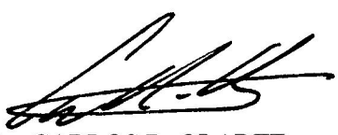
RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC Adjunto	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud	☒
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☒
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms	☐
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA 

NOMBRE CARLOS R. OLARTE CC. 79.782.747 de Bogotá T.P.No. 74.295

3 M

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00343885 00000000 Folios: 51
Fecha (AMD): 2000-05-13 17:05:07
Recibe : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 30,071
FECHA : MAYO 12 DE 2000

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050 00024-9	596215	16,450,000.00

C O N C E P T O

CANT.	NOMENCLATURA	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	5'005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL : $	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & McKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

PODER

La abajo firmante **PFIZER PRODUCTS INC.**, una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en **Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, declara por el presente otorgar a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o JAMES W.F. RAISBECK y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS R. OLARTE** poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: **Registro de marcas, renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depósitos de nombres comerciales, cambios de dirección registro de patentes de invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección**, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante par recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quien vayan a representar a la compañía judicial y estrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América.**
A los 8 días del mes de Octubre de 1997

PFIZER PRODUCTS INC.
(Firma ilegible)
ALLEN J. SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de 1997.
Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998



6

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & McKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

CERTIFICADO NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América**, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**

4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que está es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

   Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha 24 de febrero de 1997.

05 MAY 2000

Resolución No. 0011
Minijusticia 1996

Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
El Notario Público
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)
)b.j.
Condado de Nueva York) No.**21320**

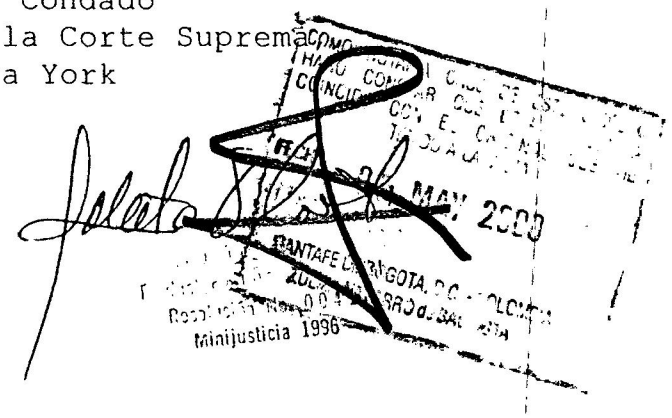
Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

JOHN ALPHONSO

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba, y cuyo nombre está suscrito en el mismo, era en el momento de ejecutar dicha prueba, un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado, para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado, y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado; que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este **14 de octubre de 1997.**

Firma ilegible
Funcionario del Condado
Funcionario de la Corte Suprema
Condado de Nueva York



Legalización No. **148381** del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1997.
Firma ilegible
Federico Mejía Mejía
Cónsul de Colombia

Legalización No. **065918** del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.
Firma ilegible
Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.
Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M. OLARTE GARCIA,** Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 AUG 13 9:53
JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

MINISTERIO DE REL. ...NES EXTERIORES
165812
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESCRIPCIÓN LAS FUNCIONES INDICADAS

FECHA 25 MAY 2000

9

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017
TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

C E R T I F I C A :

Que el (la) Sr.(a) **NORMAN GOODMAN**, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que JOHN ALPHONSO es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por ALLEN J. SPIEGEL en su calidad de VICEPRESIDENTE de la firma PFIZER PRODUCTS, INC., compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

Que ha tenido a la vistalos documentos probatorios de los hechos citados y constatados por el Notario Público y el County Clerk de New york, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US$56.00 RECIBO No. 14881

Federico Mejía Vallejo
Cónsul de Colombia

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

EXIBIDO DE ESTE DESPACHO
COPIA
HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA ES FIEL COPIA DEL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
MAY 2000
ZULMA NAVARRO BAUTISTA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

065918

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 13 AM 9:15

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELEFONO: 285-1400
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, **PFIZER PRODUCTS INC.**, a corporation organized under the laws of **the State of Connecticut, United States of America**, located in **Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America,** declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W.F. RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R. OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.

ALLEN J. SPIEGEL
VICE PRESIDENT

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domicilada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

declara por el presente otrogar a
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W. F. RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comercia-
les, cambios de direccion. continua atras.
a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otrogar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dàndoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en New York, Estado de New York, Estados Unidos de América.

a los 8 días del mes de Octubre de 1997

State of New York)
County of New York)

SUBSCRIBED AND SWORN to before me this 8th day of October 1997.

JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

COUNTY CLERK

COMO HECHO COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA
CORTE DE ESTE CIRCULO ESTA FOTOCOPIA
2000
SANTAFE DE BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
NOTARIO de BAUTISTA

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELEFONO: 285-1400
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of October 1997, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That ALLEN J. SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York, United States of America,

set his hand on the foregoing document

2. That the grantor is to me personally know and that he/she has legal capacity to execute the instrument

3. That the grantor has executed the foregoing docuemnt as

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC.

4. That the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC.

having its home office in Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America,

is duly organized, has present existence and that the purposes for which the power of attorney is given within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor ha in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Resolution of Pfizer Products Inc. dated 24 February 1997.

JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

Notary Public

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 dias del mes de Octubre de 19 97, el suscrito Notario

DA FE

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

mayor y domiciliado en New York, Estado de New York, Estados Unidos de América.
suscribio de su puño y letra el documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácte de:

Vice-presidente

de la persona juridica

PFIZER PRODUCTS INC.

4. Que la persona juridica

PFIZER PRODUCTS INC.

con sede en Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de America está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que esta es legitima

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono especificamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha 24 de febrero de 1997.

COPIA DE ESTE CIRCULO NOTARIA CONSTA QUE ESTA FOTOCOPIA FIEL COPIA DEL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
FECHA 15 MAY 2000
SANTAFE DE BOGOTA D.C. - COLOMBIA
IVULMA NAVARRO DE BAUTISTA

El Notario Público

12

Esta es una traducción parcial al idioma español de un documento escrito originalmente en el idioma inglés.

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS AQUELLOS A QUIEN ESTE DOCUMENTO SE LES PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Febrero 14, 2000

ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE LO ANEXADO A LA PRESENTE ES UNA FIEL COPIA DE LOS EXPEDIENTES DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AQUELLOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA A CONTINUACION QUE REUNIERON LOS REQUERIMIENTOS PARA QUE SE LE CONCEDA UNA FECHA DE PRESENTACION BAJO 35 USC (Código de los Estados Unidos) 111.

