

**SOLICITUD DE
PATENTE DE**



00 39182

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00039182 00000000 Folios: 51
Fecha (AMD): 2000-05-26 17:07:58
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

ASOCIANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

PFIZER PRODUCTS INC.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado

ESTADO DE CONNECTICUT

Dirección

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340

Ciudad

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

CARLOS R. OLARTE

Dirección

CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad

SANTAFE DE BOGOTÁ

Teléfono

285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

STEPHEN SARGENT MASSETT, GEORGE JOSEPH QUALLICH,
PETER ROBERT ROSE, LEWIN THEOPHILUS WINT.

Identificación

Dirección

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención **POLIMORFOS DE UN CITRATO DE AZOBICICLO [2.2.2]OCT-3-ILAMINA
CRISTALINO Y SUS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS**

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

US

(32) Fecha

Junio 1, 1999

(31) No. Solicitud

60/136,995

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

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

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

FIRMA 

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



3

27

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

MIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00039192 00000000 Folios: 51
Fecha (AMD): 2000-05-26 17:07:50
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 30,061
FECHA : MAYO 12 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

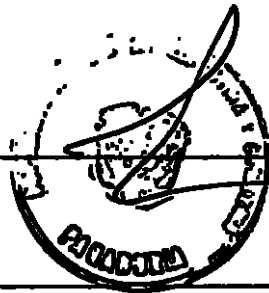
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
GEORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-06024-9	596315	16,450,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

4

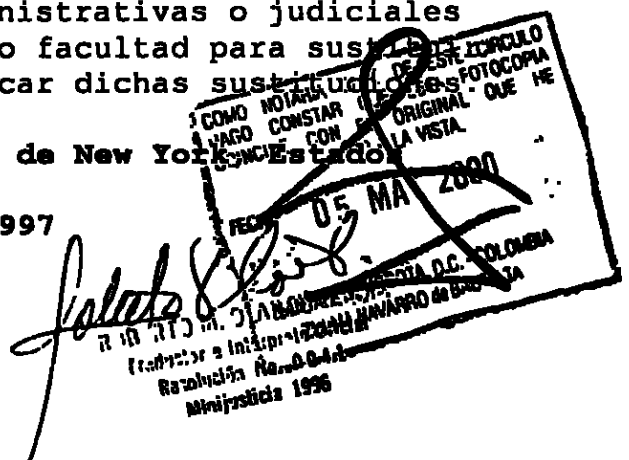
Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

PODER

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

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

A los 8 días del mes de Octubre de 1997



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

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de
1997.

Firmado John (ilegible)

JOHN ALPHONSO

Notario Público, Estado de Nueva York

No. 30-4859888

Calificado en el Condado de Nassau

Certificado Registrado en el Condado de Nueva York

Comisión expira el 19 de mayo de 1998



6
X

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

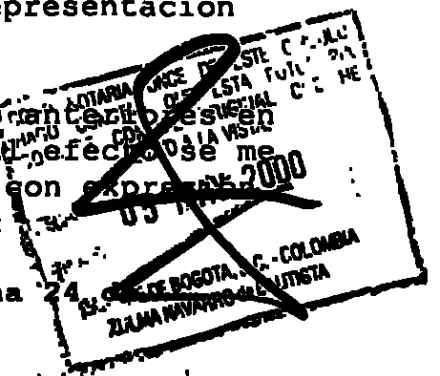
CERTIFICADO NOTARIAL

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

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**
4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que está es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 en los siguientes documentos auténticos que me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia

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



[Handwritten Signature]
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

7
X
Firmado John (ilegible)

JOHN ALPHONSO

El Notario Público

Notario Público, Estado de Nueva York

No. 30-4859888

Calificado en el Condado de Nassau

Certificado Registrado en el Condado de Nueva York

Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)

)b.j.

Condado de Nueva York)

No.21320

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

JOHN ALPHONSO

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

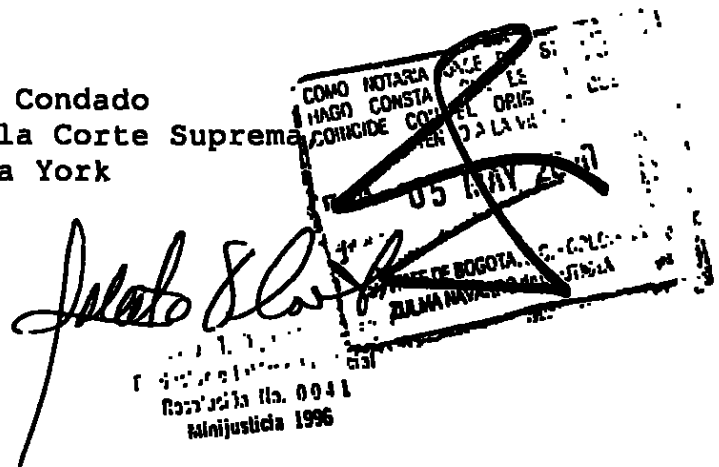
EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este 14 de octubre de 1997.

Firma ilegible

Funcionario del Condado

Funcionario de la Corte Suprema

Condado de Nueva York



Legalización No. 148381 del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1997.

Firma ilegible

Federico Mejía Mejía

Cónsul de Colombia

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

Firma ilegible

Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.

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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 19 AM 9: 53

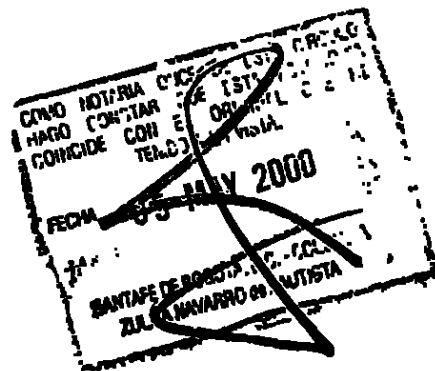
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTÁ D.C.

[Signature]
ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e intérprete oficial
Resolución No. 0041
Ministerio de Justicia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

17381322

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

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

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA:

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

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

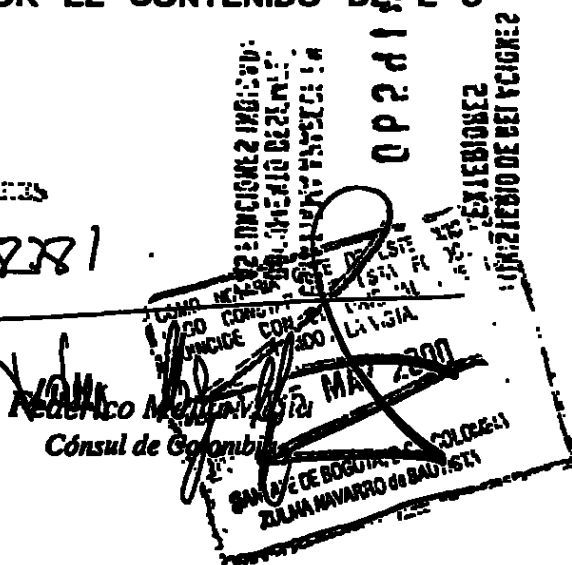
Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados constatados por el Notario Público y el County Clerk de New York los cuales forman parte integral del presente documento.

