas sustancias secundarias solubles. Según las condiciones de cristalización es posible controlar o modificar la índole de los cristales obtenidos. Cuando existe polimorfismo, suele ser necesario un control cuidadoso de la temperatura y realizar una siembra con la forma de cristal deseada. A menudo el hábito o la forma de un cristal dado depende en gran medida de las impurezas de la solución, del pH, de la velocidad de agitación, de la de enfriamiento y del solvente (folio 75) o D4 que enseña que por lo general el calor aumenta el poder disolvente y el exceso de sólido disuelto (es decir el tener una solución sobresaturada) a esta temperatura separa al enfriarse en forma de cristales. Algunas sustancias disuelven en tan gran cantidad que sus soluciones forman cristales en cuanto se enfrían, en cambio otras se disuelven con gran dificultad aun en caliente y se requieren grandes cantidades de líquido que después necesitan mucho tiempo para evaporarse hasta sobresaturar la solución. El enfriamiento debe ser lento porque los cambios bruscos de temperatura producen alteraciones en la forma de los cristales (folio 76), sugiere los polimorfos (a) la forma anhidra, (b) el dihidrato de forma (I) y (c) el dihidrato de forma (II) del diclorhidrato de (2-bencidni-1-azobicyclo[2.2.2]oct-3-ii)-

(5-isopropil-2-metoxibencil)amina, que son objeto de esta solicitud. Las reivindicaciones no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a los polimorfos, así que estos son obvios y evidentes para una persona versada en la materia. Debido a que (a) los polimorfos de esta solicitud son evidentes para una persona conocedora de la materia a partir de las anterioridades, porque es conocido el compuesto y el proceso de cristalización y para una persona conocedora de la materia era evidente el obtener los polimorfos de esta solicitud de manera similar, (b) las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a los polimorfos, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, porque la estructura cristalina se forma de manera espontánea y la organización de los átomos de la molécula está determinada por las condiciones (concentración de la solución, tipo de solvente, impurezas de la solución, pH, velocidad de agitación, velocidad de enfriamiento) así que estas son obvias para una persona versada en la materia y (c) el problema planteado en esta solicitud era la necesidad de proporcionar un antagonista de receptores activos NK-1 del SNC para tratar dolencias causadas por disminución de la neurotransmisión mediada por la sustancia P y puesto que para resolver este problema técnico la solicitud proporciona los polimorfos (a) la forma anhidra, (b) el dihidrato de forma (I) y (c) el dihidrato de forma (II) del diclorhidrato de (2-benzodol-1-azobencilo[2,2,2]oct-3-il)-(5-isopropil-2-metoxibencil)amina es decir de manera similar a como se resolvía en las anterioridades entonces las reivindicaciones 1 - 12 y 18 - 21 de esta solicitud no tienen nivel inventivo.

Con respecto a las reivindicaciones 13 y 16 que mencionan una composición farmacéutica que contiene una de las formas polimórficas I o II de la reivindicación 1 y un excipiente se observa que no tienen nivel inventivo porque el compuesto activo que las caracteriza no tiene nivel inventivo.

El hidrato no tiene nivel inventivo porque es de conocimiento general que las sales pueden aparecer en forma anhidra y en forma hidratada.

El método mencionado es una forma convencional para obtener una sal cristalizada, de modo que también carece de nivel inventivo.

Lo reivindicado tendría nivel inventivo si el hidrato fuera nuevo y si además presentara propiedades sorprendentes y resolviera un problema que no se había resuelto en la técnica, en comparación con el compuesto del estado del arte.

6 Conclusion

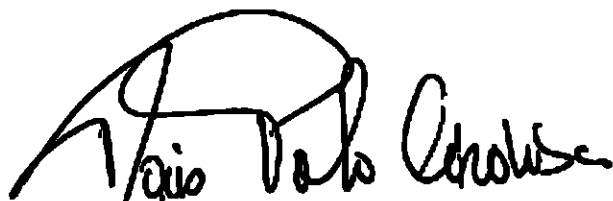
En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 92 21877	1 - 12 y 18 - 21	Nivel inventivo
D2	WO 94 11385	1 - 12 y 18 - 21	Nivel inventivo
D3	Litro (*)	1 - 12 y 18 - 21	Nivel inventivo
D4	Libro (**)	1 - 12 y 18 - 21	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión se

denegará la patente

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No 10 de 2001



DORIS POLO CÓRDOBA
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha
_____ 26 Mayo 2015

CONCEPTO TÉCNICO No 684	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202007
-----------------------------------	--

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN B-43866

EDICTO No 12892

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HA DE SABER:

Que esta Superintendencia profirió Resolución No 22844 de 18-SEP 2005 Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud correspondiente a **PLUIMORFOS DE UN DICLOPERIDRATO CRISTALINO DE 470BICICLO[2.2.2]OCT-3 ILAMINA Y SUS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS**

ARTICULO SEGUNDO-Notar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Carlos Calle o a quien haga sus veces en su calidad de representante de Pfizer Productiva, entregándole copia de la misma advirtiéndole que contra esta decisión el recurso de reposición interponible ante el Superintendente de Industria y Comercio, el momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C. a los 7^{OS} DE OCT 2005

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

JAMES KENNEDY ESCOBAR

Para notificar a los interesados se fija al presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de 10, diez días hábiles contados a partir de las 8:00 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad Hoc 04 OCT 2005 Este edicto se designa no. 18-OCT-2005 a las cinco (5:00 p.m.)
Secretaría General Ad Hoc
EDICTO No 12892