NO. DE SOLICITUD: 60/140,233

FECHA DE PRESENTACION: 22 *de Junio de 1999*

SELLO DE LA
OFICINA DE MARCAS Y PATENTES
DE LOS ESTADOS UNIDOS DE

Por la Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

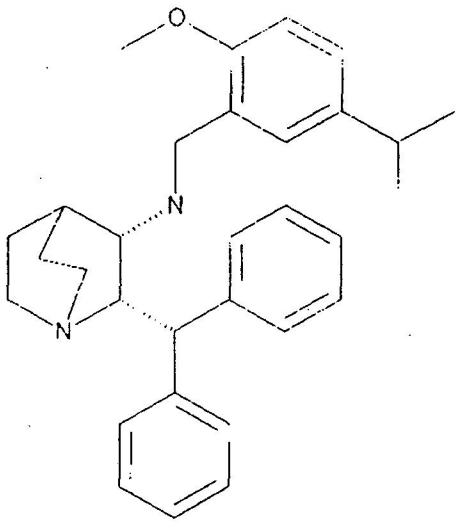
[firma ilegible]

T. WALLACE
Oficial de Certificación

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Las formas cristalinas del diclorhidrato de (2-bencidril-1-azobiciclo[2.2.2]oct-3-il)-(5-isopropil-2-metoxibencil)amina de fórmula



. 2HCl

selecionándose las citadas formas cristalinas se seleccionan del grupo formado por:

a) una forma anhidra del diclorhidrato higroscópico,

b) un polimorfo de forma I del diclorhidrato dihidrato no higroscópico, que exhibe el siguiente diagrama de difracción de rayos X

Pico n°	1	2	3	4	5	6	7	8
Espacio (d)	17,2	9,5	8,4	6,9	4,9	4,4	3,9	3,5

y

c) un polimorfo de forma II de diclorhidrato dihidrato no higroscópico, que exhibe el siguiente diagrama de difracción de rayos X:

Pico nº	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Espacio (d)	11,3	8,8	7,5	6,4	4,9	4,5	3,8	3,7	3,0

2. El diclorhidrato anhidro de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el hábito cristalino del diclorhidrato anhidro son bastoncillos.

3. El diclorhidrato anhidro de acuerdo con la reivindicación 2, en el que los citados bastoncillos tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 5 a 30 μm.

4. El diclorhidrato anhidro de acuerdo con la reivindicación 1, en el que un termograma de calorimetría diferencial de barrido presentó una endotermia pronunciada con un comienzo a aproximadamente 224°C, una temperatura máxima de aproximadamente 236°C y una ΔH_f de aproximadamente 32,8 cal/g.

5. El polimorfo del diclorhidrato dihidrato no higroscópico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el hábito cristalino de la forma I son escamas.

6. El polimorfo del diclorhidrato dihidrato de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el tamaño de las escamas cristalinas de la forma I es de aproximadamente 30 a 60 μm.

7. El polimorfo del diclorhidrato dihidrato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la solubilidad de la forma I es de aproximadamente 640-1.160 mg/ml.

8. El polimorfo del diclorhidrato dihidrato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la forma I tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido con comienzos a aproximadamente 175 y 230°C.

9. El polimorfo del diclorhidrato dihidrato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la forma II tiene una solubilidad de aproximadamente 390 a 400 mg/ml.

10. El polimorfo del diclorhidrato dihidrato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el hábito cristalino de la forma II son escamas.

11. El polimorfo de la forma II de acuerdo con la reivindicación 10, en el que las escamas cristalinas tienen un intervalo de tamaño de aproximadamente 15 a 25 μm.

12. El polimorfo del diclorhidrato dihidrato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la forma II tiene una solubilidad de aproximadamente 390 a 400 mg/ml.

13. Una composición farmacéutica que tiene actividad antagonista de la sustancia P y que comprende por lo menos una de las formas polimórficas I o II de acuerdo con la reivindicación 1, en una cantidad eficaz en el tratamiento de la emesis y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. Un procedimiento para tratar la emesis, que

comprende administrar a un paciente que necesite tratamiento una cantidad eficaz de la forma polimórfica I del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

15. Un procedimiento para tratar la emesis, que comprende administrar a un paciente que necesite tratamiento una cantidad antiemética eficaz de la forma polimórfica II del compuesto de acuerdo con la reivindicación 13.

16. Una composición farmacéutica que tiene actividad antagonista de la sustancia P y que comprende el diclorhidrato anhidro de acuerdo con la reivindicación 1, en una cantidad eficaz en el tratamiento de la emesis y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

17. Un procedimiento para tratar la emesis, que comprende administrar a un paciente que necesite tratamiento una cantidad antiemética eficaz del diclorhidrato anhidro del compuesto de acuerdo con la reivindicación 16.

18. Un procedimiento para preparar la forma polimórfica I del diclorhidrato dihidrato cristalino del diclorhidrato anhidro de (2-bencidril-1-azobiciclo[2.2.2]oct-3-il)-(5-isopropil-2-metoxibencil)amina, que comprende agitar a temperatura ambiente el diclorhidrato anhidro en un disolvente orgánico que contiene aproximadamente de un 0,5 a un 2,5% de agua durante aproximadamente 15 a 25 horas para realizar la cristalización.

19. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación

18, en el que los disolventes orgánicos se seleccionan de alcohol etílico, alcohol isopropílico, acetato de etilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano y acetona.

20. Un procedimiento para preparar la forma polimórfica II del diclorhidrato dihidrato cristalino del diclorhidrato anhidro de (2-bencidril-1-azobiciclo[2.2.2]oct-3-il)-(5-isopropil-2-metoxibencil)amina, que comprende agitar a temperatura ambiente la forma I del diclorhidrato dihidrato o el diclorhidrato anhidro en un disolvente orgánico que contiene aproximadamente de un 3 a un 5% de agua durante aproximadamente 15 a 25 horas para realizar la cristalización.

21. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20, en el que los disolventes orgánicos se eligen de acetato de etilo con aproximadamente un 3,5% de agua, tetrahidrofurano con aproximadamente un 5% de agua, acetona con aproximadamente un 5% de agua y acetonitrilo con aproximadamente un 5% de agua.