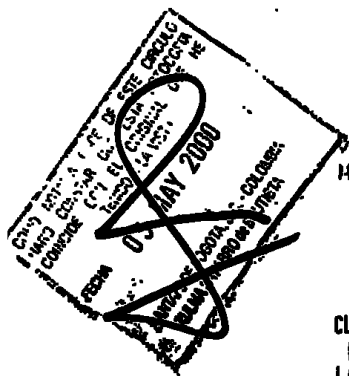
Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

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

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

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





**MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES**

065418

CUYA FIRMA APARECE EN:
DOCUMENTO DE EMPLAZAMIENTO
LAS FUNCIONES INDICADAS

**NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO**

98 AUG 13 9: 15

**JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.**



10
A

State of New York
County of New York,

NEW YORK

21320

Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

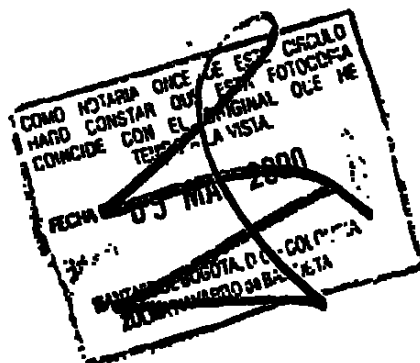
John Alphonso
who is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time making the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 1 1997

FEE PAID \$3.00

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 285-1488

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

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

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

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

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

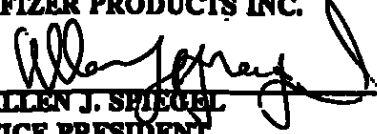
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

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

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.


ALLEN J. SPIEGEL
VICE PRESIDENT

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

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

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

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

Dado y firmado en New York, Estado de

New York, Estados Unidos de América

a los 8 días del mes de Octubre/1997

State of New York)
County of New York)

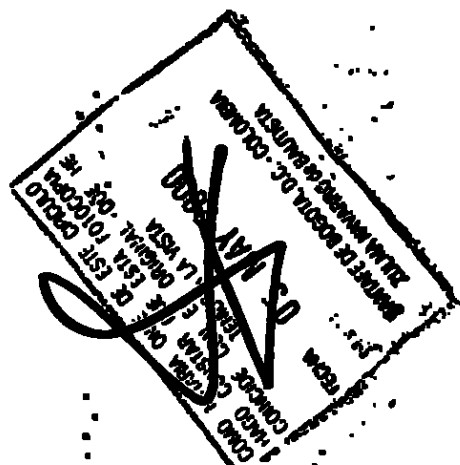
SUBSCRIBED AND SWORN to before me this
8th day of October 1997.


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



* Continuación...

Registro de Patentes de Invención,
fusiones, cambios de nombre,
traspasos, presentación y
tramitación de oposiciones,
cambios de dirección.



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 285-1499

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of October

1997, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That ALLEN J. SPIEGEL

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

set his hand on the foregoing document

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

3. That the grantor has executed the foregoing document
as

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC.

4. That the juridical person
PFIZER PRODUCTS INC.

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

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

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

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

Resolution of Pfizer Products Inc. dated
24 February 1997.

John Alphonso

JOHN ALPHONSO

Notary Public, State of New York
Notary No. 504859888

Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre

de 19 97, el suscrito Notario

DA FE

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

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

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

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

Vice-presidente

de la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

4. Que la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

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

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

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

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

El Notario Público

13
X

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

5

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS AQUELLOS A QUIEN ESTE DOCUMENTO SE LES PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

10 **Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos**

Febrero 17, 2000

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

NO. DE SOLICITUD: 60/136,995

FECHA DE PRESENTACION: 1 de Junio de 1999

25

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

Por la Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

[firma ilegible]

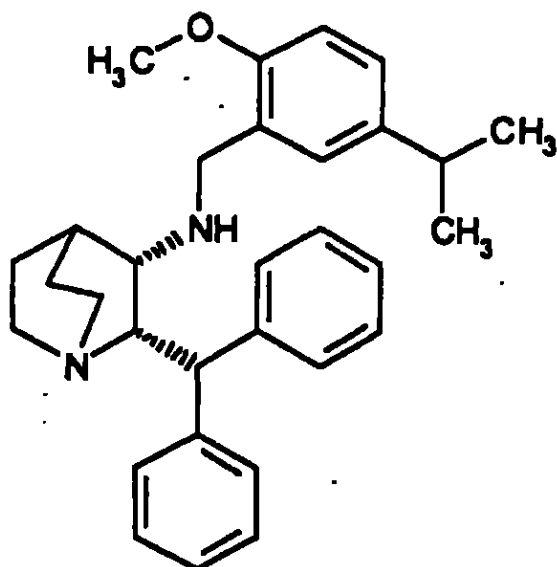
30

T. WALLACE
Oficial de Certificación

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

REIVINDICACIONES

1. Las formas cristalinas de citrato de (2-benzhidril-1-azo-biciclo[2.2.2]oct-3-il) - (5-isopropil-2-metoxibencil)amina de fórmula



en la que la citada forma cristalina se selecciona entre el grupo consistente en

- (a) una forma de citrato anhidra no higroscópica que exhibe el patrón de difracción de rayos X de polvo.

Nº pico	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Espacio D	17.61	10.95	8.78	7.96	7.37	6.80	6.57	5.87	5.46

15
X

13

(b) un citrato monohidrato, forma polimórfica A, que exhibe el patrón de difracción de polvo de rayos X

Nº pico	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Espacio D	17,74	10,93	9,65	8,25	6,71	5,98	5,67	5,45	4,83

5 y

(c) un citrato monohidrato, forma polimórfica B, que exhibe el patrón de difracción de rayos X de polvo

Nº pico	1	2	3	4	5	6	7	8
Espacio D	12,3	11,3	6,9	5,9	4,3	4,1	3,5	3,2

10

2. La forma polimórfica del monohidrato según la reivindicación 1, en el que el hábito cristalino de la forma A es o bien agujas aciculares o bien láminas.

15 3. La forma polimórfica B del monohidrato, según la reivindicación 1, en el que el hábito cristalino de la forma B son láminas cristalinas.

4. La forma polimórfica B del monohidrato, según la
20 reivindicación 1, obtenido por concentración de una disolución de citrato monohidrato en metanol.

5. La sal citrato anhidra, según la reivindicación 1, con un inicio de fusión a alrededor de 159,9°C.

16
7

14

6. El citrato anhidro, según la reivindicación 1, que se convierte en el monohidrato en agua.

7. El citrato anhidro, según la reivindicación 1, en el que
5 las medidas de higroscopicidad demuestran que absorbe alrededor del 1,11% p/p en agua a alrededor del 90% de humedad relativa.

8. El citrato anhidro según la reivindicación 1, en el que
10 el hábito cristalino son escamas microcristalinas.

9. La forma polimórfica A del monohidrato, según la reivindicación 1, que se caracteriza por un inicio de fusión a alrededor de 162,6°C.

