

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

223 216

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00048529 00000012

Folios: 22

Fecha (AMD): 2005-10-04 16:19:54

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención para "NUEVAS FORMAS CRISTALINAS DE MELAGATRAN".-Clase A.61.-Expediente número 00-048.529.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 14 de Julio de 2005.
2. Antes de entrar a discutir los argumentos que realzan el nivel inventivo de la novedosa forma cristalina de melagatrán que se reivindica, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante **desistir de la materia objeto de la actual reivindicación 2**, con el fin de superar la objeción de "Claridad de la solicitud" establecida sobre dicha reivindicación.

En conexión con lo anterior, se han reenumerado las actuales reivindicaciones 3 a 18, como nuevas reivindicaciones 2 a 17, y se han modificado sus dependencias, con el fin de conservar la coherencia del capítulo reivindicatorio modificado.

En conexión con la modificación realizada, me permito manifestar a ese Despacho que la misma **no amplía** de manera alguna, el alcance de la presente invención, toda vez que solamente obedece a aclarar aún más la materia objeto de la presente solicitud, para superar las objeciones presentadas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **953**.

3. Adicionalmente, el señor Examinador también objeta la claridad de las reivindicaciones 14 y 15, al afirmar que: *"[...] se observa que se mencionan el acetato de etilo y el acetonitrilo como solvente y como antisolvente; lo cual es contradictorio. Porque no pueden ser los dos simultáneamente. Se debe hacer la aclaración necesaria"*.

Sobre este particular, me permito manifestar a ese Despacho que contrario a la afirmación del señor Examinador, dichas reivindicaciones 14 y 15 no resultan de ninguna manera contradictorias, toda vez que el hecho de que se establezca que el acetonitrilo y el acetato de etilo pueden ser empleados como solventes o como antisolventes, no afecta de ninguna manera la claridad de la presente solicitud. En efecto, una persona con conocimientos medios en el área de la industria química,

224 217

comprenderá que una sustancia determinada puede ser capaz de actuar tanto como **un solvente (sustancia capaz de disolver un soluto), como un antisolvente (sustancia capaz de causar que un soluto precipite fuera de la solución), dependiendo de la naturaleza de las otras sustancias (o solventes) que sean empleadas en la mezcla.**

Por ejemplo, como se puede apreciar claramente en la reivindicación 14, cuando se emplea un sistema de solvente tal como un alcohol de alquílico de cadena corta y/o agua, el acetonitrilo y/o el acetato de etilo pueden ser empleados como antisolventes para efectuar la cristalización, a pesar de que los mismos sean ampliamente conocidos como solventes. Lo anterior es posible gracias al hecho de que la naturaleza de la mezcla solvente permite que una sustancia que se conoce como solvente para otros sistemas, en este caso sea un antisolvente, sin que esto signifique que la persona medianamente versada se confunda sobre cuál sustancia puede emplear para llevar a cabo la cristalización. Por el contrario, la persona medianamente versada conoce de antemano que la naturaleza química de la mezcla solvente le permitirá seleccionar él, o la mezcla de antisolventes adecuados para el proceso de cristalización.

De otra parte, la persona con conocimientos en química entenderá que otros solventes diferentes pueden ser usados como antisolventes cuando se emplea como solvente el acetato de etilo (como por ejemplo, el hexano). En el presente caso, resulta completamente claro, que los solventes pueden actuar con ambas capacidades (como solvente o como antisolvente) dependiendo de:

(a) La naturaleza del soluto, y

(b) la naturaleza del solvente en el cual el soluto se encuentra disuelto.

En consecuencia, resulta evidente que el hecho de indicar que el acetonitrilo y el acetato de etilo pueden ser empleados como solventes o antisolventes no resulta contradictorio, toda vez que la función de cada uno depende de la naturaleza del sistema de solventes y el soluto empleados, lo cual permite decidir en qué forma se empleará cada uno (seleccionado de acetonitrilo o acetato de etilo), para conseguir la cristalización de la nueva forma de melagatrán reivindicada.

solo del soluto too.

4. El Problema Técnico Propuesto y el Objeto de la presente solicitud.

Es un hecho ampliamente conocido en el área de la industria farmacéutica, la importancia de que la sustancia medicamentosa se encuentre en una forma en la cual esta pueda manipularse y procesarse de manera conveniente, además de que las composiciones de drogas proporcionen un perfil de concentraciones confiable,

reproducible y constante de la droga, luego de su administración al paciente. Adicionalmente, y como un factor importante que debe ser tenido en cuenta para una composición de droga, se debe considerar **la estabilidad química, la estabilidad en estado sólido, y la "vida de almacenamiento" de los ingredientes activos.**

En este sentido, resulta de particular interés disponer de sustancias medicamentosas y de composiciones que las contienen, las cuales se encuentren en capacidad de ser eficazmente almacenadas en el transcurso de periodos de tiempo apreciables, sin que lleguen a exhibir una alteración significativa en las características fisicoquímicas de sus componentes activos. Por otra parte, es también importante estar en capacidad de proporcionar la droga en una forma que sea lo más pura posible químicamente. En este aspecto, los materiales amorfos pueden presentar problemas significativos debido a que los mismos son típicamente difíciles de manipular y formular, suelen proporcionar una solubilidad no confiable, y con frecuencia se ha encontrado que son inestables y químicamente impuros.

Por consiguiente, de acuerdo con la presente invención, **se proporciona la droga melagatrán en una forma sustancialmente cristalina, así como el proceso para su obtención**, en donde la forma cristalina de la presente invención **presentan sorpresivamente una estabilidad mejorada si se compara con la exhibida por el melagatrán obtenido en forma amorfa** (por ejemplo en WO 94/29336).

• **Documentos Citados:**

El señor Examinador, cita las enseñanzas de los documentos **WO 94/29336 (D1)**, **WO 97/23499 (D2)**, **WO 98/16252 (D3)** y **Remington Farmacia (D4)** con el fin de desvirtuar la patentabilidad de la presente invención, objetando específicamente el Nivel Inventivo de la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 18 de la presente solicitud.

En primer lugar el documento **WO 94/29336 (D1)** enseña en forma **muy general una amplia gama de compuestos** inhibidores competitivos de las proteasas serina tipo tripsina, con actividad como agentes inhibidores anticoagulantes y anti-inflamatorio dentro de los cuales se encuentra el melagatrán. Sin embargo, no indica o enseña el hecho que dichos compuestos puedan tener una estructura cristalina, y mucho menos el proceso para obtener dichos cristales.

El documento **WO 97/23499 (D2)**, al igual que **D1**, enseña compuestos inhibidores de trombina, con actividad como agentes inhibidores anticoagulantes y anti-inflamatorios.

226 219

De otra parte, el documento **WO 98/16252 (D3)** se refiere a una formulación parenteral de un inhibidor de trombina (melagatrán, inogatrán, o una de sus sales), la cual presenta un efecto de liberación prolongada.

Finalmente, el libro "**Remington Farmacia**" (**D4**) revela conceptos básicos muy generales sobre procesos para cristalización, medicamentos, etc., pero no enseña cristales de melagatrán, ni la forma de llegar a obtenerlos.

En relación con lo anterior, me permito manifestar a ese Despacho que **ninguna** de las enseñanzas de los documentos citados constituye una motivación para que la persona versada en la materia, decidiera hacer uso de las mismas, **y así llegar a obtener la forma cristalina de melagatrán, el proceso de cristalización específico, y la composición farmacéutica de la presente solicitud**. Aun más, ninguno de dichos documentos citados **enseña o sugiere en alguno de sus apartes las características técnicas esenciales de la novedosa forma cristalina de reivindicada (cristalinidad, estabilidad, etc.), del proceso de obtención de la misma, o de la composición que la contiene.**

5. **Argumentos que realzan el nivel inventivo de la presente invención.**

Ahora bien, con el fin de realzar las características inventivas de la presente solicitud, se llevó a cabo un estudio detallado de la presente invención frente a las enseñanzas del estado de la técnica citado, y se encontraron los siguientes hechos:

(i) **Imprevisibilidad contenida en la creación de la forma cristalina de melagatrán.**

Adicionalmente, el señor Examinador objeta el nivel inventivo de la presente solicitud afirmando lo siguiente: "[...] *En cuanto a las formas cristalinas de las reivindicaciones 1 a 8 se observa que si bien estas no están expresamente mencionadas en la anterioridad, se considera que no tienen nivel inventivo, porque la disposición de las moléculas para formar uno u otro cristal es una característica intrínseca del compuesto denominada polimorfismo*".

Sobre este particular, me permito llamar la atención de ese Despacho al hecho de que la anterior afirmación claramente demuestra que el análisis de nivel inventivo llevado a cabo resulta del todo inapropiado, toda vez que la persona medianamente versada en la materia sabe que si bien el hecho de fabricar cristales de una sustancia guarda cierta incertidumbre, es el hombre quien a partir de principios generales de la naturaleza, manipula la materia para lograr obtener una estructura deseada. Lo anterior encuentra sustento

227 20

en lo que establece el preámbulo del artículo del Dr. GAUTAM R. DESIRAJU (del cual me permito anexar copia), en relación al polimorfismo: *"la ingeniería de cristales, **el diseño de sólidos orgánicos con arquitecturas especificadas** y por lo tanto, con propiedades físicas o químicas particulares, continua despertando un interés intenso. **Los cristales son contruidos con moléculas y uno quisiera idealmente predecir la estructura cristalina de una sustancia orgánica a partir de nada más que su estructura molecular.** En realidad dada la base molecular de la química orgánica, **tal meta parece ser casi intuitiva**"*¹ (resaltado fuera de contexto).

De acuerdo con las enseñanzas del Dr. Desiraju, es claro que el proceso de cristalización (construcción de cristales) corresponde a **una creación del hombre. De hecho, es la ingeniería de cristales, la que permite diseñar sólidos orgánicos con disposiciones espaciales (arquitecturas) específicas, y se trata en realidad de un trabajo "intuitivo", tal como lo llama el Dr. Desiraju o, en otras palabras, un trabajo creativo del hombre.**

De hecho, al final de este artículo, el Dr. Desiraju señala que *"la cristalización y el polimorfismo son un fenómeno complejo, y **una rama distinta de la ingeniería de cristales ha sido desarrollada** para intentar superar los aspectos difíciles involucrados en su entendimiento..... el diseño de las estructuras cristalinas de pequeñas moléculas orgánicas permanece como un área de investigación atractiva con **un considerable desafío intelectual** y posibilidades para su aplicación como materiales"*² (resaltado fuera de contexto).