18

PA 205707

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

February 14, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: *60/140,233*
FILING DATE: *June 22, 1999*

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

T. WALLACE
Certifying Officer

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

	Docket Number	PC10400	Type a plus sign (+) inside this box

INVENTOR(s)/APPLICANT(s)

LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)
ALLEN	DOUGLAS	J. M.	New London, CT
APPLETON	TROY	A.	East Lyme, CT
GUMKOWSKI	MICHAEL	J.	Old Lyme, CT
MUEHLBAUER	DAVID	J.	North Stonington, CT
NORRIS	TIMOTHY		Gales Ferry, CT

TITLE OF THE INVENTION *(280 characters max)*

POLYMORPHS OF A CRYSTALLINE AZO-BICYCLO 2, 2 ,2, OCT-3-YL AMINE DIHYDROCHLORIDE AND THEIR PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

CORRESPONDENCE ADDRESS

Paul H. Ginsburg
Pfizer Inc
235 East 42nd Street
New York, NY 10017-5755

ENCLOSED APPLICATION PARTS *(check all that apply)*

☒ Specification Number of Pages 5 ☒ Claim(s) Number of Pages 3 pages

☐ Drawing(s) Number of Sheets ☒ Other (specify) Abstract 1 page

METHOD OF PAYMENT *(check one)*

☐ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees ☒ The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to, and credit any overpayment to Deposit Account Number: 16-1445. Two copies of this page are enclosed.	PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT($)	$150.00

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government

☒ No.

☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE Jolene W. Appleman DATE: 6/22/99

TYPED or PRINTED NAME Jolene W. Appleman REGISTRATION NO: 35,428 *(if appropriate)*

☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

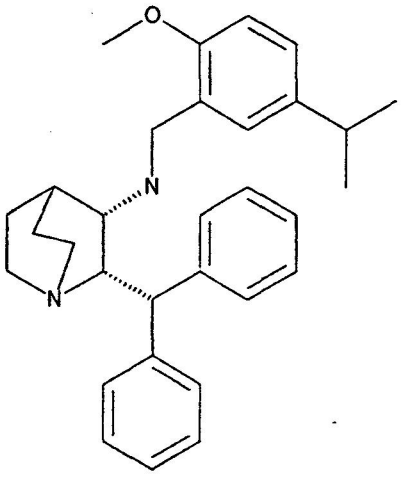
PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

USERS\DOCS\LA21952\LPJWA\2W3M01! DOC / 134914 / PROV COVER FORM - PC10400 6/22/99

Express Mail No. EL163959264US

POLYMORPHS OF A CRYSTALLINE AZO-BICYCLO 2,2,2, OCT-3-YL AMINE DIHYDROCHLORIDE AND THEIR PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

This invention is directed to certain polymorphs and forms of crystalline (2-Benshydryl-1-azo-bicyclo 2,2,2 oct-3yl)-(5-isopropyl-2-methoxybenzyl)-amine dihydrochloride (hereafter the dihydrochloride salt) and their pharmaceutical compositions. The dihydrochloride salt is a CNS active NK-1 receptor antagonist and this invention is directed to methods of treating conditions effected or facilitated by a decrease in substance P mediated neuro-transmission. This invention is also directed to a substance P antagonist which is evaluated for acute and delayed anti-emetic efficacy in a mammal including humans receiving chemotherapy. Treating is defined here as preventing and treating.



. 2HCl

United States Patent Number 5,393,762 and United States Serial Number 08/816,016 both incorporated by reference, describe pharmaceutical compositions and treatment of emesis using NK-1 receptor antagonists. The crystalline anhydrous dihydrochloride is hygroscopic at humidities of about 52 % or greater and forms dihydrates. The dihydrates do not readily dehydrate when exposed to low relative humidity of about 33% or less.

Summary of the Invention

The present invention relates to the anhydrous dihydrochloride of (2-Benzhydryl-1-azo-bicyclo 2,2,2oct-3-yl)-(5-isoproyl-2-methoxybenzyl)-amine, the dihydrochloride dihydrate and its two polymorphs.

In one embodiment of the invention, the anhydrous dihydrochloride is a crystalline hygroscopic single form. The morphology of the anhydrous dihydrochloride is rods with particle size of about 5 to 30μm yielding birefringence. A differential scanning calorimetry

Express Mail No. EL163959264US

(DSC) thermogram gave a sharp endotherm with an onset at 224°C, Tmax at 236°C and a ΔHf of 32.8 cal/gram.

In two other embodiments, the dihydrochloride dihydrate is in Form I or Form II. Form I is characterized by the X-ray diffraction pattern below:

Dihydrochloride Dihydrate Form I

Peak No.	1	2	3	4	5	6	7	8
d space	17.2	9.5	8.4	6.9	4.9	4.4	3.9	3.5

Form I of the dihydrochloride dihydrate is a nonhydroscopic single form and discloses a Differential Scanning Calorimetry thermogram with onsets at about 150°C and 230°C. Form I has a solubility of about 110 to 120 milligrams per milliliter. The crystalline habit of Form I is flakes with a size range of about 30μm to 60μm.

Form II is characterized by the X-ray diffraction pattern below:

Dihydrochloride Dihydrate Form II

Peak No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
d space	11.3	8.8	7.5	6.4	4.9	4.5	3.8	3.7	3.0

Form II is a lower energy, more stable form than Form I. Form II has a solubility of about 390-400 milligrams per milliliter. Form II's crystalline habit is flakes of about 15 to 25 μm.

The method of making the polymorphic Form I of the dihydrochloride dihydrate comprises stirring at ambient temperature the anhydrous dihydrochloride in an organic solvent containing about 0.5 to 2.5% water for about 15 to 25 hours to effect crystallization. The organic solvents are selected from ethyl or isopropyl alcohol, ethyl acetate, acetonitrile, tetrahydrofuran and acetone all containing about 0.5% to 2.5% water.

The method of making the polymorphic Form II of the dihydrochloride dihydrate comprises stirring Form I or the anhydrous dihydrochloride at ambient temperature in an organic solvent containing about 3 to 5% water for about 15 to 25 hours to effect crystallization. The solvents are chosen from ethyl acetate with about 5% water, tetrahydrofuran with about 5% water, acetone with about 5% water and acetonitrile with about 5% water.