15

10. La forma polimórfica B del monohidrato, según la reivindicación 1, que se caracteriza por un inicio de fusión a alrededor de 149°C con degradación.

20 11. Una composición farmacéutica [con actividad antagonista de la sustancia P,] que comprende al menos uno de las formas polimórficas A o B según la reivindicación 1, en una cantidad eficaz [para el tratamiento de la émesis] y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25

1 a 11, 14 y 16 a 19

cf 12. Un procedimiento de tratamiento de la émesis que comprende la administración a un sujeto necesitado de tratamiento de una cantidad antiemética eficaz de la forma polimórfica A del compuesto según la reivindicación 1.

5

6f 13. Un procedimiento de tratamiento de la émesis que comprende la administración a un sujeto necesitado de tratamiento de una cantidad antiemética eficaz de la forma polimórfica B del compuesto según la reivindicación 1.

10

14. Una composición farmacéutica [que tiene actividad antagonista de la sustancia P,] que comprende el citrato anhidro según la reivindicación 1, en una cantidad eficaz [en el tratamiento de la émesis,] y un vehículo farmacéuticamente

15

cf 15. Un procedimiento de tratamiento de la émesis que comprende la administración a un sujeto necesitado de tratamiento de una cantidad antiemética eficaz del citrato anhidro del compuesto según la reivindicación 1.

20

16. Un procedimiento de obtención de la forma cristalina polimórfica A del citrato de (2-benzhidril-1-azo-biciclo-[2.2.2]oct-3-il)-(5-isopropil-2-metoxibencil)amina monohidrato que comprende:

25

16

La disolución del citrato anhidro en alcohol isopropílico y agua, la agitación de la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, la cristalización de la sal citrato monohidrato y la recogida de la forma A por
5 filtración, y el secado a alrededor de 20 a 80°C al vacío.

17. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que la síntesis se lleva a cabo en condiciones ambientales durante
alrededor de 1,5 a 72 horas.

10

18. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que se produce el crecimiento de grandes cristales de la forma A con un hábito similar a láminas en una disolución de isopropanol/agua y el crecimiento con un hábito similar a
15 agujas en acetona/éter diisopropílico/agua.

19. Un procedimiento de obtención de la forma cristalina polimórfica B del citrato de (2-benzhidril-1-azo-biciclo-[2.2.2]oct-3-il)-(5-isopropil-2-metoxibencil)amina
20 monohidrato que comprende:

La concentración de una disolución del citrato monohidrato en metanol a temperatura ambiente durante
alrededor de 48 a 72 horas.



19
2

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

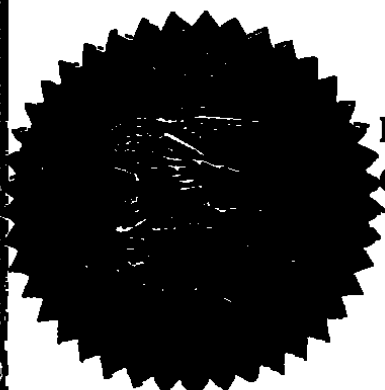
United States Patent and Trademark Office

February 17, 2000

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

APPLICATION NUMBER: 60/136,995

FILING DATE: June 01, 1999



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

T. Wallace
T. WALLACE

Certifying Officer

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

A/PROV 20

66/01/99
16878 U.S. PRO

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

Docket Number		PC 10414	Type a plus sign (+) inside this box	+
INVENTOR(s)/APPLICANT(s)				
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)	
Quallich	George	J.	North Stonington, CT	
Wint	Lewin	T.	Old Saybrook, CT	
Rose	Peter	R.	Ledyard, CT	
Massett	Stephen	P.	Groton, CT	
TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)				
POLYMORPHS OF A CRYSTALLINE AZO-BICYCLO (2,2,2) OCT-3-YL AMINE CITRATE AND THEIR PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS.				
CORRESPONDENCE ADDRESS				
Paul H. Ginsburg Pfizer Inc 235 East 42nd Street New York, NY 10017-5755				
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)				
☒ Specification	Number of Pages 5	☒ Claim(s)	Number of Pages 3 pages	
☐ Drawing(s)	Number of Sheets	☒ Other (specify)	Abstract 1 page	
METHOD OF PAYMENT (check one)				
☐	A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees		PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT(S)	\$150.00
☒	The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to, and credit any overpayment to Deposit Account Number: 16-1445. Two copies of this page are enclosed.			

16878 U.S. PRO
66/136995
66/01/99

60136995-060199

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

- ☒ No.
☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE

Jolene W. Appleman

DATE: 6/1/99

TYPED or PRINTED NAME

Jolene W. Appleman

REGISTRATION NO: 35,428

(if appropriate)

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

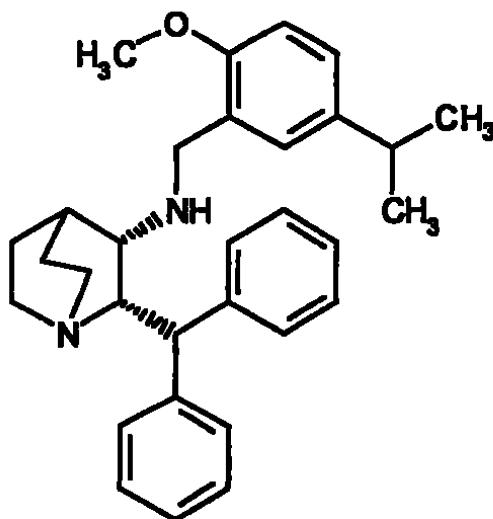
PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

Express Mail No. 7748485289345

POLYMORPHS OF A CRYSTALLINE AZO-BICYCLO (2.2.2) OCT-3-YL AMINE CITRATE
AND THEIR PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

Background of the Invention

This invention is directed to certain polymorphs and forms of crystalline (2-Benzhydryl-1-azo-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-(5-isopropyl-2-methoxybenzyl)-amine citrate (hereafter the citrate salt) and their pharmaceutical compositions. The citrate salt is a CNS active NK-1 receptor antagonist and this invention is directed to methods of treating conditions effected or facilitated by a decrease in substance P mediated neurotransmission. The invention is also directed to substance P antagonist which is evaluated for acute and delayed anti-emetic efficacy in a mammal including humans receiving chemotherapy. Treating is defined here as preventing and treating.



United States Patent Number 5,393,762 and U.S. Serial Number 08/816,016 both incorporated by reference, describe pharmaceutical compositions and treatment of emesis using NK-1 receptor antagonists. The crystalline anhydrous citrate salt is nonhygroscopic and exhibits a distinct X-ray powder pattern and a melt onset of 159.9 °C. The anhydrous citrate was converted to the monohydrate in water.

Summary of the Invention

The present invention relates to the anhydrous citrate of (2-Benzhydryl-1-azo-bicyclo
20 (2.2.2)oct-3-yl)-(5-isopropyl-2-methoxybenzyl)-amine, the citrate monohydrate and its two polymorphs.