En conexión con lo anterior, es claro que no sólo el solicitante de la presente invención, sino también la comunidad científica en general, acepta y considera que la creación de polimorfos cristalinos, tal como la forma cristalina de melagatrán reclamada en las reivindicaciones 1 a 8 de la presente solicitud, **involucra una notable actividad intelectual, y por lo tanto es una creación del hombre.** En consecuencia, resulta evidente que la novedosa forma cristalina de melagatrán reivindicada, corresponde a una construcción del hombre, reuniendo entonces las características inventivas necesarias para gozar del privilegio de patente solicitado.

¹ DESIRAJU, Gautam R., "Crystal Gazing: Structure Prediction and Polymorphism". Science. Vol. 278. 17 de Octubre de 1997. Páginas 404.

² Ibid, página 405.

228 221

(ii) **Nivel inventivo contenido en la determinación de las condiciones especiales para la obtención de la forma cristalina de melagatrán.**

De otra parte, el señor Examinador, también afirma en su Concepto Técnico, que: "[...] *el hecho de establecer cuales son los polimorfos de un compuesto, su estabilidad, solubilidad, mejor forma de obtención de cada uno de ellos y su posterior integración con los demás componentes de la formulación, es un proceso rutinario y obligatorio, [...]*".

La anterior afirmación demuestra, en forma contundente, que el análisis de patentabilidad realizado no tiene en cuenta **el carácter impredecible de la formación de polimorfos**. Esto es, cuando un ingeniero en cristales se dispone a crear un nuevo polimorfo cristalino **no tiene certeza de cuáles son las condiciones experimentales ideales que le permitirán crear su polimorfo cristalino, por lo que debe hacer uso de su intelecto para llegar a poder determinarlas** y, a partir de ellas, optimizar el método o procedimiento específico requerido para obtener el polimorfo deseado. Por lo tanto, el creador de cristales debe también recurrir a su capacidad intelectual para discernir las mejores condiciones que le permiten fabricar los cristales de su interés.

En este sentido, la creación de los cristales de melagatrán de la presente invención, también involucran una actividad intelectual del solicitante y, por lo tanto, sí reúnen el nivel inventivo requerido por el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

(iii) **Argumentos que realzan las ventajas técnicas de la forma cristalina de melagatrán.**

Adicionalmente, el señor Examinador pretende desvirtuar el nivel inventivo de la presente invención, basándose en una supuesta falta de ventajas técnicas frente al melagatrán amorfo conocido en el estado del arte, y para tal fin afirma lo siguiente: "[...] **No se aprecia nivel inventivo porque el compuesto presenta las mismas propiedades anticoagulantes, inhibidoras de trombina y no presenta propiedades sorprendentes ó inesperadas que resuelvan algún problema en la técnica, cuando se compara con el compuesto del estado del arte**".

229 222

La anterior afirmación es una muestra lo inapropiado que resulta el análisis de nivel inventivo llevado a cabo en el Concepto Técnico referido, toda vez que se evidencia que no se ha tenido en cuenta el problema técnico propuesto en la presente invención, ni la solución dada al mismo. En efecto, si el señor Examinador dirige su atención a las páginas 1 y 2 de la descripción, podrá notar que existen problemas técnicos relacionados con la estabilidad química, estabilidad en estado sólido, y con la vida de almacenamiento de los ingredientes activos; y que, así mismo, los materiales amorfos (como el melagatrán revelado en los documentos **D1**, **D2** y **D3** del arte anterior citado), presentan problemas significativos debido a que son típicamente difíciles de manipular, suelen proporcionar una solubilidad no confiable, y con frecuencia se ha encontrado que son inestables y químicamente impuros. Al respecto, vale mencionar que tales problemas son solucionados por la forma cristalina de melagatrán reivindicada en la presente solicitud.

f 199

En este sentido, es evidente que se intenta buscar en la presente solicitud, la solución a un problema que no ha sido abordado por el solicitante de la presente invención, al tratar de encontrar una actividad biológica diferente para la forma cristalina reivindicada. Ahora bien, con el fin de demostrar que la forma cristalina de melagatrán reivindicada sí presenta propiedades sorprendentes e inesperadas **que brindan una solución efectiva a los problemas de estabilidad** del principio activo en las formulaciones medicamentosas, el solicitante desea presentar a ese Despacho, un estudio (anexo A) llevado a cabo por él mismo, en el cual se puede apreciar **la mayor estabilidad** presentada en el almacenamiento **de la forma cristalina de melagatrán** frente a la forma amorfa, enseñada en el estado del arte (documentos **D1**, **D2** y **D3**).

En dicho estudio, el solicitante lleva a cabo la comparación entre la forma cristalina de los ejemplos de la presente invención, y la forma amorfa de melagatrán, tal y como es revelada en la solicitud internacional de patente **WO 94/29336**, la cual representa entre los cuatro documentos citados, el arte anterior más cercano, toda vez que trata sobre la misma sustancia química.

230 223

Las dos formas de melagatrán sobre las que se llevó a cabo el estudio, fueron almacenadas a 50°C/Humedad Relativa (HR) ambiente, y adicionalmente se llevo a cabo otro ensayo a 40°C/75% de HR. En ambos ensayos se determina la cantidad de impurezas presentes con el transcurso del tiempo, mediante cromatografía líquida. Los resultados son presentados como la cantidad total (porcentaje) de melagatrán comparado con el área total del cromatograma en tiempos de almacenamiento de hasta seis semanas (ver tablas en el anexo A).

Los resultados obtenidos claramente **demuestran la estabilidad química significativamente mejorada** de la forma cristalina de melagatrán probada, frente a un material amorfo de la misma sustancia. Adicionalmente, se aprecia claramente que después de tres semanas, el material amorfo presenta de 2 a 3 veces un incremento en la cantidad de impurezas químicas, mientras que para la forma cristalina hidrato, tan solo se aprecian aumentos insignificantes después de 6 semanas de almacenamiento, sin importar que sea a 50°C y humedad relativa del ambiente, o a 45°C y 75% de humedad relativa.

En consecuencia, el estudio de estabilidad aportado por el solicitante demuestra que, efectivamente, sí se presentan ventajas sorprendentes e inesperadas que no se habrían podido predecir o anticipar a partir de las enseñanzas generales de los documentos citados por el señor Examinador, toda vez que ninguno de dichos documentos sugiere la existencia de polimorfismo para el principio activo melagatrán, y mucho menos son capaces de indicar un proceso o método adecuado para llevar a cabo la fabricación de dichos cristales. Por consiguiente, la presente invención reivindicada es completamente patentable.

(iv) **Argumentos que realzan el nivel inventivo del proceso de obtención de la forma cristalina de melagatrán.**

De otra parte, el señor Examinador también objeta el nivel inventivo del proceso de las actuales reivindicaciones 9 a 17 (nuevas reivindicaciones 8 a 16) de la presente invención, al afirmar que: **"El proceso mencionado es una forma convencional para obtener una sal cristalizada, de modo que también carece de nivel inventivo.**

231 224

*Debido a que: (a) son conocidos el compuesto melagatrán y la cristalización en solventes, [...] (b) las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a las formas cristalinas[...] y (c) el problema planteado en esta solicitud era la necesidad de proporcionar [...] una forma más pura y estable de melagatrán [...] la solicitud proporciona una forma cristalina de melagatrán [...] y la cristalización para obtenerla de manera similar a como se resolvía en las anterioridades **D1** ó **D4**; entonces la solicitud no tiene **nivel inventivo**".*

Sobre este particular, me permito manifestar que las afirmaciones empleadas por el señor Examinador para objetar el nivel inventivo del proceso reivindicado para la obtención de la forma cristalina específica de melagatrán, no son suficientes para desvirtuar la patentabilidad de dicho proceso, toda vez que el mismo no corresponde a un simple proceso convencional para obtener una sal cristalizada como equivocadamente lo argumenta el Examinador. Por el contrario, el proceso reivindicado emplea solventes completamente específicos, y permite llegar a construir una estructura cristalina definida y diferente a la estructura amorfa conocida para el melagatrán. Lo anterior no equivale a simplemente cristalizar cualquier sal, a partir de una solución de la misma, toda vez que es del conocimiento de una persona medianamente versada en la química del estado sólido, que los términos "cristalización" o "re-cristalización", se emplean usualmente en forma general para denotar precipitación o solidificación de un soluto a partir de una solución, aún cuando la morfología resultante del producto obtenido sea un sólido amorfo.

De otra parte, no resulta lógico objetar el nivel inventivo de un proceso como el de la presente solicitud, por el simple hecho de que sea conocido tanto el principio activo melagatrán, como la técnica general de la cristalización, como se afirma en el numeral (a) del acápite citado. Lo realmente importante para determinar la obviedad del proceso en cuestión radica en el hecho de que el proceso sería obvio si existiera alguna indicación o sugerencia en el estado del arte que constituyera una motivación (para la persona medianamente versada en la materia) para emplear la combinación específica de solventes y antisolventes que se reivindica para llegar así a la novedosa forma cristalina reivindicada de melagatrán.

232 05

Adicionalmente, me permito manifestar a ese Despacho que el hecho que se haya demostrado que la forma cristalina reivindicada presenta características sorprendentes e inesperadas que permiten solucionar los problemas de estabilidad que se presentan con las formas amorfas, debe ser tenido en cuenta por el señor Examinador, a la hora de juzgar el nivel inventivo de la presente solicitud. Es decir, se debe tener en cuenta que se trata de reivindicar una forma cristalina novedosa, la cual se obtiene a partir de un proceso específico, y que además es empleada en una composición farmacéutica que presenta características mejoradas de estabilidad gracias a la estructura cristalina del melagatrán empleado. Por lo anterior, la afirmación presentada en el numeral (b) de acápite sobre el proceso reivindicado resulta irrelevante, debido a que sí existen características que proporcionan un efecto mejorado a la presente invención y, por lo tanto, esta es un aporte al estado de la técnica para la solución de un problema técnico específico, tal como la necesidad de proporcionar la estabilidad del principio activo para su almacenamiento.