Another aspect of the invention relates to a pharmaceutical composition having pharmaceutical activity which comprises at least one of polymorphic Forms I and II of the dihydrochloride dihydrate and the anhydrous dihydrochloride in the treatment of emesis. A

22

method of treating emesis comprises administering to a subject in need of treatment, an antiemetic effective amount of Form I or II or the anhydrous dichloride.

Detailed Description of the Invention

Polymorphic Form I of the dihydrochloride dihydrate may be formed by stirring the anhydrous form of the compound in an appropriate organic solvent containing 0.5% to 2.5% water for a suitable time to effect the crystallization. Appropriate solvents may include the following: ethyl or isopropyl alcohol, ethyl acetate, acetonitrile, tetrahydrofuran, and acetone, all containing between 0.5% to 2.5.% water.

Polymorphic Form II may be formed by stirring either Form I or the anhydrous form of the dihydrochloride in an appropriate organic solvent containing 3% to 5% water for a suitable time to effect the crystallization. Appropriate solvents may include the following; Ethyl acetate containing 3.5% water, tetrahydrofuran (THF) containing 5% water, acetone containing 5% water and water.

The "wet" THF bridge resulted in complete conversion to Form II. When Form I is slurried in THF with less than 2% H_2O there is no conversion to Form II. When Form I is slurried in THF with about 3% to 5% H_2O, the conversion is to Form II. When Form I is slurried in THF with >5% H_2O, solubility increases dramatically due to the high aqueous solubility.

Table I below shows an ambient polymorph screen with wet solvents:

Table I

Polymorph Isolated	Starting Form	Solvent	Isolation Temperature	Isolation Method
Form I	Form I	IPO/5% H_2O	ambient	Slurry
Form II	Form I	Ethyl Acetate/3.5% H_2O	ambient	Slurry
Form I	Form I	Acetonitrile/5% H_2O	ambient	Slurry
Form II	Form I	Tetrahydrofuran/5%H_2O	ambient	Slurry
Form II	Form I	Acetone/ 5% H_2O	ambient	Slurry
Form II	Form I	H_2O	ambient	solutions seeded with Form II

Table II below gives a polymorph characterization of Form I and Form II:

Table II

Assay	Form I	Form II
Combination Analysis	dihydrochloride, dihydrate	dihydrochloride, dihydrate
Karl Fisher	7.08%	7.10%
Powder X-ray	Form I	Form II
Fusion Microscopy	Slow water loss (50°C-75°C)	Sharp water loss ~100°C
VTI (% H_2O absorbed)	0.8% wt.	0.4% wt.
Aqueous Intrinsic Solubility	>648 mg/ml.	<329 mg.ml
Aqueous Equilibrium	>1155 mg/ml.	395 mg/ml.
Crystal Habit	flake, ~ 30 x 60 µm	flake, ~15 x 25 µm
TGA/DTA	Water loss 30°C-110°C, two events prior to degradation @194°C	Water loss 30°C-100°C with apparent degradation @ 178°C
Differential Scanning Calorimetry (DSC)	Event @ ~ 175°C then degradation @ ~230°C. Water loss is undetected,	Hydrates Off @ ~ 130°C and ~155°C, possible re-cryst @ ~170°C, possible anhydrous melt @ 240°C, then degradation

EXAMPLE 1

Preparation of crystalline anhydrous dihydrochloride

A mixture of Benshydryl-1-azo-bicyclo 2,2,2 oct-3yl)-(5-isopropyl-2-methoxybenzyl)-amine dihydrochloride dihydrate (10.0g) in ethylacetate (100ml) was heated at reflux in a Dean and Start apparatus for 23 hours. The reaction was cooled to room temperature and stirred for 1 hour. The solid was removed by filtration, washed with ethylacetate (20 ml) and dried in vacuo at 55°C with a nitrogen bleed for 24 hours to give the anhydrate as a white solid.

EXAMPLE 2

Preparation of the crystalline dihydrate Form I

A 53.2 Kg portion of the 1-R-(-)-camphorsulfonate salt is dissolved in a mixture of 266 L of water and 266 L of methylene chloride. The pH is adjusted to a range of 10-14 with 5.08 L of 50% sodium hydroxide. The product rich methylene chloride layer is separated and back washed with 53.2 L of water. The methylene chloride is concentrated atmospherically and is displaced by tetrahydrofran (668.4L). A 13.9 L portion of 12 N hydrochloric acid is added to

the tetrahydrofuran and the mixture is heated to reflux for 3 hours. The resulting slurry is cooled to 25°C to 30°C, granulated for 1 hour and the Form 1 crystal is collected by filtration.

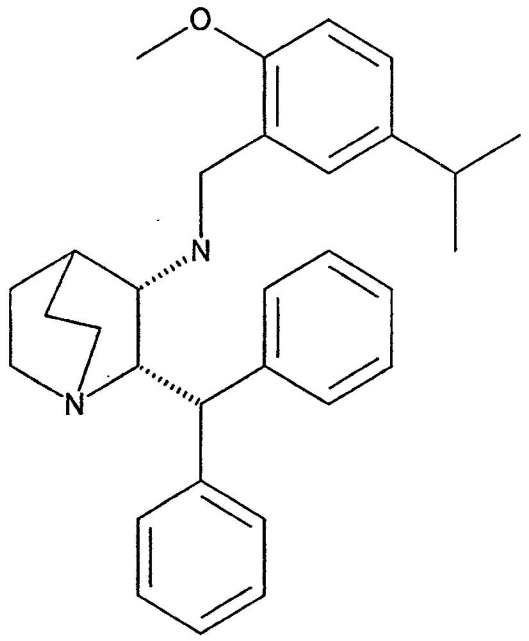
EXAMPLE 3

Preparation of the crystalline dihydrate Form II

A 25 Kg portion of Form I dihydrate is slurried in THF/3%-5% water (3001 L THF+ 101 L water) at reflux (-64°C) for 48 hours. The slurry is cooled to 25°C to 30°C, granulated for 1 hour and the Form II collected by filtration.

WE CLAIM

1. The crystalline forms of (2-Benzhydryl-1-azo-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-(5-isopropyl-2-methoxy-benzyl)-amine dihydrochloride having the formula



. 2HCl

wherein said crystalline form is selected from the group consisting of

a) a hygroscopic dihydrochloride anhydrous form;

b) a nonhygroscopic dihydrochloride dihydrate, Form I polymorph exhibiting the x-ray powder diffraction pattern.