In one embodiment of the invention, the anhydrous citrate is a crystalline stable nonhygroscopic single form. The crystalline habits in the anhydrous citrate are microcrystalline flakes and are characterized by the x-ray powder diffraction pattern below.

160800Z APR 84 112417WAVEZV0011.DOC / 11076 / PC1014JWA

Express Mail N EH484852893 45

Anhydrous Citrate

Peak No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
D space	17.61	10.95	8.78	7.98	7.37	6.80	6.57	5.87	5.48

In two other embodiments, the citrate monohydrate is in crystalline Forms A or B. Form A is characterized by the x-ray diffraction pattern below.

Citrate Monohydrate Form A

Peak No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
D space	17.74	10.93	9.65	8.25	6.71	5.98	5.67	5.45	4.83

Form A crystalline habits are birefringent needles which undergo volatilization at about 84° C, recrystallize to a lath habit and melt about 162.6° C. Form B's crystalline habits are birefringent plates, undergo volatilization at 102° C, recrystallize to less birefringent crystals characterized by melt onset of about 120° C and recrystallize to microcrystals with melt onset of about 149° C with degradation. Form B is characterized by the x-ray diffraction pattern below.

Citrate Monohydrate Form B

Peak No.	1	2	3	4	5	6	7	8
D space	12.3	11.3	6.9	5.9	4.3	4.1	3.5	3.2

15 Another aspect of the invention relates to a pharmaceutical composition having pharmaceutical activity which comprises at least one of polymorphic Forms A and B of the citrate monohydrate and the anhydrous citrate in the treatment of emesis. A method of treating emesis comprises administering to a subject in need of treatment an antiemetic effective amount of the polymorphic A or B Forms or the anhydrous citrate.

20 Polymorphic Form A of (2-Benzhydryl-1-azobicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-(5-isopropyl-2-methoxybenzyl)-amine citrate monohydrate comprises dissolving the anhydrous citrate in isopropyl alcohol and water and stirring the mixture overnight at room temperature. The citrate monohydrate salt is crystallized and Form A is collected by filtration. Form A is then

6013695-0 01 9

23
7

dried at about 20 to 60°C under vacuum. The synthesis is carried out for about 1.5 to 72 hours under ambient conditions. Large crystals of Form A with a plate like habit are grown from an ether/water solution and are grown with a needle like habit in acetone/diisopropyl-ether/water. A method of making polymorphic Form B of the citrate monohydrate comprises
5 concentrating a solution of the citrate monohydrate in methanol at room temperature for about 48 to 72 hours.

Detailed Description of the Invention

Anhydrous citrate synthesis was carried out by adding 1.1 equivalents citric acid to a stirred slurry of the free base in isopropanol (15 volumes) at room temperature. The resulting
10 solution was stirred and monitored by differential scanning calorimetry and after all the free base had reacted (18 hours), the anhydrous citrate salt was obtained as a white crystalline solid by filtration and drying under house vacuum at 45 °C with nitrogen purge (83 % yield). X-ray powder diffraction and PLM revealed the salt to be crystalline. The crystalline habits frequently encountered are microcrystalline flakes. The most intense reflections, d spacings,
15 observed by X-ray powder diffraction were 17.608, 10.953, 8.782, 7.956, 7.371, 6.802, 6.571, 5.866, 5.462, 4.907, 4.415, 4.188, 3.635 and 3.512Å . The crystals exhibited a melt onset at 159.8 °C with decomposition. Hygroscopicity measurements demonstrated that 1.11% wt/wt. water was absorbed at 90 % RH.

A method of making crystalline citrate monohydrate, polymorphic Form A
20 comprises the addition of a solution of 13.9 kg of citric acid (anhydrous, 99.5+%) in acetone (125 L) to a solution of 50 kg free base in isopropyl alcohol (260 L). The clear solution was filtered, stirred and the acetone removed by distillation. The resulting mixture was stirred at ambient temperature until crystallization started and then granulated for an additional 16 hours. The white crystalline anhydrous citrate which formed was collected by
25 filtration and dried at 25 °C under vacuum (80 % yield).

Anhydrous citrate, (26.4 kg) was dissolved in isopropyl alcohol (264 L), water (13.2 L) was added and the mixture stirred overnight at room temperature. The citrate monohydrate salt crystallized and was collected by filtration and dried at 25 °C under vacuum. 24.9 kg product, (91.8% yield) was obtained.

The resulting citrate monohydrate salt, Form A, was compared to an authentic sample and characterized via PLM, X-ray powder diffraction, proton NMR, Karl Fisher, DSC and elemental analysis. X-ray powder diffraction and PLM revealed it to be crystalline. The two crystalline habits having similar refractograms encountered were plates and needles. The needle habit was as a result of different rate of growth of the crystal faces in water whereas in
35 isopropanol / water more even growth of crystal faces produced plates. The most intense reflections, d spacings, observed by X-ray powder diffraction were 17.736, 10.928, 9.651,

8.253, 6.707, 5.981, 5.668, 5.450, 4.833, 4.488, and 3.646Å. The crystals exhibited a volatilization at 84 °C and a melt onset at 159.9 °C with decomposition. Hygroscopicity measurements demonstrated that 2.44% wt./wt. water was absorbed at 90 % RH. Karl Fisher analysis showed the presence of 2.7 % water (2.66 % theoretical) verifying that the monohydrate was synthesized. Elemental analysis validated the purity of the salt synthesized.

Preparation of Form B citrate monohydrate salt was accomplished by slurrying in methanol under ambient conditions for about 1.5 to 72-hours. The product was collected by filtration. Refluxing of the citrate monohydrate salt for 18 hours gives the same results.

Form B is polymorph of the citrate monohydrate. On isolation, Form B's distinct crystalline forms are birefringent plates. Form B can be converted to form A in ethyl acetate at room temperature. Form B, by differential scanning calorimetry, undergoes loss of water at 76 °C, slight recrystallization at 120 °C, melt onset at 138.8 °C, recrystallization and final melt onset at 159.9 °C.

Dissolving Form A in methanol returned Form B which readily dried to a fairly stable polymorph. Bridging the polymorphs in ethyl acetate yielded Form A. Bridging is a common term used in Chemical Microscopy and Crystallography for solution phase transformations, an experimental method often used to determine the lowest energy (most stable) crystalline form. Usually the crystalline forms are charged together in a variety of previously saturated solvents (saturated with the compound which provided the crystalline forms). After being slurred for a suitable period of time, the crystals are collected and examined to determine which crystalline form has prevailed. That crystalline form will be the lowest energy form under the experimental conditions.

Bridging of Form A with Form B yielded Form A from ethyl acetate and acetone and returned the original mixture of forms from the following solvents; tetrahydrofuran, ethyl acetate, cyclohexane, hexanes, acetonitrile and methyl ethyl ketone.

By stirring the less stable form, for example, the B Form, in ethyl acetate under ambient conditions results in the conversion to Form A.

Slurrying the anhydrous form or a mixture of forms in water yields the crystalline monohydrate which does not lose its water under drying conditions, e.g., at 45°C *in vacuo*.