Wales

Ahora bien, el señor Examinador nuevamente intenta objetar el nivel inventivo del proceso reivindicado en el numeral (c), afirmando que éste corresponde a una misma solución dada por los documentos **D1** ó **D4**, y que por lo tanto, la solicitud carece de nivel inventivo. Nuevamente, esta afirmación demuestra lo inapropiado del análisis realizado, toda vez que resulta imposible que **D1** ó **D4** den la misma solución al problema tratado en la presente invención, el cual los autores de los mismos ni siquiera consideran que exista. En efecto, si el señor Examinador observa cuidadosamente el texto de los documentos **D1** ó **D4**, podrá notar que en ninguno de sus apartes se hace la más mínima referencia a la estructura polimorfa del melagatrán, o a los problemas de estabilidad se resuelvan mediante el diseño y preparación de una forma cristalina del mismo.

En conexión con lo anterior, vale la pena mencionar que las razones expuestas en los literales (a), (b) y (c) del acápite dirigido a desvirtuar el proceso reivindicado en el Concepto Técnico No. **953**, claramente demuestran que el análisis realizado no tiene en cuenta de ninguna forma, la dificultad que implica el diseño de nuevas formas cristalinas, sino que reduce el trabajo de los investigadores a una operación rutinaria desconociendo las décadas de investigación y de trabajo de laboratorio que han sido necesarias para aproximarse al conocimiento de las estructuras cristalinas.

233 226

6. Finalmente, me permito llamar la atención de ese Despacho al hecho que, en aras de realizar en forma correcta el análisis del requisito de nivel inventivo, la Secretaría General de la Comunidad Andina, en su publicación "**Manual Andino de Patentes**", numeral 10.8.1, establece las siguientes consideraciones para una correcta apreciación del requisito de nivel inventivo en áreas específicas de la tecnología:

"b) ¿Qué es necesario considerar para que un compuesto tenga nivel inventivo?

Respuesta:

1. Que el compuesto posea una **estructura inesperada**; o
2. Que el compuesto **exhiba un uso o un efecto sorprendente**³
(resaltado fuera de texto).

En conexión con las enseñanzas del **Manual Andino de Patentes**, y teniendo en cuenta los anteriores argumentos presentados y las enseñanzas del citado artículo del Dr. Desiraju, resulta evidente que **de ninguna manera es posible predecir la existencia de una forma cristalina, así como tampoco es posible predecir su estructura, propiedades y método de obtención, por lo cual la materia objeto de la presente invención no puede llegar a ser derivable a partir de las enseñanzas de los documentos citados, toda vez que ninguno de ellos llega a sugerir o indicar la existencia de polimorfismo en la sustancia melagatrán, y mucho menos pueden llegar a enseñar la forma de preparar tales formas cristalinas.**

Adicionalmente, el mismo **Manual Andino de Patentes**, enseña lo que resulta necesario considerar para reconocer la altura inventiva de un compuesto nuevo (en este caso de una nueva forma cristalina), al establecer que: "**La estructura del nuevo compuesto no hubiera podido ser deducida por el técnico medio en la materia. El examinador no necesita examinar si este compuesto posee o no un uso o efecto sorprendente puesto que la mera estructura ya le confiere nivel inventivo**"⁴.

³ COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio 15 de 2004, Lima, Perú, pág 83.

⁴ Ibid. pág. 83

234227

En este punto, es necesario resaltar que el Artículo 18 de la Decisión 486 establece claramente que el requisito de nivel inventivo de una solicitud se reconoce "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".

En el presente caso, el solicitante ha señalado claramente, y con base en las mismas enseñanzas de los documentos citados por el señor Examinador, que la **estructura de la nueva Forma cristalina de melagatrán** resulta completamente **impredecible e inesperada**, debido a la falta de indicaciones o sugerencias en los documentos pertenecientes al estado de la técnica más cercano que evidencien el polimorfismo del melagatrán, y que es precisamente en este concepto de "estructura inesperada o impredecible" que se cumple con el requisito fundamental para reconocer la existencia de nivel inventivo. En vista de lo anterior, la persona versada en la materia **no se encontraría en capacidad de predecir en forma obvia o evidente, a partir de las enseñanzas del estado de la técnica la novedosa estructura cristalina que caracteriza el objeto de la presente invención.**

Por lo tanto, de acuerdo con las enseñanzas del **Manual Andino de Patentes**, la novedosa forma cristalina de melagatrán también reúne el requisito de no obviedad, o altura inventiva, exigido por la legislación Andina, debido a que resulta imposible anticipar la existencia y la disposición espacial de dicha estructura a partir de las enseñanzas de los documentos citados como el estado del arte más cercano (**D1 a D4**), los cuales simplemente se limitan a enseñar el melagatrán amorfo, y algunas composiciones que contienen el mismo.

7. **Conclusión**

Resulta claro que a lo largo del presente escrito, el solicitante ha demostrado, con base en el conocimiento previo del estado de la técnica, y en el documento del Artículo del Dr. Desiraju, que existe en el estado actual de la ciencia la imposibilidad para predecir la **estructura cristalina (distribución específica en el espacio)** de una **nueva** forma cristalina, sin importar si se trata de un compuesto químico novedoso, o uno ya conocido. Así pues, lo realmente relevante en casos como el de la presente invención, es si esa estructura cristalina puede ser predicha o no por el técnico de nivel medio a quien se encuentra dirigida la invención.

Por lo tanto, es precisamente por el hecho de encontrarse "en una conformación espacial diferente" que la forma cristalina de melagatrán es novedosa e inventiva, toda vez que esta conformación no existía previamente en el estado de la técnica y su distribución espacial, o estructura, no podría haber sido predicha por el

235 223

técnico medio en la materia (nivel inventivo), tal como se ha demostrado a lo largo del presente escrito, con lo argumentos científicos que respaldan la falta de predicción en este campo y la dificultad que la misma representa para el investigador que tiene como meta la obtención de una nueva forma cristalina (ver el artículo del Dr. Desiraju).

En el presente caso, la forma cristalina reivindicada es, **inesperadamente, más estable** que la forma amorfa conocida ampliamente en el estado de la técnica, situación que representa una ventaja técnica que soluciona los problemas de estabilidad conocidos para una sustancia con propiedades farmacéuticas (tal como el melagatrán), y que corresponde a un "efecto sorprendente" que claramente constituye un elemento indicador de la presencia de altura inventiva en una solicitud, tal y como lo afirma la Secretaria general de la Comunidad Andina en el citado **Manual Andino de Patentes**.

En consecuencia, es claro que tanto la forma cristalina de melagatrán, como su proceso de obtención y la composición farmacéutica que la contiene, no se pueden derivar en forma evidente del estado de la técnica. Es decir, no es posible para el técnico medio predecirlos, y por ende, son completamente **INVENTIVOS**, cumpliendo así con las disposiciones legales contenidas en el artículo 18 de la Decisión 486 de Régimen Común sobre Propiedad Industrial de la Comisión de la Comunidad Andina.

8. Anexo me permito presentar:

- (i) Recibo número 05 - 69,986 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
- (ii) Copia de las páginas 32 a 34, que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio modificado (compuesto por 17 reivindicaciones) que reemplaza el que se encuentra actualmente bajo estudio, en el cual se han llevado a cabo las modificaciones anteriormente expuestas;
- (iii) Copia de las páginas 404 y 405 del citado Artículo de Desiraju. Gautam R. titulado: "*Crystal Gazing: Structure Prediction and Polymorphism*"; y
- (iv) Copia del Anexo A, que corresponde al estudio de estabilidad llevado a cabo por el solicitante, el cual demuestra la estabilidad superior de la forma cristalina de la presente invención frente a la forma amorfa revelada en los documentos citados por el señor Examinador.

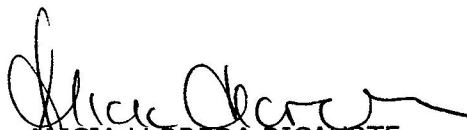
JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

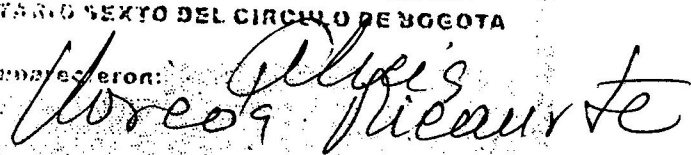
Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

236 229

9. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED A RICAURTE
T.P. 53.215

BOGOTÁ, D.C. 29 SEP 2005
NOTARIO SEXTO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
Compartieron: 
quien (es) exhibieron (los) (la) (s) C.C. No. 39.690.713 y 53.215
y declararon que (la) (s) firma (s) que aparece (n) en el presente documento es (son) la (s) suya (s), y que el contenido del mismo es cierto. En constancia se firma esta diligencia.

BOGOTÁ, D.C. 29 SEP 2005
NOTARIO SEXTO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ


ALICIA LLORED A RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



237 239

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 69,986

FECHA : SEPTIEMBRE 12 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39077327	12/09/2005	3,845,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	91,000.00
		TOTAL :	\$ 91,000.00

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Reivindicaciones

1. Una forma cristalina de melagatrán la cual se encuentra en la forma de un hidrato.
2. Un compuesto acorde con la Reivindicación 1, caracterizado en cuanto que presenta una curva de calorimetría por escaneo diferencial, obtenida a una rata de calentamiento de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ en una copa cerrada con un pequeño agujero y bajo flujo de nitrógeno, que exhibe una endoterma con una temperatura de instauración extrapolada de aprox. 83°C y un calor asociado de aprox. -125 J/g ; un patrón de difracción de rayos X caracterizado por poseer picos cristalinos con valores de d en 21,1, 10,5, 7,6, 7,0, 6,7, 6,4, 6,2, 5,7, 5,4, 5,3, 5,22, 5,19, 5,07, 4,90, 4,75, 4,68, 4,35, 4,19, 4,00, 3,94, 3,85, 3,81, 3,73, 3,70, 3,63, 3,52, 3,39, 3,27, 3,23, 3,12, 3,09, 3,06, 2,75, 2,38 y $2,35 \text{ \AA}$; y/o un contenido de agua de 4,3% (p/p).
3. Una forma cristalina de melagatrán, la cual se encuentra en la forma de un anhidrato.
4. Un compuesto acorde con la Reivindicación 3 caracterizado por exhibir un patrón de difracción de rayos X con picos cristalinos con valores d en 15,9, 15,1, 10,9, 8,9, 8,4, 8,0, 7,0, 6,8, 6,4, 6,2, 6,0, 5,8, 5,5, 5,3, 5,0, 4,87, 4,81, 4,71, 4,61, 4,45, 4,08, 3,97, 3,82, 3,76, 3,66, 3,44, 3,32 y $3,20 \text{ \AA}$.
5. Un compuesto acorde con la Reivindicación 3 caracterizado en cuanto que presenta una curva de calorimetría por escaneo diferencial, obtenida a una rata de calentamiento de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ en una copa cerrada con un pequeño agujero y bajo flujo de nitrógeno, la cual exhibe una endoterma con una temperatura de instauración extrapolada de aprox. 210°C y un calor asociado de aprox. -120 J/g ; y/o un patrón de difracción de rayos X caracterizado en cuanto que presenta picos cristalinos con valores d en 17,8, 8,9, 8,1, 7,5, 6,9, 6,3, 5,9, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,0, 4,71, 4,43, 4,38, 4,33, 4,14, 4,12, 4,05, 3,91, 3,73, 3,61, 3,58, 3,56, 3,47, 3,40, 3,36, 3,28, 3,24, 3,17, 3,09, 3,01, 2,96, 2,83, 2,54, 2,49, 2,41, 2,38 y $2,35 \text{ \AA}$.
6. Una forma cristalina de melagatrán, la cual se encuentra en la forma de una mezcla de iso-propanolato/hidrato.

7. Un compuesto acorde con la Reivindicación 6, caracterizado por poseer un patrón de difracción de rayos X el cual exhibe picos cristalinos con valores d en 19,7, 13,1, 11,4, 9,9, 9,6, 8,6, 6,9, 6,6, 6,2, 5,9, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,2, 4,95, 4,77, 4,66, 4,62, 4,55, 4,40, 4,29, 4,20, 4,11, 4,02, 3,88, 3,67, 3,61, 3,49, 3,31, 3,18, 3,05, 2,99, 2,85, 2,80, 2,69, 2,62, 2,40 y 2,33 Å.

8. Un proceso para la producción de un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, proceso que comprende la cristalización del melagatrán.

9. Un proceso acorde con la Reivindicación 8, el cual comprende la cristalización del melagatrán a partir de un sistema solvente.

10. Un proceso acorde con la Reivindicación 9, en donde el sistema solvente se selecciona del grupo conformado por: acetatos con grupos alquílicos de cadena corta, alcoholes alquílicos de cadena corta, hidrocarburos alifáticos y aromáticos, dialquil éteres, dialquil cetonas, acetonitrilo, soluciones acuosas, ó mezclas de los anteriores.

11. Un proceso acorde con la Reivindicación 10, en donde el sistema solvente se selecciona del grupo conformado por: alquil C_{1-6} -acetatos, alquil C_{1-6} alcoholes, hidrocarburos alifáticos C_{5-12} , hidrocarburos aromáticos C_{6-10} , di-alquil C_{1-6} éteres, di-alquil C_{1-6} -cetonas, acetonitrilo, agua, ó mezclas de los anteriores.

12. Un proceso acorde con la Reivindicación 11, en donde el sistema solvente se selecciona del grupo conformado por: acetato de etilo, etanol, iso-propanol, iso-octano, n-heptano, tolueno, di-iso-propil éter, metil iso-butylcetona, acetonitrilo, agua, ó mezclas de los anteriores.

13. Un proceso acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 12, en el cual se usa por lo menos un alcohol alquílico de cadena corta y/o agua como el sistema solvente y el acetonitrilo y/o el acetato de etilo es/son usado(s) como el(los) antisolvente(s).

14. Un proceso para la producción de un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 3 a 5, proceso que comprende un proceso acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 9 a 13, en el cual el sistema solvente tiene un contenido de agua por debajo del que podría resultar en la formación del monohidrato al 20%.

15. Un proceso para la producción de un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 2, proceso que comprende un proceso acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 9 a 13, en el cual el sistema solvente contiene agua.

16. Un proceso para la interconversión entre un compuesto en forma de anhidrato acorde con la Reivindicación 3 ó con la Reivindicación 5, y un compuesto en forma de hidrato acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 2, proceso que comprende el sometimiento del anhidrato ó del hidrato cristalinos (según sea apropiado) a una atmósfera con un apropiado nivel de humedad relativa.

17. Una formulación farmacéutica la cual incluye un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en comezcla con un auxiliar de formulación, diluyente ó vehículo portador farmacéuticamente aceptables.

Anexo A - Comparación de Estabilidad de Material Amorfo vs. Cristalino

La estabilidad química a varias temperaturas y humedades, del melagatran cristalino en la forma de un hidrato (la forma descrita y caracterizada *inter alia* en los Ejemplos 1 y 4 de la presente solicitud) fue comparada con la del material amorfo, tal como se describe en la solicitud de patente internacional **WO 94/29336 (D1)**.

Las dos formas de melagatran fueron almacenadas a 50°C/Humedad Relativa (HR) ambiente, así como a 40°C/75% de HR. Las muestras fueron tomadas para análisis en los intervalos especificados en la tabla abajo. Los resultados son presentados como la cantidad total (como un porcentaje) de melagatran comparado con el área total del cromatograma en tiempos de almacenamiento de hasta seis semanas.

El análisis fue desarrollado con un sistema de cromatografía líquida (LC) en conexión con un detector UV. Las sustancias relacionadas fueron separadas con una columna Symmetry C8 (150*4.6 mm, 5 µm). Los compuestos fueron eluidos en forma isocrática con 20% de CH₃CN, 80% de buffer de fosfato de sodio pH=2, I=0.05, y 5mM de octano sulfonato con un flujo de 1 ml/min. Para obtener una buena respuesta, el cromatograma de separación fue monitoreado a 237 nm para las muestras disueltas en buffer de fosfato de sodio; pH 2, I=0.05 a una concentración de 0.2 mg/ml. Los datos recolectados fueron integrados y reportados como el % de área, del área total, valores por debajo de 0.01% fueron incluidos en el cálculo.

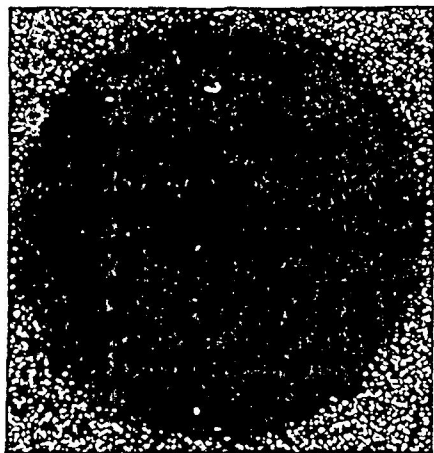
A 50°C/HR ambiente:

Tiempo (semanas)	Amorfo	Hidrato
0	98.73	99.95
2	--	99.92
3	96.30	--
6	--	99.87

A 40°C/75% de HR:

Tiempo (semanas)	Amorfo	Hidrato
0	98.73	99.95
2	--	99.96
3	97.29	--
6	--	99.92

Estos resultados claramente demuestran la estabilidad química significativamente mejorada de la forma cristalina de melagatran probada, cuando es comparada con un material amorfo. Después de tres semanas, puede verse que, en el caso del material amorfo, hay de 2 a 3 veces un incremento en la cantidad de impurezas químicas presentes. Para la forma cristalina hidrato, aumentos insignificantes son apreciados después de 6 semanas.

243
236

Simulation of the distribution of starlight in the occultation shadow of a satellite with a dynamically distorted atmosphere and nonuniform hazes. The density of points is proportional to the stellar flux at that point in the shadow. The solid curve shows the geometrical limb of the satellite. The central caustics have been exaggerated by a factor of 4 for clarity.

Even without an atmosphere, a spherical occulter can produce a bright spot in the center of its shadow, the so-called Poisson spot, produced by constructive interference of waves diffracted around the sphere's edge.

No airless planet can be so perfectly spherical, but an imperfectly spherical atmosphere refracts light into central caustics (that is, regions where light rays cross over one another), with the positioning and size of the caustics determined by the varying curvature of the atmosphere along the limb. Such varying curvature must be produced by atmospheric dynamics if the underlying gravity has spherical symmetry. For more distant occultations, with the propagation distance measured in light years rather than astronomical units—the so-called microlensing events used to search for unseen objects in our galaxy—the main source of bending is gravity rather than refraction in neutral gas, and the caustics are formed by asymmetries in the gravity field (3).

The only previous observation of a central flash by a satellite was in 1989, when the center line of a stellar occultation by Saturn's satellite Titan passed over western Europe and yielded seven closely spaced observations of Titan's central flash, along with six more distant observations of the shadow (4). The central caustics were unexpectedly large and gave evidence for rapid and complex zonal flows in Titan's high atmosphere, along with an equally complex distribution of high haze particles. The figure shows a numerical simulation of Titan's occultation shadow based on these measurements.

Although several stellar occultations by Triton have been observed to date, the 1995 event observed from Hawaii by Elliot *et al.* is the only one where observers were fortuitously located close enough to the center line to see the central enhancement of the signal; their path did not penetrate within the central caustics but came close enough to reveal their presence. If Triton's atmosphere were in perfect hydrostatic equilibrium rotating with the solid surface, it should be almost perfectly spherical, and the shadow should have circular symmetry. Evidently it does not. Effects from the hazes that Voyager 2 found in Triton's atmosphere have not yet been revealed in any of the stellar occultation data, but the results of Elliot *et al.* suggest that the analog of the illustration for Triton will be equally complex when enough data have been obtained to construct it. The underlying model for Triton's atmosphere is likely to be a dynamical one.

References

- 1 J. L. Elliot, J. A. Stransberry, C. B. Olkin, M. A. Agner, M. E. Davies, *Science* **278**, 436 (1997)
- 2 G. L. Tyler *et al.*, *ibid.* **246**, 1466 (1989)
- 3 S. J. Peale, *Icarus* **126**, 269 (1997)
- 4 W. B. Hubbard *et al.*, *Astron. Astrophys.* **269**, 541 (1993)

SOLID-STATE CHEMISTRY

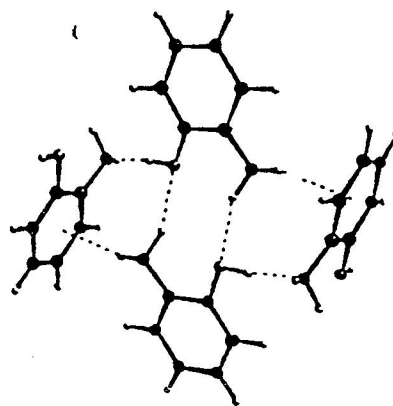
Crystal Gazing: Structure Prediction and Polymorphism

Gautam R. Desiraju

Crystal engineering, the design of organic solids with specified architectures and therefore particular physical or chemical properties, continues to elicit intense interest (1, 2). Crystals are built with molecules, and ideally one would like to predict the crystal structure of an organic substance from nothing more than its molecular structure. Indeed, even the molecular basis of organic chemistry, such a goal seems almost intuitive. A particular molecular structure can also yield more than one crystal structure, and this phenomenon of polymorphism (3) has been in the forefront, most notably in litigation surrounding the widely used ulcer medication Zantac (4).

The major obstacle in routinely predicting crystal structures from molecular structures

is that in any kind of molecular recognition, and this includes the recognition between identical molecules during crystallization, it is the dissimilar functionalities that come into closest contact and not the similar surfaces (5). Steric and electronic complementarity thus characterize the crystallization event. The functional group approach, so central to molecular chemistry, is of limited applicability because the supramolecular behavior of a particular functional group depends acutely on the nature and even the location of the other functionalities in the molecule. This issue is greatly complicated by the fact that hydrocarbon residues, not normally considered functional groups in molecular chemistry, are quite respectable supramolecular functionalities. All this means that the crystal structures of many "simple" organic compounds need not be simple at all. What is surprising, however, and this is what provides the vital impetus to



Odd bonds. An unusual N-H... π hydrogen bond is found in the crystal structure of 2-aminophenol. Although conventional O-H...N and N-H...O hydrogen bonds are also seen, saturation of the hydrogen bonding capabilities of the -NH₂ and -OH groups with conventional hydrogen bonds, as predicted (6, 7), is not observed.

the subject, is that although the energy differences between the plethora of putative crystal structures for a given molecule can be quite small, many organic compounds are not polymorphic. Molecules seem to know exactly how to crystallize, even as chemists seem unable to accurately foresee such events.

Sometimes, it is possible to predict the outcome of crystallization. In seminal papers, Ermer (6) and Hanessian (7) and their col-

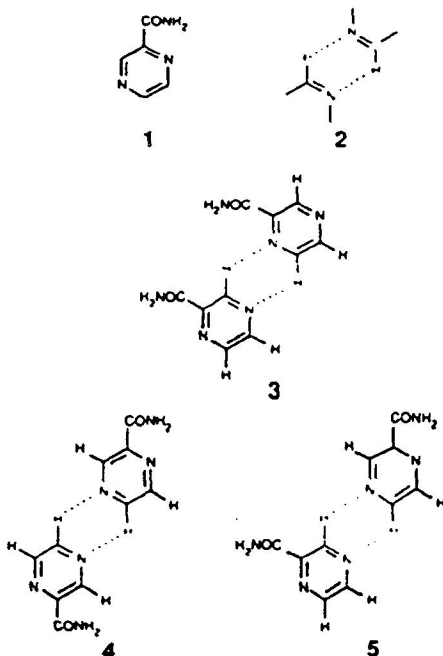
The author is in the School of Chemistry, University of Hyderabad, Hyderabad 500 046, India. E-mail: grdch@uohyd.ernet.in

Lo sorprendente es que aunque hay muchas estructuras cristalinas con diferente energía para una molécula dada; muchos compuestos orgánicos no tienen polimorfos.

Moléculas parecen saber exactamente cómo cristalizar.

Los químicos parecen ser incapaces de prever exactamente tales eventos.

244 237



Scheme 1. The C-H...N hydrogen-bonded supramolecular synthon 2 is optimized in the polymorphs of pyrazine carboxamide (1) in alternative arrangements 3 through 5

leagues showed that predictable structures can be obtained in systems containing equal stoichiometries of $-NH_2$ and $-OH$ groups. This predictability arises from the 2:1 and 1:2 hydrogen bond donor:acceptor ratios in these functional groups, leading (i) to tetrahedral configurations at both heteroatoms in the hydrogen bond network and consequently (ii) to variants of the arsenic and wurtzite structures. In particular, 4-aminophenol is identifiable as an archetype of this family. Yet, how predictable are these crystal structures? We determined the structures of the isomeric 2- and 3-aminophenols with single-crystal low-temperature neutron diffraction, and rather than the expected tetrahedral network, an unusual N-H... π hydrogen bond was observed (8) (see figure). The reason for this unexpected structure is that the packing in all three aminophenols is dominated by the herringbone packing of aromatic rings rather than by hydrogen bonding. In 4-aminophenol, the aromatic packing is able to coexist with the hydrogen-bonded wurtzite network; in other words, the interference between these two sets of interactions is minimal. In 2- and 3-aminophenols, however, the same packing of aromatic rings is incompatible with the tetrahedral network that is replaced by the unconventional hydrogen-bond arrangement.

functional groups do not adequately reflect molecule-to-crystal transforms, how then does one attempt to understand crystallization events in chemical terms? The descriptor "supramolecular synthon" signifies larger multimolecular units, within the most robust and useful of which is encoded the optimal information inherent in the mutual recognition of molecules to yield solid-state supermolecules, that is, crystals (9). Pyrazine carboxamide (see 1 in scheme 1) is a bizarre compound that exists in no less than five distinct polymorphic forms, and the supramolecular synthon 2 found in all of them is indicative of the importance of C-H...N hydrogen bonding. The multiple yet distinctive occurrences of the heterocyclic N atom and the aromatic $=CH$ group in the molecular skeleton of 1 means that synthon 2 can be generated in several ways, as shown in 3 through 5, leading more or less directly to polymorphism.

Just as a given molecule may adopt different crystal structures, a given network structure may be accessed by distinct molecules. In this sense, there is some flexibility in crystal engineering strategies that are aimed at networks, if a particular network structure can lead to a property of interest. However, there are some areas wherein a molecule-based approach is still mandated. A good example is the crystallization of pharmaceuticals.

The complex legal issues raised by the Zantac litigation demonstrate how state-of-the-art scientific knowledge can impinge on purely legal issues with tremendous commer-

cial ramifications (4). In general, for any given drug molecule, one needs to know if it is likely to be polymorphic or pseudopolymorphic, that is, if it crystallizes with variations in the nature or amount of solvent. Such efforts at crystal structure prediction are usually computational in nature with a greater or lesser reliance on crystallographic and close-packing arguments (10-13). These methods have been moderately successful, but there is still much that can be learned. A Monte Carlo simulated-annealing process is the basis for a well-known software package (14). Molecular dynamics-based approaches offer new perspectives, and recent studies by Gavezzotti (15) show how solvent and kinetic effects can be simulated. Experimental methods are less common, but the recent work of Davey *et al.* (16) on the stabilization of a metastable form of L-glutamic acid by conformational mimicry is of considerable relevance because it highlights the importance of kinetic and thermodynamic factors in crystallization.

An appreciation of polymorphism is fundamental to an understanding of the crystallization process itself. It is possible that a molecule with more recognition sites can more easily cascade into a stable crystal structure, with alternative crystallization possibilities being more efficiently excluded (17). In this respect, a certain resemblance between the crystallization of a small organic molecule and the folding of a protein may be noted. Both processes could proceed through intermediate (and perhaps kinetically stabilized) states, which could be semicompact

random globules for proteins (18) and structure-determining clusters that contain robust supramolecular synthons for small molecules. These intermediate states could result in a considerable increase in crystallization or folding efficiency, even as the correction of mistakes is facile.

Crystallization and polymorphism are complex phenomena, and a distinct branch of crystal engineering has developed that attempts to sidestep the difficult issues involved in their understanding. In the study of coordination polymers, use is made of relatively strong bonds between ligands and metal ions with unambiguous coordination geometries to generate open networks, some of which are stable to the loss of included solvent (19). But microporosity is not the only beneficial property in the world of solids and the design of crystal structures of small organic molecules remains an attractive research area with considerable intellectual challenge and potentialities for further applications as materials (20).

References and Notes

- 1 S. C. Zimmerman, *Science* **276**, 543 (1997).
- 2 G. R. Desiraju, *Chem. Commun.* **1997**, 1475 (1997).
- 3 T. L. Threlkell, *Analyst* **120**, 2435 (1995).
- 4 W. H. DeCamp, in *Crystal Growth of Organic Materials*, A. S. Myerson, D. A. Green, P. Meenan, Eds. (ACS Proceedings Series, American Chemical Society, Washington, DC, 1996).
- 5 L. Pauling and M. Delbrück, *Science* **92**, 77 (1940).
- 6 O. Ermer and A. Eling, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 925 (1994).
- 7 S. Hanessian, M. Simard, S. Roelens, *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 7630 (1995).
- 8 F. H. Allen *et al.*, *ibid.* **119**, 3477 (1997).
- 9 G. R. Desiraju, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **34**, 2311 (1995).
- 10 A. Gavezzotti and G. Filippini, *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 7153 (1996).
- 11 J. Perlstein, K. Sleppe, S. Vaday, E. M. N. Ndip, *ibid.*, p. 8433.
- 12 A. M. Chaka, R. Zaniewski, W. Youngs, C. Tessier, G. Klopman, *Acta Crystallogr. B* **52**, 165 (1996).
- 13 D. W. M. Holmann and T. Lengauer, *Acta Crystallogr. A* **53**, 225 (1997).
- 14 Polymorph Predictor, *Cerius² Program* (Molecular Simulations, San Diego, CA, and Cambridge, UK). See also, H. Karfunkel and R. J. Gdanitz, *J. Comput. Chem.* **13**, 1171 (1992).
- 15 A. Gavezzotti, *Faraday Discuss.*, in press.
- 16 R. J. Davey, N. Blagden, G. D. Potts, R. Docherty, *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 1767 (1997).
- 17 J. A. R. P. Sarma and G. R. Desiraju, in *Crystal Engineering: The Design and Application of Functional Solids*, K. R. Seddon and M. J. Zaworotko, Eds. (NATO ASI Series, Kluwer, Dordrecht, Netherlands, in press).
- 18 A. Sali, E. Shakhovich, M. Karplus, *Nature* **369**, 248 (1994).
- 19 P. Losier and M. J. Zaworotko, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **35**, 2779 (1996) and references cited therein.
- 20 N. Bowden, A. Terfort, J. Carbeck, G. M. Whitesides, *Science* **276**, 233 (1997).
- 21 Additional information is available at <http://euch31.chem.emory.edu/~childs/supramolecular.html>.

238
245
375
2005-11-8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Expediente 00 048 529

Título de la solicitud: "Nuevas formas cristalinas de Melagatrán".

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención, realizado según lo establece el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se encuentra que:

1. Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 5 – 35 y 123 - 145 y el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 238 - 242 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 – 7 se refieren a una forma cristalina de melagatrán (anhidrato e isopropanolato/hidrato).

Las reivindicaciones 8 – 16 se refieren a un proceso para producir una forma cristalina de melagatrán que consiste en la cristalización en un sistema solvente (acetatos, alcoholes, hidrocarburos, éteres, cetonas, soluciones acuosas, alquilacetatos, alquilalcoholes, hidrocarburos aromáticos, dialquiléteres, como p. ej. acetato de etilo, etanol, isopropanol, isooctano, n-heptano, tolueno, diisopropil éter, metil isobutylcetona, agua ó mezcla de ellos) y un antisolvente (acetato de etilo, acetonitrilo).

La reivindicación 17 se refiere a una formulación farmacéutica que contiene un compuesto de las reivindicaciones 1 - 7 con un auxiliar ó vehículo farmacéuticamente aceptables.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar, posterior a la síntesis, una forma más pura y estable de melagatrán.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una forma cristalina de melagatrán (anhidrato e isopropanolato/hidrato) y la cristalización para obtenerla.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A 61 K 38/55.

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente de Suecia 9902550-4 julio 2 de 1999, con respecto a la cual la fecha de presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido.

3. Determinación del Estado de la Técnica

El artículo 16 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina que

246 239

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 esté 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 julio 2 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 94 29336	Derivados de nuevos péptidos	Dic 22, 1994
D2	WO 97 23499	Prodrogas de inhibidores de trombina	Jul 3, 1997
D3	WO 98 16252	Nuevas formulaciones farmacéuticas parenterales de un inhibidor de trombina	Abr 23, 1998
D4	Libro (*)	Remington Farmacia	1995

(*) GENNARO, Alfonso. “Remington Farmacia”. Ed Panamericana. 19ª ed. Argentina, 1995.

4. 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 otorgarán 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 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 – 7 se refieren a una forma cristalina de melagatrán (anhidrato e isopropanolato/hidrato).

Las reivindicaciones 8 – 16 se refieren a un proceso para producir una forma cristalina de melagatrán que consiste en la cristalización en un sistema solvente

247 240

(acetatos, alcoholes, hidrocarburos, éteres, cetonas, soluciones acuosas, alquilacetatos, alquilalcoholes, hidrocarburos aromáticos, dialquiléteres, como p. ej. acetato de etilo, etanol, isopropanol, isooctano, n-heptano, tolueno, diisopropil éter, metil isobutilcetona, agua ó mezcla de ellos) y un antisolvente (acetato de etilo, acetonitrilo).

La reivindicación 17 se refiere a una formulación farmacéutica que contiene un compuesto de las reivindicaciones 1 - 7 con un auxiliar ó vehículo farmacéuticamente aceptables.

D1 enseña **melagatrán** (pág 19) y aclara que se puede separar por **técnicas de re-cristalización** normales (pág 246).

D2 enseña **melagatrán** y sus sales farmacéuticamente aceptables.

D3 enseña **melagatrán**, sus sales farmacéuticamente aceptables y **formulaciones** que las contienen.

D4 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" (pág 371, . "El tamaño de las partículas cristalinas depende fuertemente de la concentración de la sustancia precipitante" (pág 372, . "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" (pág 373, . 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 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.** (pág 374, .

En cuanto a las formas cristalinas de las reivindicaciones 1 a 7 se observa que si bien estas no están expresamente mencionadas en la anterioridad D1, se considera que no tienen nivel inventivo, porque la disposición de las moléculas para formar uno u otro cristal es una característica intrínseca del compuesto denominada polimorfismo. Además en la página 246 () se sugieren las **técnicas de re-cristalización**, como la que se reivindica en esta solicitud. Y el hecho de establecer cuáles son los polimorfos de un compuesto, su estabilidad, solubilidad, mejor forma de obtención de cada uno de ellos y su posterior integración con los demás componentes de la formulación, es un proceso rutinario y obligatorio, previo a la elaboración de una preparación con el fin de que esta tenga un comportamiento reproducible.

No se aprecia nivel inventivo porque el compuesto presenta las mismas propiedades anticoagulantes, inhibidoras de trombina y no presenta propiedades sorprendentes ó inesperadas que resuelvan algún problema en la técnica, cuando se compara con el compuesto del estado del arte.

Puesto que no se observa una ventaja comparativa sorprendente con respecto al compuesto enseñado en la anterioridad, es claro que no hay nivel inventivo.

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

Debido a que: (a) son conocidos el compuesto melagatrán y su cristalización en solventes, para una persona conocedora de la materia era evidente el obtener los cristales de esta solicitud de manera similar; (b) las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a las formas cristalinas (anhidrato e isopropanolato/hidrato) que pueda considerarse como un aporte a la técnica, 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, posterior a la síntesis, una forma más pura y estable de melagatrán y puesto que para resolver este problema técnico la solicitud proporciona una forma cristalina de melagatrán (anhidrato e isopropanolato/hidrato) y la cristalización, es decir de manera similar a como se resolvía en las anterioridades D1 ó D4; entonces esta solicitud no tiene **nivel inventivo**.

5. Respuesta a los Argumentos del solicitante

En atención a los argumentos del solicitante se hacen las siguientes aclaraciones:

1. Dice el solicitante en el folio 223 que desiste de la reivindicación 2.

Se aclara al solicitante que se acepta el desistimiento.

2. Dice el solicitante en el folio 224 - 225 que el problema planteado en esta solicitud era la necesidad de proporcionar, una forma pura, estable durante almacenamiento, fácil de manipular, soluble, de melagatrán y para resolver este problema técnico la solicitud proporciona formas cristalinas de melagatrán (anhidrato e isopropanolato/hidrato). Y agrega que la forma cristalina "presenta sorprendentemente una estabilidad mejorada", en comparación con el Melagatrán amorfo.

Se reitera al solicitante que las anterioridades sugieren las **técnicas de re-cristalización** que se mencionan ahora de manera que no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Y el hecho de que la forma cristalina presente una mejor estabilidad mejorada, en comparación con el compuesto amorfo, no es sorprendente porque generalmente los cristales tienen más pureza, estabilidad y solubilidad que la forma amorfa.

3. Dice el solicitante en el folio 225 - 226 D1, D2, D3 no afectan el nivel inventivo.

Se aclara al solicitante que puesto que estas enseñan **melagatrán**, sus sales farmacéuticamente aceptables y **formulaciones** que las contienen, estas enseñanzas, junto con los conocimientos normales de cualquier químico (ver p. ej. D4) relacionados con la purificación de compuestos mediante cristalización, llevan de manera obvia a la forma cristalina de **melagatrán** y las **formulaciones** que las contienen, reivindicadas en esta solicitud.

4. Dice el solicitante en el folio 226 - 227 y 229 - 230 que la formación de los cristales de esta solicitud: de melagatrán (anhidrato e

isopropanolato/hidrato), son imprevisibles. Y en el folio 232 que considera que el hecho de que la forma cristalina sea más estable que la forma amorfa, es una característica especial que concede el carácter de nivel inventivo a los cristales reivindicados.

Se aclara al solicitante que, conocido el melagatrán, conocidos sus solventes (acetatos, alcoholes, hidrocarburos, éteres, cetonas, soluciones acuosas, alquilacetatos, alquilalcoholes, hidrocarburos aromáticos, dialquiléteres, como p. ej. acetato de etilo, etanol, isopropanol, isooctano, n-heptano, tolueno, diisopropil éter, metil isobutilcetona, agua ó mezcla de ellos) y no solventes (acetato de etilo, acetonitrilo) y el proceso de cristalización y recristalización, una persona conocedora de la materia hubiese ensayado con dichos solventes hasta lograr los cristales, lo cual no es un resultado patentable porque es el normal resultado de ensayos prueba-error.

- 5. Dice el solicitante en el folio 228 que quien “se dispone a crear un nuevo polimorfo cristalino no tiene certeza de cuáles son las condiciones experimentales ideales que le permitirán crear su polimorfo cristalino, por lo que debe hacer uso de su intelecto” para determinarlas. Y en el folio 231 que “el proceso sería obvio si existiera alguna indicación o sugerencia en el estado del arte que constituyera una motivación (para la persona medianamente versada en la materia) para emplear la combinación específica de solventes y antisolventes que se reivindica”.

Se aclara al solicitante que una vez sintetizado un nuevo compuesto, el paso siguiente, normalmente, es ensayar con los solventes conocidos hasta definir en cuál ó cuales de ellos se forman cristales, y a continuación determinar las características (pureza, estabilidad y solubilidad) de los cristales obtenidos, lo cual no es un resultado patentable porque es el normal resultado de ensayos prueba-error.

- 6. Dice el solicitante en el folio 232 que D1 ó D4 no se refieren al polimorfismo de melagatrán ni a la estabilidad, así que estos no preveían el problema planteado en esta solicitud, ni la solución propuesta, que son los cristales.

Se reitera al solicitante que puesto que estas enseñan melagatrán, sus sales farmacéuticamente aceptables y formulaciones que las contienen, estas enseñanzas, junto con los conocimientos normales de cualquier químico (ver p. ej. D4) relacionados con la purificación de compuestos mediante cristalización, llevan de manera obvia a la forma cristalina de melagatrán y las formulaciones que las contienen, reivindicadas en esta solicitud. Y, además, respetuosamente se remite al lector a la respuesta inmediatamente anterior.

6. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 94 29336	1 – 17	Nivel inventivo
D2	WO 97 23499	1 – 17	Nivel inventivo
D3	WO 98 16252	1 – 17	Nivel inventivo
D4	Libro (*)	1 – 17	Nivel inventivo

280 243

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda negar el privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 - 17, folios 238 - 240.

Bogotá, D. C., Noviembre 8 de 2005

CONCEPTO TÉCNICO 1784	EXAMINADOR TÉCNICO 202007
--------------------------	------------------------------

GENNARO, Alfonso
Remington Felinaia

1992a. edición

Editorial Médica Panamericana.

Buenos Aires, 1995.

244

① Dist.

DISPERSIONES COLOIDALES

371

de 300 Å, inyectados por vía intravenosa, se localizan primordialmente en el sistema reticuloendotelial del hígado, el bazo y otros órganos, y se utilizan en el diagnóstico por imágenes centellográficas. La radiación emitida por los coloides se visualiza por medio de dispositivos estáticos o de rastreo que muestran la localización, tamaño y forma del órgano investigado, así como cualquier tumor que pueda estar en su interior. Los radiocoloides son útiles en la radioterapia anticancerosa debido a su baja solubilidad, características de radiación y capacidad para acumularse y permanecer localizados en ciertos órganos blanco o tumores.¹²

El oro coloidal, Au 198, se obtiene por reducción de una solución de cloruro de oro (^{198}Au), ya sea por calentamiento con ácido ascórbico o por calentamiento de una solución alcalina de glucosa. Se añade gelatina como coloide protector (véase más adelante). El tamaño de las partículas varía entre 5 a 50 nm, con una media de 30 nm. El color del sol es rojo cereza a la luz transmitida. Los soles violetas o azules contienen partículas excesivamente grandes y deben ser descartados. El oro coloidal se utiliza como auxiliar de diagnóstico y terapéutica (véase cap. 51). La vida media del ^{198}Au es de 2,7 días.

El coloide de sulfuro de tecnecio ^{99m}Tc se prepara por reducción de pertechnetato de sodio ^{99m}Tc con tiosulfato de sodio. El producto, una mezcla de sulfuro de tecnecio 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 6,0 horas.

Las microesferas de gelatina o de albúmina sérica humana se pueden preparar en un rango de tamaño de partículas bastante estrecho, desde 100-200 Å a 45-55 μm . Una variedad de radionúclidos emisores γ , como ^{131}I , ^{99m}Tc , ^{113m}In o ^{51}Cr pueden incorporarse para marcar las microesferas. Estos productos se han utilizado en exploración de corazón, cerebro, sistema urogenital y gastrointestinal, hígado y en estudios de perfusión e inhalación pulmonar.¹²

Para una discusión en profundidad de los radioisótopos, consultar los capítulos 25 y 51.

Los compuestos orgánicos que son bases débiles, como los alcaloides, son en general mucho más solubles a valores bajos de pH, donde se ionizan, que a valores mayores de pH donde se encuentran como bases libres. Aumentando el pH de sus soluciones acuosas por encima de su pK_a 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 menores de pH donde se encuentran en forma de ácidos no ionizados. Al bajar el pH de sus soluciones bien por debajo de su pK_a se 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 encontrarse dentro del límite coloidal.

Cinética de la formación de partículas. 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 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 superenfria, 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 dista mucho de ser instantánea. Los grupos de iones o moléculas denominados núcleos deben sobrepasar un tamaño crítico antes de que se hagan estables y capaces de crecer formando cristales de tamaño coloidal. Estas partículas embrionarias tienen una superficie mucho mayor para un peso dado de material que los cristales 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 inicie la cristalización 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 Weimarn reconoció que la tasa o velocidad de nucleación (número de núcleos formados por litro por segundo) es proporcional a la sobresaturación relativa. La nucleación se observa raramente 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 groseras 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,

$$\frac{dm}{dt} = \frac{A_s D}{\delta} (C - C_s)$$

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 dm/dt sea negativa. En ambas ecuaciones, m es la masa que cristaliza en tiempo t , D es el coeficiente de difusión de las moléculas o iones del soluto, δ es la

② CRIST

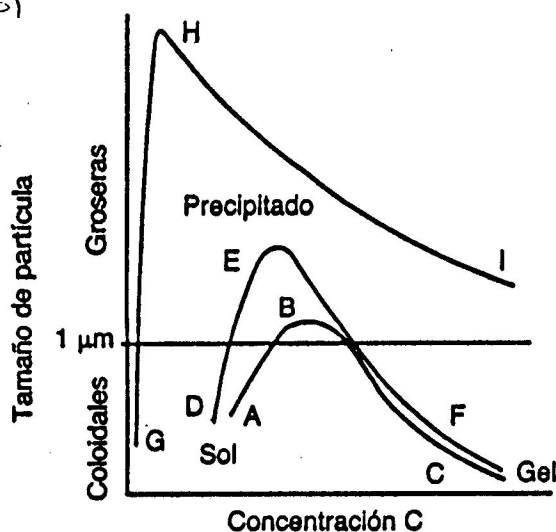


Fig. 20-1. Efecto de la concentración del material precipitante y del envejecimiento en el tamaño de las partículas.^{3,13} Las curvas ABC, DEF y GHI corresponden al envejecimiento creciente. Ambos ejes están en escala logarítmica.

longitud de la vía de-difusión o el espesor de la capa líquida adherida a las partículas en crecimiento, y A_p es su superficie específica. La presencia de impurezas disueltas puede afectar la velocidad de cristalización e incluso alterar el carácter de los cristales, siempre que esas impurezas sean tensioactivas y se adsorban a los núcleos o cristales en crecimiento.²⁻⁸ Por ejemplo, 0,005% de polisorbato 80 u octoxinol 9 retarda significativamente el crecimiento de cristales de metilprednisolona en medio acuoso. Gelatina o povidona, en concentraciones < 0,10%, retardan el crecimiento de cristales de sulfatiazol en agua.

Von Weimarn encontró que el tamaño de las partículas cristalinas depende fuertemente de la concentración de la sustancia precipitante. A concentraciones muy bajas y sobresaturaciones relativamente leves, la difusión es muy lenta, debido a que el gradiente de concentración es muy pequeño. Por lo general se forman los núcleos suficientes como para mejorar localmente la leve sobresaturación. El crecimiento de los cristales está limitado por la pequeña cantidad de material disuelto en exceso disponible para cada partícula. Por lo tanto, las partículas no pueden sobrepasar las dimensiones coloidales en su crecimiento. Esta situación está representada por los puntos A, D y G del gráfico esquemático de von Weimarn (fig. 20-1). A concentraciones intermedias, la magnitud de la nucleación es un poco mayor, porque se dispone de mucho más material para el crecimiento de cristales. El resultado es que se forman cristales gruesos y no partículas coloidales (puntos B, E o H).

A altas concentraciones, los núcleos aparecen tan rápido y en cantidades tan elevadas que la sobresaturación se equilibra prácticamente de inmediato, antes de que se produzca difusión apreciable. La alta viscosidad del medio también lentifica la difusión del exceso de iones o moléculas disueltos, lo cual retarda el

crecimiento de los cristales sin afectar demasiado la velocidad de nucleación. El resultado es un gran número de partículas muy pequeñas, que debido a su proximidad tienden a unirse para producir un material traslúcido (puntos C y F). Por dilución posterior en agua estos geles dan por lo común dispersiones coloidales.

Así, los sistemas coloidales se producen casi siempre a sobresaturaciones muy bajas o muy altas. Los valores intermedios de sobresaturación tienden a producir cristales gruesos. La baja solubilidad es una condición necesaria para producir dispersiones coloidales. Si se aumenta la solubilidad del precipitado por ejemplo, por calentamiento de la dispersión, se obtiene una nueva familia de curvas, de forma similar a ABC, DEF y GHI de la figura 20-1, pero desplazadas hacia arriba (tamaños de partícula mayores) y hacia la derecha (concentraciones mayores).^{3,7-9}

Los métodos de condensación producen casi siempre soles polidispersos, debido a que la nucleación continúa mientras los núcleos establecidos crecen. Las partículas de la dispersión resultante crecieron a partir de núcleos formados en momentos distintos y tuvieron diferentes períodos de crecimiento.

Una técnica útil para la preparación de soles monodispersos en el rango coloidal por precipitación consiste en formar todos los núcleos en un proceso único y breve: cuando en el curso del proceso de precipitación se hace apreciable la velocidad de formación homogénea de núcleos, un breve período de formación de núcleos equilibra en parte la sobresaturación hasta un punto en el que no se forman nuevos núcleos. Controlando el proceso de precipitación, se lo lentifica de tal forma que la sobresaturación se mantiene demasiado baja como para que haya más nucleación. Por lo tanto, los núcleos formados en el proceso inicial crecen uniformemente por difusión del material precipitante a medida que el proceso de precipitación transcurre lentamente. Durante todo el resto de la precipitación, la sobresaturación nunca alcanza valores lo suficientemente elevados como para formar nuevos núcleos. La sobresaturación es equilibrada por el crecimiento continuo de los núcleos existentes.^{4,7,13,14}

La hidrólisis controlada de sales de cationes divalentes y trivalentes en solución acuosa, a temperaturas elevadas, se ha usado para producir dispersiones coloidales de óxidos (hidratados) metálicos de tamaño y forma uniformes, en una variedad de formas bien definidas (p. ej., esféricos, en placas, cúbicos, discoidales, hexagonales). La acomplejación de los cationes, la concentración y la temperatura controlan la velocidad de la hidrólisis y, por lo tanto, la composición química, la cristalinidad, la forma y el tamaño de la fase dispersa.^{13,15}

Una característica de la figura 20-1 es que el envejecimiento aumenta el tamaño de las partículas. Las curvas ABC, DEF y GHI corresponden a tiempos mayores después de mezclar los reactivos. Los tiempos típicos son 10-30 minutos, varias horas y sema-

mas o años, respectivamente. Este aumento gradual del tamaño de las partículas de los cristales en su licor madre es un proceso de recrystalización denominado *maduración de Ostwald*. Las partículas muy pequeñas son más solubles que las grandes de la misma sustancia debido a que su superficie específica y su energía libre superficial son mayores. En una solución saturada que contiene partículas precipitadas del soluto en un amplio rango de tamaño, las muy pequeñas se disuelven en forma espontánea y el material se deposita sobre las grandes. El crecimiento de los cristales grandes a expensas de los muy pequeños tiene lugar porque este proceso disminuye la energía libre de la dispersión. Como se mencionó antes, el sistema más estable es la suspensión de unos pocos cristales gruesos, mientras que la dispersión coloidal de muchas partículas finas de la misma sustancia es, intrínsecamente, menos estable.

La formación espontánea de las dispersiones coloidales por envejecimiento se acelera con una solubilidad relativamente elevada del precipitado y puede retardarse disminuyendo esta última o agregando trazas de compuestos tensioactivos que se adsorben a la superficie de las partículas. Por ejemplo, el sulfato de bario precipitado mezclando soluciones concentradas de sulfato de sodio y cloruro de bario está en gran parte en los límites coloidales y pasa a través del papel de filtro. Las partículas coloidales crecen gradualmente por maduración de Ostwald y forman grandes cristales que se pueden extraer cuantitativamente por filtración. El calentamiento de la dispersión acuosa acelera esta recrystalización al aumentar la solubilidad del sulfato de bario en agua. El agregado de alcohol etílico disminuye la solubilidad, lo que retarda la maduración de Ostwald de tal manera que la dispersión permanece en estado coloidal durante años.

La relación entre tamaño de partículas y solubilidad está dada por la ecuación de Ostwald-Freundlich o de Kelvin, que para solutos no iónicos es^{4,8,10}

$$\ln \frac{S}{S_{\infty}} = \frac{2\gamma M}{rdRT}$$

donde S y S_{∞} son la solubilidad de las partículas coloidales con un radio r y de las partículas grandes, planas ($r = \infty$), respectivamente. Para el caso de los electrólitos, se incluye la actividad iónica media. La energía libre de interfase sólido/solvente, γ , se determina en forma indirecta (p. ej., por medio de esta ecuación). La relación del peso molecular del soluto con su densidad, M/d , es igual al volumen molar.

Suponiendo que $M = 500 \text{ g/mol}$, $d = 1,00 \text{ g/mL}$, $\gamma = 30 \text{ erg/cm}^2$, y usando los valores de $8,314 \times 10^7 \text{ erg/mol}^\circ\text{K}$ para la constante de los gases, R , y 298°K para la temperatura absoluta, T , se obtienen relaciones S/S_{∞} de 3,36, 1,13, 1,012, y 1,0012 para partículas con radios $1 \times 10^{-6} \text{ cm}$ (10 nm), $1 \times 10^{-5} \text{ cm}$ (100 nm), $1 \times 10^{-4} \text{ cm}$ (1 μm), y $1 \times 10^{-3} \text{ cm}$ (10 μm).

respectivamente. Así, mientras las partículas con tamaños que se encuentran en el extremo inferior del rango de partículas coloidales, son apreciablemente más solubles que las gruesas del mismo compuesto, la solubilidad de los polvos finamente molidos de drogas y excipientes (r en el rango de 1 – 10 μm) se incrementa solamente en ≤ 1 por ciento.

Para incrementar la solubilidad de drogas muy poco solubles, y por lo tanto su velocidad de disolución in vivo, se utilizan dos técnicas. Muchos compuestos orgánicos se encuentran en varias modificaciones polimórficas. Por ejemplo, la corticosterona, la testosterona, la sulfaguanidina y el pentobarbital tienen cuatro formas polimórficas cada uno, con diferentes puntos de fusión y estructura cristalina. Los tres polimorfos metaestables tienen mayores solubilidades que las formas estables. 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. El monohidrato de teofilina es menos soluble que la forma anhidra, mientras que el succinilsulfatiazol es menos soluble que su solvato con 1-pentanol. La molienda y pulverización de cristales orgánicos puede producir proporciones importantes de material amorfo o cristalino tenso, más soluble que el material cristalino original.¹⁶

Purificación de hidrosoles por diálisis y ultrafiltración

Muchos hidrosoles contienen impurezas de bajo peso molecular solubles en agua. Las dispersiones inorgánicas con frecuencia contienen sales formadas por la reacción que ha producido la fase dispersa. Las sales son especialmente objetables en el caso de las dispersiones hidrófobas debido a que tienden a coagularlas. Las soluciones de proteínas contienen frecuentemente sales añadidas como parte del procedimiento de separación. La sangre de pacientes con insuficiencia renal contiene concentraciones excesivas de urea y otros metabolitos de bajo peso molecular, además de sales. Estas impurezas disueltas, de bajo peso molecular, son eliminadas de las dispersiones coloidales por medio de membranas con abertura de poro menores que las partículas coloidales.

Membranas. Los papeles de filtro convencionales son permeables a las partículas coloidales así como a las moléculas pequeñas. Entre las primeras membranas capaces de retener partículas coloidales pero que son permeables a pequeñas moléculas de solutos, se encontraban las de vejiga de cerdo y pergamino. La mayoría de las membranas que se usan en la actualidad son de celulosa, nitrato de celulosa preparado con colodión, acetato de celulosa o polímeros sintéticos, y se encuentran en una gran variedad de tamaños, formas, calibres y diámetros de poro. La *membrana de celofán* es la más usada. Está constituida por láminas o tubos de celulosa fabricados por extrusión de soluciones de xantato de celulosa (viscosas) a través de ranuras o anillos en un baño de bisul-

247 254

④clisT.

1+2

CAPÍTULO 91

Polvos

Robert E. O'Connor

Edward G. Ripple

Joseph B. Schwartz

Los polvos aparecen en casi todos los aspectos de la farmacia, tanto en la industria como en la práctica. Las drogas y otros componentes en estado sólido, en el procesamiento de una forma farmacéutica, suelen encontrarse de manera más o menos finamente divididos. Con frecuencia, se trata de un polvo cuyo estado de subdivisión es crucial para determinar su comportamiento durante el procesamiento y en la forma farmacéutica terminada. Más allá de su empleo en la fabricación de comprimidos, cápsulas, suspensiones, etc., también hay polvos como forma farmacéutica. Si bien su uso como forma farmacéutica ha declinado, las propiedades y el comportamiento de los materiales sólidos finamente divididos mantienen una considerable importancia.

Este capítulo tiene por objeto introducir los conceptos fundamentales de la mecánica de los polvos y de los medios principales para producirlos y manipularlos. Se analizan las relaciones entre los principios de su comportamiento y sus formas farmacéuticas.

Métodos de producción

Aglomeración molecular

Precipitación y cristalización. Estos dos procesos son, en esencia, similares; ambos dependen de tres estados sucesivos: un estado de sobresaturación (superenfriamiento en el caso de la cristalización a partir de una fusión), 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. En ausencia de cristales sembrados, se requiere sobresaturación significativa para iniciar el proceso de cristalización a través de la formación de núcleos. Se piensa que un núcleo está formado por 10 a unos pocos cientos de moléculas,

que tienen la disposición espacial de los cristales que, en definitiva, crecerán de ellas.

La ecuación de Kelvin demuestra que estas partículas tan pequeñas son más solubles que los cristales grandes y que, por lo tanto, requieren sobresaturación, en comparación con los grandes cristales, para su formación y crecimiento ulterior. Es una simplificación grosera asumir que, para un gradiente de concentración de un valor dado, la velocidad de cristalización es el negativo de la velocidad de disolución. Por lo general, esta última es algo mayor.

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 dependen en gran medida de las impurezas de la solución, del pH, de la velocidad de agitación, de la de enfriamiento y del solvente. La cristalización muy rápida puede provocar que queden impurezas atrapadas en los cristales.

Secado por rocío. La atomización de una solución de uno o más sólidos por medio de un pico, un disco giratorio u otro dispositivo, seguida de evaporación del solvente de las gotitas, se denomina secado por rocío. El carácter del polvo resultante es una función de distintas variables, como la concentración inicial de soluto, la distribución de tamaño de las gotitas producidas y la velocidad de remoción del solvente. El peso de una partícula dada está determinado por el volumen de la gotita de la cual provino y por la concentración de soluto. Las partículas producidas son aglomerados de partículas primarias consistentes en cristales y/o sólidos amorfos, esto depende de la velocidad y de las condiciones de la eliminación del solvente. Esta manera de llegar al estado de polvo brinda la oportunidad de incorporar múltiples sustancias sólidas en partículas individuales con una composición fija, independientemente del tamaño de la partícula y sin las dificultades que podrían surgir de intentar obtener una mezcla uniforme de varios componentes en polvo mediante otros procedimientos.

255 248

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-48529

EDICTO No. 738

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 34297 de 21-DIC-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 a la creación denominada: "NUEVAS FORMAS CRISTALINAS DE MELAGATRÁN".

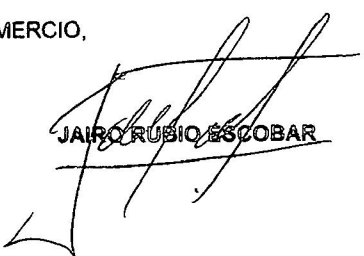
ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente a la doctora Alicia Lloreda Ricaurte en su calidad de apoderada de la sociedad Astrazeneca AB, o a quien haga sus veces, el contenido de la presente resolución, entregándole copia de la

misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio al momento de notificarse o dentro de los 5 días hábiles siguientes.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 21 DIC. 2005

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIRO RUBIO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el 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 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 11-ENE-2006 Este edicto se desfija hoy 24-ENE-2006 a las cinco (5:00 p.m.)
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 738