Peak No.	1	2	3	4	5	6	7	8
d space	17.2	9.5	8.4	6.9	4.9	4.4	3.9	3.5

and

c) a nonhygroscopic dihydrochloride dihydrate, Form II polymorph exhibiting the x-ray powder diffraction pattern

Peak No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
d space	11.3	8.8	7.5	6.4	4.9	4.5	3.8	3.7	3.0

Express Mail No. EL 163959244 US

2. The anhydrous dihydrochloride according to claim 1 wherein the anhydrous dihydrochloride crystalline habits are rods.

3. The anhydrous dihydrochloride according to Claim 2 wherein said rods have a particle size of about 5 to 30 μm.

4. The anhydrous dihydrochloride according to Claim 1 wherein a differential scanning calorimetry thermogram gave a sharp endotherm with an onset at about 224°C, temperature maximum at about 236°C and a ΔHf of about 32.8 cal/gram.

5. The nonhygroscopic dihydrochloride dihydrate polymorph according to Claim 1 wherein Form I's crystalline habit are flakes.

6. The dihydrochloride dihydrate polymorph according to Claim 5 wherein Form I's crystalline flake size is about 30 μm to 60 μm.

7. The dihydrochloride dihydrate polymorph according to Claim 1, wherein Form I's solubility is about 640 - 1160 mg/ml.

8. The dihydrochloride dihydrate polymorph according to Claim 1 wherein Form I has a differential scanning calorimetry thermogram with onsets at about 175°C and 230°C.

9. The dihydrochloride dihydrate polymorph according to Claim 1, wherein Form II has a solubility of about 390 to 400 mg/ml.

10. The dihydrochloride dihydrate polymorph according to Claim 1 wherein Form II's crystalline habit are flakes.

11. The Form II polymorph according to Claim 10 wherein the crystalline flakes have a size range of about 15 to 25 μm.

12. The dihydrochloride dihydrate polymorph according to Claim 1 wherein Form II has a solubility of about 390 to 400 mg/ml.

13. A pharmaceutical composition having substance P antagonist activity comprising at least one of the polymorphic Forms I or II according to Claim 1, in an amount effective in the treatment of emesis and a pharmaceutically acceptable carrier.

14. A method of treating emesis which comprises administering to a subject in need of treatment an antiemetic effective amount of the polymorphic Form I of the compound according to Claim 1.

15. A method of treating emesis which comprises administering to a subject in need of treatment an antiemetic effective amount of the polymorphic Form II of the compound according to Claim 13.

16. A pharmaceutical composition having substance P antagonist activity comprising the anhydrous dihydrochloride according to Claim 1, in an amount effective in the treatment of emesis, and a pharmaceutically acceptable carrier.

17. A method of treating emesis which comprise administering to a subject in need of treatment an antiemetic effective amount of the anhydrous dihydrochloride of the compound according to Claim 16.

18. A method of making crystalline dihydrochloride dihydrate polymorphic Form I of the anhydrous dihydrochloride of (2-Benzhydryl-1-azo-bicyclo 2,2,2 Oct-3-yl)-(5-isopropyl-2-methoxybenzyl)-amine comprising stirring at ambient temperature the anhydrous dihydrochloride in an organic solvent containing about 0.5 to 2.5% water for about 15 25 hours to effect crystallization.

19. A method of Claim 18 wherein the organic solvents are selected from ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl acetate, acetonitrile, tetrahydrofuran and acetone.

20. A method of making crystalline dihydrochloride dihydrate polymorphic Form II of the anhydrous dihydrochloride of (2-Benzhydryl-1-azo-bicyclo 2,2,2Oct-3-yl)-(5-isopropyl-2-methoxybenzyl)-amine comprising stirring at ambient temperature Form I of the dihydrochloride dihydrate or the anhydrous dichloride in an organic solvent containing about 3 to 5% water for about 15 to 25 hours to effect crystallization.

21. The method of Claim 20 wherein the organic solvents are chosen from ethyl acetate with about 3.5% water, tetrahydrofuran with about 5% water, acetone with about 5% water and acetonitrile with about 5% water.

28

POLYMORPHS OF CRYSTALLINE AZO-BICYCLO[2,2,2]OCT-3-YL AMINE DIHYDROCHLORIDE AND THEIR PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

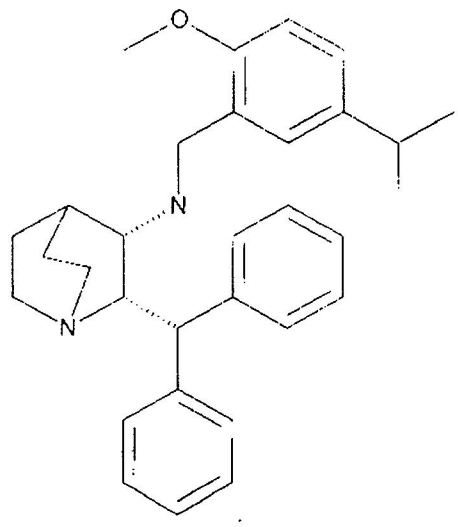
Abstract

Two crystalline polymorphic forms of (2-Benzhydryl-1-azo-bicyclo(2.2.2]Octyl-3-yl)-(5-iso-propyl-2-methoxybenzyl)amine dihydrochloride dihydrate are Form I and Form II. The pharmaceutical composition containing at least are of these polymorphs has advantageous stability for formulation to treat emesis in patients receiving chemotherapy. The administration of this pharmaceutical composition is conventional oral by preferably tablet or capsule or intravenous. A method of making Forms I and II is also disclosed.

Express Mail No. EL163959264US

POLIMORFOS DE UN DICLORHIDRATO CRISTALINO DE AZOBICICLO[2.2.2]OCT-3-ILAMINA Y SUS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Esta invención se refiere a ciertos polimorfos y formas de diclorhidrato cristalino de (2-bencidril-1-azobiciclo[2.2.2]octil-3-il)-(5-isopropil-2-metoxibencil)amina (denominado en lo sucesivo sal diclorhidrato) y a sus composiciones farmacéuticas. La sal diclorhidrato es un antagonista de receptores activos NK-1 del sistema nervioso central y esta invención se refiere a procedimientos para tratar dolencias, realizados o facilitados por una disminución de la neurotransmisión mediada por la sustancia P. Esta invención se refiere también a un antagonista de la sustancia P que se evalúa para determinar su eficacia antiemética aguda y retardada en un mamífero, incluido el hombre, que recibe quimioterapia. Tratamiento se define en este documento como prevención y tratamiento.