The A and B Forms of the citrate monohydrate possess valuable and nonobvious properties. Since the Form A of the citrate monohydrate is hygroscopically stable, formulation problems due to weight changes of the active ingredient during tabletting or capsulation operations are alleviated. Form B has similar advantages at below about 85% relative humidity. Forms A and B and the anhydrous citrate can also be given by intravenous.

25
10

The effective dosage for the pharmaceutical composition of the citrate monohydrate depends on the intended route of administration, the indicator, the indication to be treated, and other factors such as age and weight of the subject. In the following dosage ranges, the terms "mg A" refers to milligrams of the monohydrate. A recommended range for oral dosing is 5-300 mgA/day, preferably 40-200 mgA/day more preferably 40-80 mgA/day, in single or divided doses. A recommended range for oral administration in oral forms such as pills or tablets is 2.5 mgA/day to 180 mgA/day and preferably 5-80 mgA/day. The stability of Form A, relative to all other forms is demonstrated by its lack of hygroscopicity and lower energy bridging and thermal conversions.

The following examples illustrate the methods and compounds of the present invention. It will be understood, however, that the invention is not limited to the specific Examples.

Example I

Preparation of the Crystalline Citrate Monohydrate, Form A

The addition of a solution of 13.9 kg of citric acid (anhydrous, 99.5+%) in acetone (125 L) to a solution of 50 kg free base, in isopropyl alcohol (250 L). The clear solution was filtered, stirred and the acetone removed by distillation. The resulting mixture was stirred at ambient temperature until crystallization started and then granulated for an additional 16 hours. The white crystalline anhydrous citrate formed was collected by filtration and dried at 25 °C under vacuum (80 % yield).

Example II

Preparation of the Crystalline Citrate Monohydrate, Form B

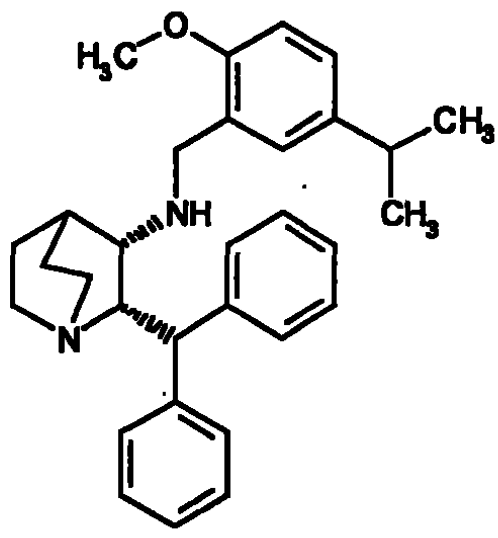
A sample of Form A monohydrate was dissolved in methanol. The solution was stirred at room temperature and allow to concentrate with evaporation of the solvent. The resulting Form B was collected by filtration. An x-ray configuration, H nmr and combustion analyses were obtained confirming that the compound is Form B of the monohydrate.

6 T090'5669ET01 9

26
7/2

We Claim

1. The crystalline forms of (2-Benzhydryl-1-azo-bicyclo(2.2.2)oct-3-yl)-(5-isopropyl-2-methoxybenzyl)-amine citrate having the formula



5 wherein said crystalline form is selected from the group consisting of

(a) a stable nonhygroscopic citrate anhydrous form exhibiting the X-ray powder diffraction pattern

Peak No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
D space	17.61	10.95	8.78	7.96	7.37	6.80	6.57	6.87	6.46

10 (b) a citrate monohydrate, Form A polymorph exhibiting the X-ray powder diffraction pattern

Peak No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
D space	17.74	10.93	9.68	8.25	6.71	6.98	6.67	6.46	4.63

and

(c) A citrate monohydrate, Form B polymorph exhibiting the X-ray powder diffraction pattern.

15

Express Mail No. 4499485289308

50136995-0601 6

60136495 : 05019

- UNIVERSITY OF ALABAMA IN SYSTEMS / 1978 / TECHNICAL

25
Z

15. A method of treating emesis which comprises administering to a subject in need of treatment an antiemetic effective amount of the anhydrous citrate of the compound according to Claim 1.

16. A method of making crystalline polymorphic Form A of (2-Benzhydryl-1-azobicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-(5-isopropyl-2-methoxybenzyl)-amine citrate monohydrate comprising:

Dissolving anhydrous citrate in isopropyl alcohol and water; stirring the mixture overnight at room temperature; crystallizing the citrate monohydrate salt and collecting Form A by filtration; and drying at about 20 to 80 °C under vacuum.

17. The method of claim 16 wherein the synthesis is carried out under ambient conditions for about 1.5 to 72 hours.

18. The method of claim 16, wherein large crystals of Form A with a plate like habit are grown from an isopropanol/water solution and are grown with needle-like habit in acetone/diisopropyl ether/water.

19. A method of making crystalline polymorphic Form B of (2-Benzhydryl-1-azobicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-(5-isopropyl-2-methoxybenzyl)-amine citrate monohydrate comprising:

Concentrating a solution of the citrate monohydrate in methanol at room temperature for about 48 to 72 hours.

60136995-0 019

29 2

POLYMORPHS OF A CRYSTALLINE AZO-BICYCLO(2.2.2)OCT-3-YL AMINE CITRATE
AND THEIR PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

Abstract

Two crystalline polymorphic forms of (2-Benzhydryl-1-azo-bicyclo(2.2.2)oct-3-yl)-(5-
5 isopropyl-2-methoxybenzyl)-amine citrate monohydrate (the monohydrates) are Form A and
Form B. The pharmaceutical composition containing at least one of these polymorphs has
advantageous stability for formulation to treat acute emesis in patient receiving
chemotherapy. The administration of this pharmaceutical composition is conventional oral by
preferably tablet or capsule and intravenous. A method of making A and B Forms is also
10 disclosed.

60136925-06019

USERSDOC\LA218224\JFWA\CVMA\11.DOC / 133788 / PC\0414.JFWA

Express Mail No. EN484852893 45

30. 

PC10414A

1

Polimorfos de un citrato de azobiciclo[2.2.2]oct-3-ilamina
cristalino y sus composiciones farmacéuticas

Antecedentes de la invención

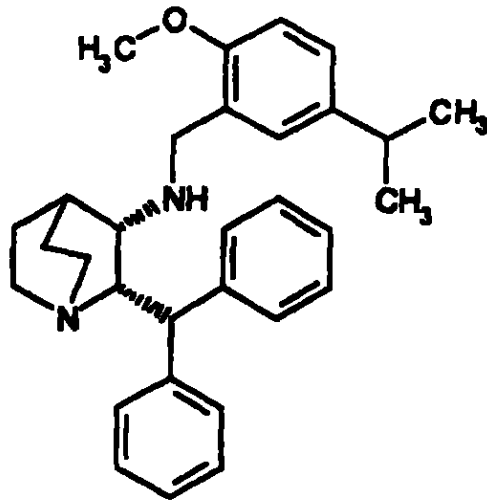
Esta invención se refiere a ciertos polimorfos y formas
5 del citrato de (2-benzhidril-1-azo-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-
(5-isopropil-2-metoxibencil)amina (en adelante sal citrato)
cristalino y a sus composiciones farmacéuticas. La sal
citrato es un antagonista del receptor NK-1 activo del
sistema nervioso central y esta invención se refiere a
10 procedimientos de tratamiento de afecciones causadas o
favorecidas por una disminución de la neurotransmisión
mediada por la sustancia P. Esta invención se refiere también
a un antagonista de la sustancia P, en el que se evalúa la
eficacia antiemética aguda y retardada en un mamífero,
15 incluyendo humanos, que recibe quimioterapia. El tratamiento
se define en la presente memoria como prevención y
tratamiento.

20

25

2

5



10 La patente estadounidense número 5.393.762 y el documento US número de serie 08/816.016, incorporados ambos como referencia, describen composiciones farmacéuticas y el tratamiento de la émesis utilizando antagonistas del receptor NK-1. La sal citrato anhidra cristalina es no higroscópica
15 y exhibe un patrón de rayos X de polvo definido y un inicio de fusión a 159,9°C. El citrato anhidro se convirtió en el monohidrato en agua.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere al citrato anhidro de
20 (2-benzhidríl-1-azo-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-(5-isopropil-2-metoxibencil)amina, al citrato monohidrato y a sus dos polimorfos.

En una realización de la invención, el citrato anhidro es una forma simple no higroscópica estable y cristalina. El
25 hábito cristalino del citrato anhidro son escamas

32 X

microcristalinas y se caracterizan por el patrón de difracción de rayos X de polvo siguiente.

Citrato anhidro

	Nº pico	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	Espacio D	17.61	10.95	8.78	7.96	7.37	6.80	6.57	5.87	5.46

En otras dos realizaciones el citrato monohidrato está en las formas cristalinas A o B. La forma A se caracteriza por el siguiente patrón de difracción de rayos X.

10 Citrato monohidrato forma A

	Nº pico	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Espacio D	17.74	10.93	9.65	8.25	6.71	5.98	5.67	5.45	4.83

El hábito cristalino de la forma A son agujas
15 birrefringentes que experimentan volatilización a alrededor de 84°C, recrystalizan en un hábito de tablas y funden a alrededor de 162,6°C. El hábito cristalino de la forma B son láminas birrefringentes que experimentan volatilización a 102°C, recrystalizan en forma de cristales menos
20 birrefringentes caracterizados por un inicio de fusión a alrededor de 120°C, y recrystalizan en forma de microcristales con inicio de fusión a alrededor de 149°C con degradación. La forma B se caracteriza por el siguiente patrón de difracción de rayos X.

33 X

Citrato monohidrato forma B

Nº peso	1	2	3	4	5	6	7	8
Espacio D	12,3	11,3	6,9	5,9	4,3	4,1	3,5	3,2

5 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica con actividad farmacéutica que comprende al menos una de las formas polimórficas A y B del citrato monohidrato y el citrato anhidro en el tratamiento de la émesis. Un procedimiento de tratamiento de la émesis
10 comprende la administración a un sujeto necesitado de tratamiento de una cantidad antiemética eficaz de las formas A o B polimórficas o del citrato anhidro.

La forma polimórfica A del citrato de (2-benzhidril-1-azobiciclo[2.2.2]oct-3-il)-(5-isopropil-2-metoxibencilamina
15 monohidrato comprende la disolución del citrato anhidro en alcohol isopropílico y agua y la agitación de la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La sal citrato monohidrato se cristaliza y se recoge la forma A por filtración. La forma A se seca entonces a una temperatura de
20 alrededor de 20°C a 80°C al vacío. Se lleva a cabo la síntesis durante alrededor de 1,5 a 72 horas en condiciones ambientales. Se produce el crecimiento de cristales grandes de forma A con hábito de lámina en una disolución de éter/agua y con forma de aguja en acetona/éter
25 diisopropílico/agua. Un procedimiento de obtención de la

34 / 25

forma polimórfica B del citrato monohidrato comprende la concentración de una disolución del citrato monohidrato en metanol a temperatura ambiente durante alrededor de 48 a 72 horas.

5

Descripción detallada de la invención

La síntesis del citrato anhidro se llevó a cabo por adición de 1,1 equivalentes de ácido cítrico a una suspensión agitada de la base libre en isopropanol (15 volúmenes) a
10 temperatura ambiente. La disolución resultante se agitó y monitorizó mediante calorimetría diferencial (DSC) de barrido y después de que toda la base libre hubiera reaccionado (18 horas) se obtuvo la sal citrato anhidra como un sólido blanco cristalino mediante filtración y secado a vacío controlado
15 a 45°C con purga de nitrógeno (rendimiento del 83%). La difracción de rayos X de polvo y PLM revelaron que la sal era cristalina. Los hábitos cristalinos encontrados frecuentemente son escamas microcristalinas. Las reflexiones más intensas, espacios d, observadas por difracción de rayos
20 X de polvo fueron 17,608, 10,953, 8,782, 7,956, 7,371, 6,802, 6,571, 5,866, 5,462, 4,907, 4,415, 4,188, 3,635 y 3,512 Å. Los cristales exhibieron un inicio de fusión a 159,8°C con descomposición. Las medidas de higroscopicidad demostraron que se absorbía un 1,11% p/p de agua a una humedad relativa
25 del 90%.

35 27

Un procedimiento de obtención de citrato monohidrato cristalino, forma polimórfica A, comprende la adición de una disolución de 13,9 kg de ácido cítrico (anhidro, 99,5+%) en acetona (125 l) a una disolución de 50 kg de base libre en alcohol isopropílico (250 l). La disolución transparente se filtró, se agitó y se eliminó la acetona por destilación. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que empezó la cristalización y después se granuló durante 16 horas más. El citrato anhidro cristalino blanco que se formó se recogió por filtración y se secó a 25°C al vacío (rendimiento del 80%).

Se disolvió citrato anhidro (26,4 kg) en alcohol isopropílico (264 l), se añadió agua (13,2 l) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La sal citrato monohidrato cristalizó, se recogió por filtración y se secó a 25°C al vacío. Se obtuvieron 24,9 kg de producto (rendimiento del 91,8%).

La sal citrato monohidrato resultante, forma A, se comparó con una muestra auténtica y se caracterizó por PLM, difracción en polvo de rayos X de polvo, RMN de protón, Karl Fisher, DSC y análisis elemental. La difracción de rayos X de polvo y PLM revelaron que era cristalina. Los dos hábitos cristalinos con refractogramas similares encontrados fueron láminas y agujas. El hábito de aguja era el resultado de una diferente velocidad de crecimiento de las caras del cristal

en agua, mientras que en isopropanol/agua un crecimiento más
igualado de las caras del cristal producía láminas. Las
reflexiones más intensas, espacios d, observadas por
difracción de rayos del polvo X fueron 17,736, 10,928, 9,651,
5 8,253, 6,707, 5,981, 5,666, 5,450, 4,833, 4,488 y 3,646 Å.
Los cristales exhibieron volatilización a 84°C y un inicio
de fusión a 159,9°C con descomposición. Las medidas de
higroscopicidad demostraron que se absorbía el 2,44% p/p de
agua a una humedad relativa del 90%. El análisis de Karl
10 Fisher mostró la presencia del un 2,7% de agua (2,66%
teórico), verificando que se había sintetizado el
monohidrato. El análisis elemental confirmó la pureza de la
sal sintetizada.

La preparación de la forma B de sal citrato monohidrato
15 se consiguió por suspensión en metanol en condiciones
ambientales durante alrededor de 1,5 a 72 horas. El producto
se recogió por filtración. El reflujo de la sal citrato
monohidrato durante 18 horas dio los mismos resultados.

La forma B es un polimorfo del citrato monohidrato. En
20 el aislamiento, las formas cristalinas definidas de la forma
B son láminas birrefringentes. La forma B puede convertirse
en la forma A en acetato de etilo a temperatura ambiente. La
forma B, mediante calorimetría diferencial de barrido,
experimenta una pérdida de agua a 76°C, una ligera
25 recristalización a 120°C, un inicio de fusión a 138,8°C, una

37 24

recristalización y un inicio de fusión final a 159,9°C.

Al disolver la forma A en metanol se convirtió en la forma B, que se secó fácilmente dando un polimorfo bastante estable. La unión con puentes de los polimorfos en acetato de etilo proporcionó la forma A. La unión con puentes es un término común utilizado en microscopía química y en cristalografía para transformaciones de fase en disolución, un procedimiento experimental utilizado a menudo para determinar la forma cristalina de menor energía (más estable). Normalmente las formas cristalinas se cargan juntas en una serie de disolventes previamente saturados (saturados con el compuesto que proporciona las formas cristalinas). Después de la suspensión durante un periodo adecuado de tiempo, se recogen los cristales y se examinan para determinar qué forma ha prevalecido. Esa forma cristalina será la forma de menor energía en las condiciones experimentales.

La unión con puentes de la forma A con la forma B proporcionó la forma A en acetato de etilo y en acetona, y proporcionó la mezcla original de formas a partir de los siguientes disolventes: tetrahidrofurano, acetato de etilo, ciclohexano, hexanos, acetonitrilo y metiletilcetona.

La agitación de la forma menos estable, por ejemplo la forma B, en acetato de etilo en condiciones ambientales, da como resultado la conversión a la forma A.

La suspensión de la forma anhidra o de una mezcla de formas en agua proporciona el monohidrato cristalino que no pierde su agua en condiciones de secado, por ejemplo, a 45°C al vacío.

5 Las formas A y B del citrato monohidrato poseen propiedades valiosas no evidentes. Puesto que la forma A del citrato monohidrato es higroscópicamente estable, se alivian los problemas de formulación debidos a los cambios de peso del ingrediente activo durante las operaciones de formación
10 de comprimidos o cápsulas. La forma B tiene ventajas similares por debajo de alrededor del 85% de humedad relativa. Las formas A y B y el citrato anhidro pueden administrarse también por vía intravenosa.

La dosificación eficaz de la composición farmacéutica
15 del citrato monohidrato depende de la vía de administración prevista, del indicador, de la indicación a tratar y de otros factores tales como la edad y el peso del sujeto. En los siguientes intervalos de dosificación el término "mg de A" se refiere a miligramos de monohidrato. Un intervalo
20 recomendado de dosificación oral es de 5 a 300 mg de A/día, preferiblemente de 40 a 200 mg de A/día, en dosis únicas o divididas. Un intervalo recomendado para administración oral en formas orales como píldoras o comprimidos es de 2,5 mg de A/día a 160 mg de A/día y preferiblemente de 5 a 80 mg de
25 A/día. La estabilidad de la forma A, respecto a la de todas

las demás formas, se demuestra por su falta de higroscopicidad y su menor energía de unión con puentes y conversiones térmicas.

Los siguientes ejemplos ilustran los procedimientos y
5 compuestos de la presente invención. Se comprenderá, sin embargo, que la invención no está limitada a los ejemplos específicos.

Ejemplo I

Preparación del citrato monohidrato cristalino, forma A

10 Adición de una disolución de 13,9 kg de ácido cítrico (anhidro, 99,5+%) en acetona (125 l) a una disolución de 50 kg de base libre, en alcohol isopropílico (250 l). La disolución transparente se filtró, se agitó y se eliminó la acetona por destilación. La mezcla resultante se agitó a
15 temperatura ambiente hasta que empezó la cristalización y después se granuló durante 16 horas más. El citrato anhidro cristalino blanco formado se recogió por filtración y se secó a 25°C al vacío (rendimiento del 80%).

Ejemplo II

Preparación del citrato monohidrato cristalino, forma B

20 Se disolvió una muestra de la forma A del monohidrato en metanol. Se agitó la disolución a temperatura ambiente y se permitió la concentración por evaporación del disolvente. La forma B resultante se recogió por filtración. Se
25 obtuvieron los análisis de configuración de rayos X, H-RMN

11

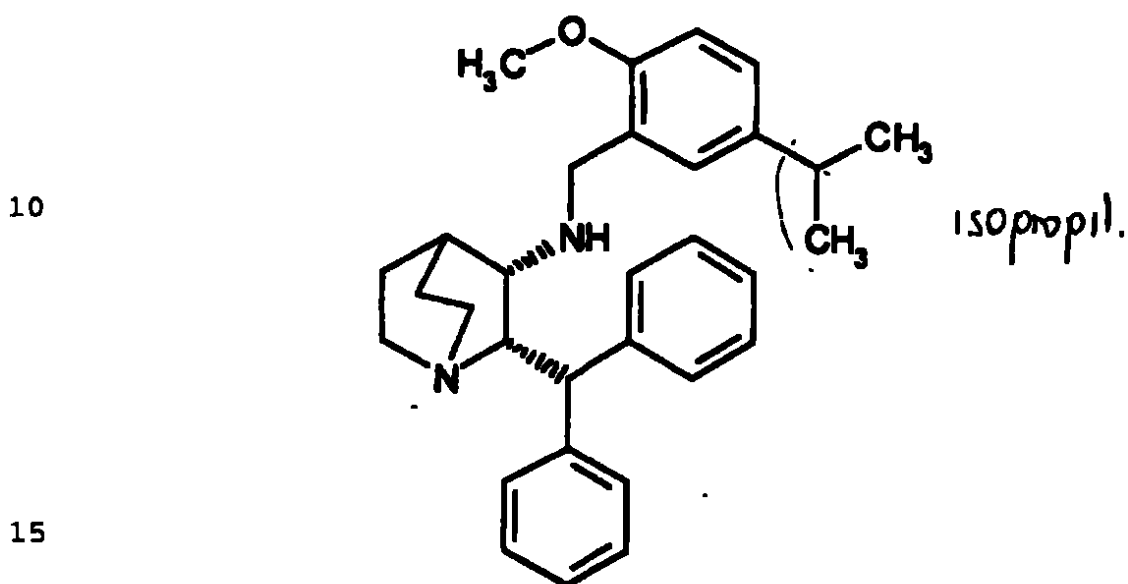
y combustión, confirmando que el compuesto es la forma B del monohidrato.