. 2HCl

La patente de los Estados Unidos número 5.393.762 y la patente de los Estados Unidos número de serie 08/816.016, incorporadas ambas como referencia, describen composiciones farmacéuticas y tratamiento de la emesis usando antagonistas de receptores NK-1. El diclorhidrato anhidro cristalino es higroscópico a humedades de aproximadamente un 52% o más y forma dihidratos. Los dihidratos no se deshidratan fácilmente cuando se exponen a una humedad relativa baja de aproximadamente un 33% o menos.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere al diclorhidrato anhidro de (2-bencidril-1-azobiciclo[2.2.2]oct-3-il)-(5-isopropil-2-metoxibencil)amina, al diclorhidrato dihidrato y a sus dos polimorfos.

En una realización de la invención, el diclorhidrato anhidro es una única forma higroscópica cristalina. La morfología del diclorhidrato anhidro son bastoncillos con un tamaño de partícula de aproximadamente 5 a 30 μm que producen birrefringencia. Un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) presenta una endotermia pronunciada con un comienzo a 224°C, una temperatura máxima a 236°C y una ΔH_f de 32,8 cal/g.

En otras dos realizaciones, el diclorhidrato dihidrato está en la forma I o en la forma II. La forma I se caracte-

riza por el siguiente diagrama de difracción de rayos X:

Forma I del diclorhidrato dihidrato

Pico nº	1	2	3	4	5	6	7	8
Espacio (d)	17,2	9,5	8,4	6,9	4,9	4,4	3,9	3,5

La forma I del diclorhidrato dihidrato es una única forma no higroscópica y presenta un termograma de calorimetría diferencial de barrido con comienzos a aproximadamente 150 y 230°C. La forma I tiene una solubilidad de aproximadamente 110 a 120 miligramos por mililitro. El hábito cristalino de la forma I son escamas con un intervalo de tamaños de aproximadamente 30 a 60 μm.

La forma II se caracteriza por el siguiente diagrama de difracción de rayos X:

Forma II del diclorhidrato dihidrato

Pico nº	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Espacio (d)	11,3	8,8	7,5	6,4	4,9	4,5	3,8	3,7	3,0

La forma II es de menor energía y más estable que la forma I. La forma II tiene una solubilidad de aproximadamente 390-400 miligramos por mililitro. El hábito cristalino de la forma II son escamas de aproximadamente 15 a 25 μm.

El procedimiento para preparar la forma polimórfica I del diclorhidrato dihidrato comprende agitar a temperatura ambiente el diclorhidrato anhidro en un disolvente orgánico que contenga aproximadamente de un 0,5 a un 2,5% de agua durante aproximadamente 15 a 25 horas para realizar la cristalización. Los disolventes orgánicos se seleccionan de alcohol etílico o isopropílico, acetato de etilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano y acetona, conteniendo todos aproximadamente de un 0,5 a un 2,5% de agua.

El procedimiento para preparar la forma polimórfica II del diclorhidrato dihidrato comprende agitar la forma I o el diclorhidrato anhidro a temperatura ambiente en un disolvente orgánico que contenga aproximadamente de un 3 a un 5% de agua durante aproximadamente 15 a 25 horas para realizar la cristalización. Los disolventes se eligen de acetato de etilo con aproximadamente un 5% de agua, tetrahidrofurano con aproximadamente un 5% de agua, acetona con aproximadamente un 5% de agua y acetonitrilo con aproximadamente un 5% de agua.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que tiene actividad farmacéutica y que comprende por lo menos una de las formas polimórficas I y II del diclorhidrato dihidrato y el diclorhidrato anhidro en el tratamiento de la emesis. Un procedimiento para tratar la emesis comprende administrar a un paciente que

necesite tratamiento una cantidad antiemética eficaz de la forma I o II o del diclorhidrato anhidro.

Descripción detallada de la invención

Se puede formar la forma polimórfica I del diclorhidrato dihidrato agitando la forma anhidra del compuesto en un disolvente orgánico apropiado que contenga de un 0,5 a un 2,5% de agua durante un tiempo adecuado para realizar la cristalización. Los disolventes apropiados pueden incluir los siguientes: alcohol etílico o isopropílico, acetato de etilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano y acetona, conteniendo todos entre un 0,5 y un 2,5% de agua.

Se puede formar la forma polimórfica II agitando la forma I o la forma anhidra del diclorhidrato en un disolvente orgánico apropiado que contenga de un 3 a un 5% de agua durante un tiempo adecuado para realizar la cristalización. Los disolventes apropiados pueden incluir los siguientes: acetato de etilo que contiene un 3,5% de agua, tetrahidrofurano (THF) que contiene un 5% de agua, acetona que contiene 5% de agua y agua.

El puente de THF "húmedo" origina la conversión completa a la forma II. Cuando se suspende la forma I en THF con menos de un 2% de agua, no hay conversión a la forma II. Cuando se suspende la forma I en THF con aproximadamente de un 3 a un 5% de agua, la conversión es a la forma II. Cuando se suspende la forma I en THF con más de

un 5% de agua, se incrementa extraordinariamente la solubilidad debido a la elevada solubilidad acuosa.

La Tabla I muestra una selección de polimorfos a temperatura ambiente con disolventes húmedos.

La Tabla II da una caracterización polimórfica de las formas I y II.