41 27

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

REIVINDICACIONES

1. Las formas cristalinas de citrato de (2-benzhidril-1-azo-biciclo[2.2.2]oct-3-il) - (5-isopropil-2-metoxibencil)amina de fórmula



en la que la citada forma cristalina se selecciona entre el grupo consistente en

20

- (a) una forma de citrato anhidra no higroscópica que exhibe el patrón de difracción de rayos X de polvo.

Nº pico	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Espacio D	17.61	10.95	8.78	7.96	7.37	6.80	6.57	5.87	5.46

25

42 ~~7~~

13

Polimórfica

(b) un citrato monohidrato, forma (polimórfica) A, que exhibe el patrón de difracción de polvo de rayos X

N° pico	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Espacio D	17,74	10,93	9,65	8,25	6,71	5,96	5,67	5,45	4,83

5 y

(c) un citrato monohidrato, forma polimórfica B, que exhibe el patrón de difracción de rayos X de polvo

N° pico	1	2	3	4	5	6	7	8
Espacio D	12,3	11,3	6,9	5,9	4,3	4,1	3,5	3,2

10

Polimórfica.

2. La forma polimórfica del monohidrato según la reivindicación 1, en el que el hábito cristalino de la forma A es o bien agujas aciculares o bien láminas.

15 3. La forma polimórfica B del monohidrato, según la reivindicación 1, en el que el hábito cristalino de la forma B son láminas cristalinas.

Procedimiento

20 4. La forma polimórfica B del monohidrato, según la reivindicación 1, obtenido por concentración de una disolución de citrato monohidrato en metanol.

5. La sal citrato anhidra, según la reivindicación 1, con un inicio de fusión a alrededor de 159,9°C.

43 ~~44~~

6. El citrato anhidro, según la reivindicación 1, que se convierte en el monohidrato en agua.

7. El citrato anhidro, según la reivindicación 1, en el que
5 las medidas de higroscopicidad demuestran que absorbe alrededor del 1,11% p/p en agua a alrededor del 90% de humedad relativa.

8. El citrato anhidro según la reivindicación 1, en el que
10 el hábito cristalino son escamas microcristalinas.

9. La forma polimórfica A del monohidrato, según la reivindicación 1, que se caracteriza por un inicio de fusión a alrededor de 162,6°C.

15

10. La forma polimórfica B del monohidrato, según la reivindicación 1, que se caracteriza por un inicio de fusión a alrededor de 149°C con degradación.

11. Una composición farmacéutica con actividad antagonista
20 de la sustancia P, que comprende al menos uno de las formas polimórficas A o B según la reivindicación 1, en una cantidad eficaz para el tratamiento de la émesis y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25

44
116

15

12. Un procedimiento de tratamiento de la émesis que comprende la administración a un sujeto necesitado de tratamiento de una cantidad antiemética eficaz de la forma polimórfica A del compuesto según la reivindicación 1.

5

13. Un procedimiento de tratamiento de la émesis que comprende la administración a un sujeto necesitado de tratamiento de una cantidad antiemética eficaz de la forma polimórfica B del compuesto según la reivindicación 1.

10

14. Una composición farmacéutica que tiene actividad antagonista de la sustancia P, que comprende el citrato anhidro según la reivindicación 1, en una cantidad eficaz en el tratamiento de la émesis, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

15. Un procedimiento de tratamiento de la émesis que comprende la administración a un sujeto necesitado de tratamiento de una cantidad antiemética eficaz del citrato anhidro del compuesto según la reivindicación 1.

20

16. Un procedimiento de obtención de la forma cristalina polimórfica A del citrato de (2-benzhidril-1-azo-biciclo-[2.2.2]oct-3-il)-(5-isopropil-2-metoxibencil)amina monohidrato que comprende:

25

45
X

16

La disolución del citrato anhidro en alcohol isopropílico y agua, la agitación de la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, la cristalización de la sal citrato monohidrato y la recogida de la forma A por
5 filtración, y el secado a alrededor de 20 a 80°C al vacío.

17. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que la síntesis se lleva a cabo en condiciones ambientales durante
alrededor de 1,5 a 72 horas.

10

18. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que se produce el crecimiento de grandes cristales de la forma A con un hábito similar a láminas en una disolución de isopropanol/agua y el crecimiento con un hábito similar a
15 agujas en acetona/éter diisopropílico/agua.

19. Un procedimiento de obtención de la forma cristalina polimórfica B del citrato de (2-benzhidril-1-azo-biciclo-[2.2.2]oct-3-il) - (5-isopropil-2-metoxibencil) amina
20 monohidrato que comprende:

La concentración de una disolución del citrato monohidrato en metanol a temperatura ambiente durante alrededor de 48 a 72 horas.

Resumen

Dos formas polimórficas cristalinas de citrato de (2-benzhidril-1-azo-biciclo[2.2.2]oct-3-il) - (5-isopropil-2-metoxibencil)amina monohidrato (los monohidratos) son la
5 forma A y la forma B. La composición farmacéutica que contiene al menos uno de estos polimorfos tiene una estabilidad ventajosa para la formulación para el tratamiento de émesis aguda en pacientes que reciben quimioterapia. La administración de esta composición farmacéutica es
10 convencionalmente oral, mediante preferiblemente comprimidos o cápsulas, e intravenosa. Se describe también un procedimiento de obtención de las formas A y B.



47-52

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA AD

Radicación : 00039192 00000000 Folios: 51
Fecha (AND): 2000-05-26 17:07:50
Trámite : 002 PATENTES 9 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Nombre e identificación del Solicitante 1 ☐
- Nombre e identificación del Inventor 1 ☐
- Título o nombre de la Invención 1 ☐
- Descripción 32 ☐
- Reivindicaciones 43 ☐
- Resumen 48 ☐
- Comprobante de Pago 3 ☐

COMPLETA ☒

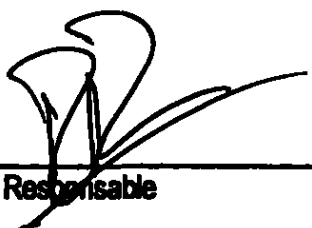
INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha: _____

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

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-39192

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

- | | | |
|-----------------|---------------|--|
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 002 del 4 de enero del 2000). |
| SI [x] | NO [] | EXTEMPORANEAMENTE [] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París. |
| SI [X] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| SI [X] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI [X] | NO [] | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

OBSERVACIONES

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

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

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

Santafé de Bogotá, D.C., 29 de Mayo del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

1 EXAMEN DE FORMA

Radicación n° 00-39192

CONCEPTO TÉCNICO N° 1006.

IPC: A61K31/445, 31/44

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

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

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., 30 de junio de 2000

202012

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-39192

AUTO 1898

LA JEFE DE DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

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

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

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

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

11 JUL 2000

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los _____

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., **13 JUL 2000** Notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

**VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA
202022**