Tabla I

Polimorfo aislado	Forma de partida	Disolvente	Temperatura de aislamiento	Procedimiento de aislamiento
Forma I	Forma I	Alcohol isopropílico/5% de agua	Ambiente	Suspensión
Forma II	Forma I	Acetato de etilo/5% de agua	Ambiente	Suspensión
Forma I	Forma I	Acetonitrilo/5% de agua	Ambiente	Suspensión
Forma II	Forma I	Tetrahidrofurano/5% de agua	Ambiente	Suspensión
Forma II	Forma I	Acetona/5% de agua	Ambiente	Suspensión
Forma II	Forma I	Agua	Ambiente	Soluciones sembradas con forma II

Tabla II

Ensayo	Forma I	Forma II
Análisis combinado	Diclorhidrato dihidrato	Diclorhidrato dihidrato
Karl Fisher	7,08%	7,10%
Difracción de rayos X (método del polvo cristalino)	Forma I	Forma II
Microscopía de fusión	Pérdida lenta de agua a 50-75°C	Pérdida pronunciada de agua a ~100°C
VTI (% de agua absorbida)	0,8% en peso	0,4% en peso
Solubilidad acuosa intrínseca	>648 mg/ml	<329 mg/ml
Equilibrio acuoso	>1.155 mg/ml	395 mg/ml
Hábito de los cristales	escamas, ~30x60 µm	Escamas, ~15x25 µm
TGA (Análisis termogravimétrico/DTA (Análisis térmico diferencial)	Pérdida de agua a 30-110°C, dos cambios antes de la degradación a 194°C	Pérdida de agua a 30-100°C con degradación aparente a 178°C
Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	Cambio a ~175°C y después degradación a ~230°C. No se detecta pérdida de agua	Separación de hidratos a ~130 y ~155°C, posible recristalización a ~170°C, posible fusión de la forma anhidra a 240°C y después degradación

EJEMPLO 1

Preparación del diclorhidrato anhidro cristalino

Se calentó a reflujo durante 23 horas en un aparato Dean-Stark una mezcla de diclorhidrato de bencidril-1-azobiciclo[2.2.2]oct-3-il)-(5-isopropil-2-metoxibencil)amina dihidrato (10,0 g) en acetato de etilo (100 ml). La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El sólido se separó por filtración, se lavó con acetato de etilo (20 ml) y se secó in vacuo a 55°C durante 24 horas en atmósfera de nitrógeno, dando la forma anhidra en forma de un sólido blanco.

EJEMPLO 2

Preparación de la forma I del dihidrato cristalino

Se disuelve una porción de 53,2 kg de la sal 1-R-(-)-canfosulfonato en una mezcla de 266 litros de agua y 266 litros de cloruro de metileno. Se ajusta el pH a un intervalo de 10-14 con 5,08 litros de hidróxido sódico del 50%. La capa de cloruro de metileno rica en producto se separa y se vuelve a lavar con 53,2 litros de agua. El cloruro de metileno se concentra a presión atmosférica y se sustituye por tetrahidrofurano (668,4 litros). Se añade al tetrahidrofurano una porción de 13,9 litros de ácido clorhídrico 12N y se calienta la mezcla a reflujo durante 3 horas. La suspensión resultante se enfría a una tempera-

tura de 25 a 30°C y se granula durante 1 hora y se recoge la forma I por filtración.

EJEMPLO 3

Preparación de la forma II del dihidrato cristalino

Se suspende una porción de 25 kg de la forma I dihidrato en THF/3-5% de agua (3.001 litros de THF + 101 litros de agua) a reflujo (-64°C) durante 48 horas. La suspensión se enfría a una temperatura de 25 a 30°C y se granula durante 1 hora y se recoge la forma II por filtración.

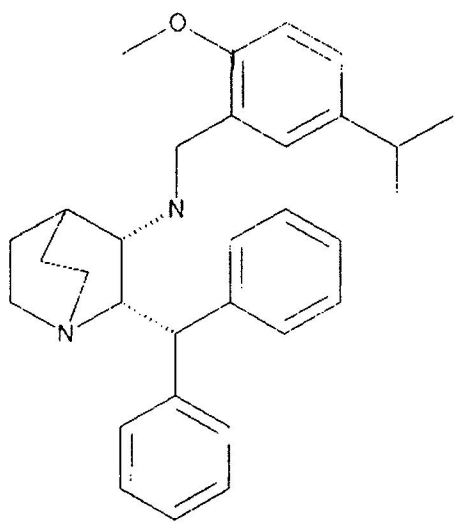
Resumen

Dos formas polimórficas cristalinas del diclorhidrato de(2-bencidril-1-azobiciclo[2.2.2]oct-3-il)-(5-isopropil-2-metoxibencil)amina dihidrato son la forma I y la forma II. La composición farmacéutica que contiene por lo menos uno de estos polimorfos presenta una estabilidad ventajosa para preparar una formulación destinada a tratar la emesis en pacientes que reciben quimioterapia. La administración de esta composición farmacéutica es oral convencional, preferiblemente mediante comprimidos o cápsulas, o intravenosa. Se describe también un procedimiento para preparar las formas I y II.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Las formas cristalinas del diclorhidrato de (2-bencidril-1-azobiciclo[2.2.2]oct-3-il)-(5-isopropil-2-metoxibencil)amina de fórmula



. 2HCl

selecionándose las citadas formas cristalinas se seleccionan del grupo formado por:

a) una forma anhidra del diclorhidrato higroscópico,

b) un polimorfo de forma I del diclorhidrato dihidrato no higroscópico, que exhibe el siguiente diagrama de difracción de rayos X

Pico n°	1	2	3	4	5	6	7	8
Espacio (d)	17,2	9,5	8,4	6,9	4,9	4,4	3,9	3,5

y

c) un polimorfo de forma II de diclorhidrato dihidrato no higroscópico, que exhibe el siguiente diagrama de difracción de rayos X:

Pico nº	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Espacio (d)	11,3	8,8	7,5	6,4	4,9	4,5	3,8	3,7	3,0

2. El diclorhidrato anhidro de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el hábito cristalino del diclorhidrato anhidro son bastoncillos.

3. El diclorhidrato anhidro de acuerdo con la reivindicación 2, en el que los citados bastoncillos tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 5 a 30 μm.

4. El diclorhidrato anhidro de acuerdo con la reivindicación 1, en el que un termograma de calorimetría diferencial de barrido presentó una endotermia pronunciada con un comienzo a aproximadamente 224°C, una temperatura máxima de aproximadamente 236°C y una ΔH_f de aproximadamente 32,8 cal/g.

5. El polimorfo del diclorhidrato dihidrato no higroscópico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el hábito cristalino de la forma I son escamas.

6. El polimorfo del diclorhidrato dihidrato de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el tamaño de las escamas cristalinas de la forma I es de aproximadamente 30 a 60 μm.

7. El polimorfo del diclorhidrato dihidrato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la solubilidad de la forma I es de aproximadamente 640-1.160 mg/ml.

8. El polimorfo del diclorhidrato dihidrato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la forma I tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido con comienzos a aproximadamente 175 y 230°C.

9. El polimorfo del diclorhidrato dihidrato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la forma II tiene una solubilidad de aproximadamente 390 a 400 mg/ml.

10. El polimorfo del diclorhidrato dihidrato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el hábito cristalino de la forma II son escamas.

11. El polimorfo de la forma II de acuerdo con la reivindicación 10, en el que las escamas cristalinas tienen un intervalo de tamaño de aproximadamente 15 a 25 μm.

12. El polimorfo del diclorhidrato dihidrato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la forma II tiene una solubilidad de aproximadamente 390 a 400 mg/ml.

13. Una composición farmacéutica que tiene actividad antagonista de la sustancia P y que comprende por lo menos una de las formas polimórficas I o II de acuerdo con la reivindicación 1, en una cantidad eficaz en el tratamiento de la emesis y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. Un procedimiento para tratar la emesis, que

comprende administrar a un paciente que necesite tratamiento una cantidad eficaz de la forma polimórfica I del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

15. Un procedimiento para tratar la emesis, que comprende administrar a un paciente que necesite tratamiento una cantidad antiemética eficaz de la forma polimórfica II del compuesto de acuerdo con la reivindicación 13.

16. Una composición farmacéutica que tiene actividad antagonista de la sustancia P y que comprende el diclorhidrato anhidro de acuerdo con la reivindicación 1, en una cantidad eficaz en el tratamiento de la emesis y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

17. Un procedimiento para tratar la emesis, que comprende administrar a un paciente que necesite tratamiento una cantidad antiemética eficaz del diclorhidrato anhidro del compuesto de acuerdo con la reivindicación 16.

18. Un procedimiento para preparar la forma polimórfica I del diclorhidrato dihidrato cristalino del diclorhidrato anhidro de (2-bencidril-1-azobiciclo[2.2.2]oct-3-il)-(5-isopropil-2-metoxibencil)amina, que comprende agitar a temperatura ambiente el diclorhidrato anhidro en un disolvente orgánico que contiene aproximadamente de un 0,5 a un 2,5% de agua durante aproximadamente 15 a 25 horas para realizar la cristalización.

19. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación

18, en el que los disolventes orgánicos se seleccionan de alcohol etílico, alcohol isopropílico, acetato de etilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano y acetona.

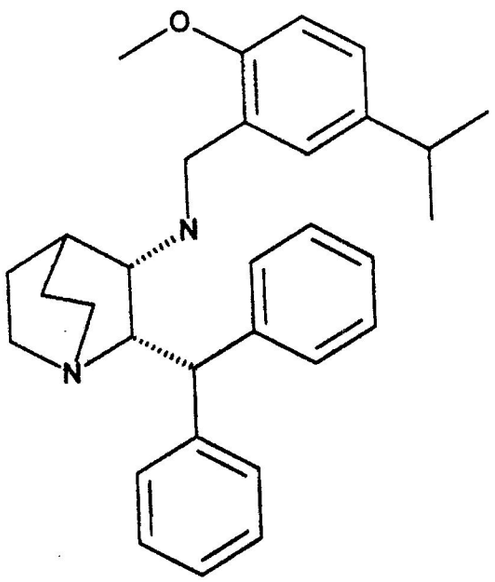
20. Un procedimiento para preparar la forma polimórfica II del diclorhidrato dihidrato cristalino del diclorhidrato anhidro de (2-bencidril-1-azobiciclo[2.2.2]oct-3-il)-(5-isopropil-2-metoxibencil)amina, que comprende agitar a temperatura ambiente la forma I del diclorhidrato dihidrato o el diclorhidrato anhidro en un disolvente orgánico que contiene aproximadamente de un 3 a un 5% de agua durante aproximadamente 15 a 25 horas para realizar la cristalización.

21. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20, en el que los disolventes orgánicos se eligen de acetato de etilo con aproximadamente un 3,5% de agua, tetrahidrofurano con aproximadamente un 5% de agua, acetona con aproximadamente un 5% de agua y acetonitrilo con aproximadamente un 5% de agua.

45

Nota:
Se retira arte final de 12 x 12
para anexarlo al Extracto
para Publicación.

202040



. 2HCl

47 50

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCIÓN [X] **MODELO DE UTILIDAD** [ ]

- Nombre e identificación del Solicitante 1 [ ]
- Nombre e identificación del Inventor 1 [ ]
- Título o nombre de la Invención 1 [ ]
- Descripción 35 [ ]
- Reivindicaciones 42 [ ]
- Resumen 41 [ ]
- Comprobante de Pago 3 [ ]

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00343885 00000000 Folios: 51
Fecha (AMD): 2000-05-13 17:05:07
Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Fecha:

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

2000-06-14
480

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-43885
Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente** de Invención:

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [X] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [X] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [X] **NO [ ]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [X] **NO [ ]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [X] **NO [ ]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 14 de Junio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

49

Folio 44

1° EXAMEN DE FORMA

2000-08-5
430.

Radicación n° 00043885

CONCEPTO TÉCNICO N° 1398 **IPC:A61K 31/435**

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [X] NO [ ]	Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X] NO [ ]	Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [X] NO [ ]	Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI [X] NO[ ]	Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI [X] NO [ ]	Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI [X] NO [ ]	Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI [X] NO [ ]	Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI [ ] NO [X]	Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
SI [X]NO [ ]	Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
SI [X]NO [ ]	Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
SI [X] NO [ ]	Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ]	Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] **NO** [ ]	**CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [X] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., 15 de agosto de 2000.

202012

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

~~25~~ 50

1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO Nº 1378

Radicación nº 00043885 IPC: A61K 31/435

✓ En las reivindicaciones no se acepta definir los valores en términos vagos o que causen ambigüedad como por ejemplo "de aproximadamente...".

✓ En las reivindicaciones 2 y 10 no son claras donde dice "... el hábito cristalino...", se debe cambiar esta frase por los términos técnicos correctos.

✓ La reivindicación 3 no es clara, porque define los valores de los parámetros de una manera ambigua con términos como "... aproximadamente...", y tampoco es claro la parte donde dice "con un comienzo a aproximadamente 224°C, una temperatura de máxima de aproximadamente 236°C...".

Santa Fe de Bogotá DC, 15 de agosto de 2000

202012

Carrera 13 Nº 27-00 Pisos 5º y 10º
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

26
51
2000-08-24
630.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-43885

AUTO 2102

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al Doctor CARLOS R. OLARTE, como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 22 AGO 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 24 AGO. 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia