

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 00.039.195

Solicitud de patente titulada: "FORMA POLIMORMA DEL CITRATO DE (2S, 3S)-N-(2- METOXI-5-T-BUTILFENIL) METIL -2-DIFENILMETIL-1-AZABICICLO [2,2,2] OCTAN-3-AMINA (CITRATO MONOHIDRATO) Y SUS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS"

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

RECURSO DE REPOSICION

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado según aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad de la referencia, según consta en el poder adjunto, por medio del presente escrito, y dentro del término legal previsto por el artículo 51 del Código Contencioso Administrativo, me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 13279, notificada por edicto desfijado el 27 de junio de 2006.

1. ANTECEDENTES

La solicitud de patente ventilada en este expediente contiene un Capítulo Reivindicatorio Modificado con 9 reivindicaciones que fue radicado el 24 de marzo de 2006, en respuesta al estudio de fondo expedido por esa superintendencia el 29 de diciembre de 2005. En la resolución impugnada, el Despacho niega la totalidad de las reivindicaciones por supuesta falta de claridad y nivel inventivo, utilizando los argumentos que resumo a continuación (mi subrayado):

a- La Reivindicación 1 no evidencia claramente las características técnicas esenciales de la invención, que para el caso de productos químicos y en particular farmacéuticos

198
2

204

se definen por su estructura y los elementos constitutivos de la fórmula química. La definición por parámetros fisicoquímicos –valores de propiedades medibles- no aplica, ya que esta disposición solamente cursa en el evento en que la invención no pueda definirse de otra manera, es decir, no pueda efectuarse en los términos convencionales de su estructura molecular. Así las cosas, no es clara la reiteración de la definición de la presente invención en términos de propiedades fisicoquímicas, cuantificadas a través de técnicas como difracción de rayos X (DRX).

Si el preámbulo de la Reivindicación 1 hace referencia a un estado cristalino de un compuesto químico, el compuesto deberá definirse en términos de la estructura química del compuesto que le permite llegar al estado cristalino reclamado. Ya que si se busca protección para un compuesto nuevo, éste deberá diferenciarse de los compuestos presentes en el estado de la técnica por sus atributos estructurales y no en atención exclusiva a sus propiedades de estado fisico-químicas.

b- En cuanto a la técnica analítica de DRX, ésta permite hacer una descripción del patrón estructural de la red cristalina de manera detallada mediante la cuantificación de una propiedad inherente al estado sólido de los cristales. Sin embargo la definición del compuesto reivindicado por el patrón de DRX, que debería hacerse en términos de su estructura molecular, aunque permite determinar de manera relativa su estructura molecular y la estructura de unidad de la unidad de celda, no se consideran absolutos y definitorios del producto reclamado, solo son la medida de la distancia entre planos cristalinos. La técnica de DRX arroja dos clases de información: a) La **estructura química** y la posibilidad de obtener información parcial de los átomos y la estructura molecular del cristal, y b) La **unidad de celda**, derivada de su aptitud para establecer el hábito cristalino; así, la información relativa a la estructura química derivada del análisis DRX no es absoluta, por el contrario se determina por comparación con patrones y posterior mediación de otras técnicas de espectrometría. Por el simple hecho de someter los cristales a la acción de un haz de rayos X, no es posible determinar de manera precisa la estructura molecular de la cual se trata.

Si se reclama protección para una misma estructura química que cuenta con una capacidad particular de cristalización inherente a su propia naturaleza, resulta ambiguo que al momento de reivindicar el hábito cristalino de la estructura, éste se defina en términos de una propiedad física, cuando en síntesis se pretende protección para el mismo núcleo químico pero caracterizado por un hábito particular de su estado sólido, en atención a su capacidad intrínseca de cristalizar –es decir, se reclama un derecho de exclusividad sobre una propiedad particular del

199
205

estado sólido de una molécula conocida y comprendida en el estado de la técnica, propiedad que ha sido el producto de la eficiencia con que se buscó en la naturaleza (como bien se establece en el escrito de contestación a la demanda presentado por la SIC con motivo de la acción de nulidad contra la resolución No. 20167 del 24/08/2002) y que se deriva de la capacidad molecular para permanecer en una forma definida, imposible de inducir por propósito particular de un investigador-.

En conclusión, la definición del estado cristalina de la molécula reivindicada mediante resultados de DRX (e incluso técnicas suplementarias como DSC o IR), no pueden considerarse contundentes al momento de caracterizar el compuesto de fórmula I, dado que esta técnica no resulta suficiente para determinar la estructura molecular del compuesto, es decir, la disposición de los átomos y la estructura bidimensional de la sustancia química, que en síntesis es el objeto central de la invención. Es más el análisis de los resultados obtenidos mediante dichas técnicas, aunque revelan la aptitud cristalina derivada de la naturaleza del compuesto, pero pueden considerarse una representación de la actividad inventiva en torno al develamiento de un nuevo cristal, dado que éste corresponde a una propiedad natural del estado sólido y además, si bien estos métodos no permiten identificar la forma cristalina, sí permiten inferir el comportamiento polimórfico de una molécula.

c- Es importante recalcar que no obstante el interesado aduzca que se trata de la protección sobre una nueva forma polimórfica, cuyo aporte a la regla técnica se basa en el cambio en su hábito de cristalización, generado por su capacidad intrínseca y netamente natural para permanecer en una forma definida. Es posible determinar si un compuesto desarrolla un comportamiento polimórfico mediante la aplicación de técnicas analíticas, con lo cual no se desvirtúa el argumento relativo a la actividad inventiva que implica la búsqueda de formas polimórficas como emanación de la aplicación de técnicas analíticas, las cuales permiten inferir el comportamiento cristalino.

Aunque en el diseño de un proceso de cristalización se aplique la capacidad e ingenio del investigador sobre el producto a obtener, no es posible inducir un diseño particular a priori, porque la configuración cristalina solo es deducible e interpretable a posteriori, una vez se ha obtenido la forma cristalina.

d- Ese Despacho anota que la reivindicación 8 no se encuentra redactada apropiadamente.

200
206

e- De otra parte, ese Despacho argumenta que los siguientes documentos, anteriores a la fecha de presentación de la solicitud en estudio, relacionados con la materia técnica reivindicada:

No	Documento	Fecha Publicación
D1	WO92/21677	10-12-1992
D2	EP0715855	12-06-1996

Aunque se trata de un nuevo estado cristalino, el polimorfo obtenido es producto de un estudio de recristalización efectuado sobre la molécula y basado en la capacidad intrínseca del compuesto para cristalizar en una estructura determinada, dada por la naturaleza de la misma y definida en términos de su patrón de DRX y otros parámetros fisicoquímicos.

D1 reveló previamente compuestos de fórmula I, que comprende el compuesto de elección de la presente solicitud. A su vez D2 enseña compuestos antagonistas de NK-1 y 5HT dentro del que se encuentra el que es objeto de la presente solicitud.

f- A pesar de que se trate de trabajo investigativo, el develamiento de una nueva estructura cristalina, a partir de un compuesto ampliamente conocido en el estado de la técnica, no implica que alrededor de un proceso de cristalización como el reivindicado en la cláusulas 7 a 9 se haya desplegado tal actividad inventiva que amerite la protección por patente de invención de un nuevo cristal de la molécula de Maropitant, puesto que en primer lugar el compuesto ya existía en el estado de la técnica y en segundo lugar se trata del develamiento de una estructura cristalina que es producto de una propiedad intrínseca del estado sólido de la molécula, por tanto el investigador no interviene en calidad de creador y responsable del diseño arquitectónico del cristal, por cuanto se trata de una aptitud propia del sólido el hecho de presentar un determinado hábito cristalino. Ahora bien, como se trata de evaluar la obviedad derivada de la obtención de un cristal o polimorfo es claro que el proceso de cristalización a través del cual se obtiene el compuesto, es ampliamente conocido y utilizado es síntesis orgánica, ya que se trata de ensayos sistemáticos de solubilidad que permiten, mediante el aprovechamiento de las diferencias de solubilidad en los diferentes sistemas de solventes ó co-solventes, el develamiento de un nuevo cristal.

El hecho de encontrar un polimorfo no se produce por el despliegue de la actividad inventiva del investigador, se trata de una propiedad del estado sólido de ciertas moléculas que les permite cristalizar en formas o hábitos definidos única y exclusivamente por la naturaleza de su estructura sólida

Así las cosas, resulta obvia la aplicación y desarrollo del trabajo experimental que envuelve el uso de diversas técnicas para la obtención de un nuevo cristal y más aún, se deriva de las propiedades intrínsecas de las molécula el hecho de alcanzar un resultado positivo relativo a la obtención de un determinado hábito cristalino ya que no depende de la capacidad inventiva del investigador, por el contrario estriba en la naturaleza del sólido.

De esta manera, si el resultado a obtener depende de propiedades inherentes del estado sólido, es evidente que se apliquen técnicas reconocidas con el ánimo de probar si la molécula puede o no cristalizar en un determinado hábito cristalino, así pues se concluye que:

- a) La aplicación de la técnica de cristalización para la obtención del polimorfo se deriva de manera evidente de los conocimientos comprendidos por el estado del arte.
- b) La obtención del cristal no depende de la capacidad creadora del investigador, por cuanto depende de la naturaleza del estado sólido de las moléculas.
- c) El develamiento del nuevo cristal resulta evidente por cuanto existe el suficiente conocimiento, alrededor de la naturaleza del estado sólido de la molécula Maropitant y de la utilización y aplicación de las diferentes técnicas de cristalografía para predecir el comportamiento polimórfico de la molécula; así las cosas el develamiento de la estructura cristalina es producto de la aplicación de conocimientos conocidos, para obtener resultados advertidos con técnicas como DSC, DTA Y TG, por consiguiente no puede afirmarse que envuelve la capacidad de inventar y diseñar la arquitectura cristalina de un investigador ya que la misma es producto de las propiedades intrínsecas del estado sólido de la molécula.

El capítulo de cristalografía de la "Farmacotécnica Teórica y Práctica" del Doctor José Herman (...) establece que para obtener cristales por diferente solubilidad, es posible recurrir a la sobresaturación de una solución mediante las siguientes modalidades:

202
6

208

- a) eliminación de solvente (concentración de la solución de evaporación)
- b) disminución de la temperatura (enfriamiento)
- c) agregado de un tercer componente que modifique las relaciones originales de solubilidad y provoque la separación del soluto a cristalizar (agregado de alcohol a soluciones acuosas de sales inorgánicas)

Es claro entonces que el proceso de obtención de la molécula, cláusulas 7 a 9, se deriva de los conocimientos que un técnico de nivel medio puede adquirir cuando estudia los procesos de síntesis orgánica, dentro de los cuales las operaciones de recristalización constituyen una herramienta de gran utilidad para obtener moléculas de alta pureza y con mayores rendimientos.

g- Además del estudio de las anterioridades puede deducirse que tanto la publicación internacional D1 como el documento de patente D2 ya revelaban la existencia y reconocimiento de Maropitant desde 1992, cimentando sus propiedades biológicas, utilización y ventajas terapéuticas con respecto a otros antagonistas de la sustancia P. Es por ello que no es posible reconocer un verdadero salto cualitativo con respecto a la regla técnica cuando se evalúa la obtención por recristalización de una nueva estructura cristalina, que es producto de un ordenamiento específico del estado sólido y se deriva de la naturaleza de las moléculas de Maropitant.

h- El expediente no incluye el análisis cristalográfico comparativo y el estudio de las propiedades fisico-químicas de diferentes muestras (maropitant en diferentes formas, incluyendo las comprendidas en el estado de la técnica) mediante las que se pueda atribuir una estabilidad mejorada. No basta con afirmar que la nueva forma cristalina es más o menos estable o que cuenta con mayor o menos biodisponibilidad, si no obran en el expediente las evidencias suficientes que permitan corroborar el salto cualitativo en la regla técnica.

Todas las modificaciones y argumentaciones técnicas deberán soportarse en la materia relatada en el aparte descriptivo de la solicitud y adjuntarse desde el momento de la presentación de la misma. La inclusión de argumentaciones técnicas en el marco de la subsanación de una objeción, que no encuentren sustento en el aparte descriptivo de la solicitud, se consideran ampliaciones de la materia descrita o divulgada inicialmente que contraría lo previsto en el artículo 34 de la Decisión 486. Por lo tanto los argumentos presentados por el solicitante demostrando la estabilidad mejorada de la materia reivindicada no forman parte de los elementos

203
7
209

esenciales de la invención, desarrollados en el aparte descriptivo de la solicitud, motivo por el cual se consideran meras ampliaciones de la materia descrita o divulgada inicialmente, las cuales resultan completamente improcedentes.

i- Esa Dependencia tiene claridad acerca de los fuertes efectos que sobre los diferentes parámetros fisicoquímicos ejerce el polimorfismo, caso particular de la solubilidad, el volumen molar, la capacidad calorífica, la conductividad, la densidad, la viscosidad, la tensión superficial, difusibilidad, dureza del cristal, forma del cristal, color y velocidad de disolución, entre otras. En algunos casos, parámetros específicos como solubilidad y velocidad de disolución, presentan un fuerte efecto sobre el comportamiento farmacocinético y fármacotécnico de las moléculas, no obstante, dado que el polimorfismo es una propiedad inherente a la naturaleza del estado sólido de las moléculas y que se define en términos de la estructura cristalina del compuesto, una vez se ha alcanzado la disolución de las moléculas, el efecto ejercido por los parámetros en mención sobre la actividad farmacológica de los compuestos es nulo.

j- Los argumentos mencionados demuestran que la materia reivindicada es una derivación del estado de la técnica, que resulta obvia para cualquier persona versada en la materia y además no constituye un avance inesperado en la ciencia conocida.

2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la Resolución recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones pendientes de la presente solicitud, o en su defecto aquellas reivindicaciones que cumplan con los requisitos de patentabilidad

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

En cuanto a los argumentos presentados por el Despacho para desvirtuar la claridad y el nivel inventivo de la presente solicitud en la Resolución aquí recurrida, respetuosamente difiero del análisis expuesto, y ofrezco los siguientes argumentos como fundamento del presente recurso:

820A

210

a- Con referencia a los comentarios expuestos por ese Despacho respecto a que un compuesto químico solo puede ser definido por su estructura química, deseo manifestar que respetuosamente difiero del análisis presentado, pues contrario a lo sugerido en su opinión, la Reivindicación 1 de la presente solicitud define el compuesto reclamado, ante todo, mediante su estructura química. Es así como la reivindicación independiente 1 define explícitamente que lo que se reclama es una forma específica del compuesto químico claramente definido por su nombre IUPAC y su fórmula estructural.

Así las cosas, queda claro que la identidad química del compuesto reivindicado está perfectamente definida. Sin embargo, enfatizo sobre el hecho que la presente solicitud de patente no pretende reivindicar el compuesto monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina per se, por el contrario la presente invención se limita a reclamar únicamente la forma polimórfica caracterizada inequívocamente por el patrón de difracción de rayos X, descrito en la Reivindicación 1.

Una vez más subrayo que la presente solicitud de patente no reclama la totalidad de las posibles modalidades del (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina, por el contrario, el solicitante solo desea reclamar la forma novedosa e inventiva correspondientes al polimorfo descrito en la Reivindicación 1.

b- Ahora bien, siendo que lo que se reclama no es el compuesto como tal, sino una de sus configuraciones del estado sólido, la organización cristalina de la Reivindicación 1, planteo la siguiente pregunta al Examinador: **¿cómo podría limitarse la definición de la invención a la fórmula molecular y la estructura química del compuesto?** Si así se hiciera, no se estaría especificando inequívocamente la invención objeto de ésta solicitud, puesto que la organización molecular cristalina reivindicada no se puede caracterizar por la fórmula química del compuesto, sino precisa y específicamente por la configuración de la red cristalina adoptada; es más, si la definición de la invención se limitara a la especificación de la estructura molecular, tal como lo sugiere ese Despacho, el alcance de la invención cubriría modalidades que no pretende la presente solicitud, como pueden ser formas polimórficas adicionales que pueden ser desarrolladas en el futuro.

De acuerdo con lo argumentado por ese Despacho y siguiendo las indicaciones del Manual Andino de Patentes, es importante resaltar que cuando no hay otra forma de caracterizar una invención, es perfectamente válido utilizar valores de parámetros únicos, inequívocos y

205
Q
211

característicos de propiedades medibles, siempre que el parámetro pueda ser determinado sin ambigüedad por métodos estándar conocidos en el campo en cuestión.¹ **¿De qué manera puede definirse un cristal, si no por los parámetros obtenidos que reflejan su estructura, como por ejemplo, los resultados inequívocos del análisis de difracción de rayos X (DRX)?**

Bien lo anota ese Despacho en su concepto (ver punto 1.a-) cuando afirma que en la reivindicación de un objeto nuevo (un compuesto), éste deberá diferenciarse de los compuestos presentes en el estado de la técnica. Precisamente, la descripción de las características esenciales del cristal reivindicado mediante su patrón de DRX diferencian el polimorfo reivindicado de manera inequívoca de otras formas cristalinas que eventualmente pueda presentar dicho compuesto y que la presente solicitud no pretende abarcar. técnica relativa

c- Es importante anotar que la técnica de DRX es una metodología ampliamente conocida y plenamente aceptada para la identificación y caracterización de las diversas formas cristalinas de los materiales.

Como soporte a lo anterior, anexo una declaración del Dr. José Antonio Henao, quien es director del laboratorio de cristalografía de la Universidad Industrial de Santander, y una autoridad reconocida en el ámbito de la cristalografía, en la que derivado de su experiencia profesional manifiesta en calidad de experto en el tema que la técnica de difracción en polvo de rayos X es una herramienta analítica válida para la identificación y caracterización inequívoca de sólidos cristalinos.²

La literatura científica y la declaración del Dr. Henao enseñan que la cristalografía de rayos X es capaz de reflejar diferencias estructurales entre diversos cristales, y en muchos casos puede ser definitiva para la identificación y caracterización de polimorfos. Es más, siempre que sea posible, esta información debe ser incluida en los métodos analíticos utilizados para definir un sistema polimórfico. El análisis de DRX se emplea para determinar los detalles de la estructura molecular y cristalina de los sólidos, como son por ejemplo, distancias de enlace, ángulos de enlace, interacciones moleculares, etc., y es asimismo la fuente de algunos de los datos medibles más precisos de las características estructurales de los materiales cristalinos.³

¹ Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención, sección 4.6.7.

² Ver copia autenticada de la declaración del Dr. Jose Antonio Henao, director del laboratorio de cristalografía de la Universidad Industrial de Santander (Anexo 10)

³ Berstein Joel. "Polymorphism in Molecular Crystals", Oxford University press, 2002. Sección: 4.4. (Anexo 1)

206
H
212

El polimorfismo en sólidos cristalinos se define como los materiales que tienen la misma composición química, pero que presentan diferentes configuraciones estructurales, mostrando diversas organizaciones de las redes cristalinas, por lo tanto, este tipo de objetos **no puede ser definido únicamente por sus características químicas**. La descripción de estos materiales **obligatoriamente** debe realizarse mediante características que reflejen dicha configuración estructural del cristal. Así las cosas, la medida de los ángulos de difracción en experiencias de DRX, provee información detallada del espaciado entre planos atómicos en el cristal y la simetría de la estructura en redes con unidades repetitivas regularmente. En consecuencia, los patrones derivados de los ensayos de DRX constituyen una *huella digital* de la configuración cristalina específica del compuesto estudiado, que lo identifica inequívocamente respecto de otras muestras cristalinas del mismo compuesto. En resumen, los patrones de DRX contienen numerosos picos (como los relacionados para las formas reclamada en la reivindicación 1) correspondientes al espaciamiento periódico de los átomos en un sólido cristalino; de hecho, usando técnicas matemáticas y software adecuado, es posible *indexar* los datos de DRX para descifrar inequívocamente el arreglo molecular en un cristal, llegando al reconocimiento inequívoco del sistema de cristalización del sólido.^{4,5}

Así pues, la técnica analítica de DRX es una de las herramientas de caracterización de materiales cristalinos más importante y confiable,⁶ ya que determina directamente las diferencias de empaquetamiento y conformación molecular entre los cristales. Esta técnica es usada en la química del estado sólido y las ciencias de materiales porque indudablemente, en cuando a formas polimórficas se trata, diferentes parámetros de la red dan origen a diversas posiciones inequívocas y únicas de los picos en el patrón de difracción.⁷ En conclusión, **es irrefutable que la técnica de DRX es completamente válida para identificar y definir los materiales cristalinos** e incluso para diferenciar varios polimorfos entre sí.

Lo anterior lo reconoce claramente la Cámara de Apelaciones de la Oficina Europea de Patentes (EPO) cuando establece en uno de sus conceptos que la técnica de DRX es aceptable incluso para

⁴ A título de ejemplo, menciono el software DICVOL04 que a partir de datos de DRX puede aplicar metodologías matemáticas para indexar automáticamente los patrones de difracción y examinar el sistemas cristalino de la muestra (<http://www.ccp14.ac.uk/solution/indexing/>).

⁵ Minireview. General Pharmaceutics – The new physical pharmacy. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 92, No. 7, July 2003. (Anexo 2)

⁶ Raw A. S., et al. "Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in Abbreviated New Drug Applications (ANDAs). Advanced Drug Delivery Reviews, 56 (2004) 397-414. (Anexo 3)

⁷ Rodriguez-Spong B., et al., "General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspectiva". Advanced Drug Delivery Reviews, 56 (2004) 241-274. (Anexo 4)

267
H
213

el análisis semi-cuantitativo y la estimación de abundancias en mezclas de materiales cristalinos;⁸ es mas, en otro de sus conceptos la cámara de apelaciones de la EPO asegura que las diferencias entre dos materiales cristalinos se demuestran principalmente por sus perfiles de DRX, apoyado por técnicas analíticas adicionales.⁹ ||

Finalmente, llama poderosamente la atención el hecho que la Superintendencia de Industria y Comercio ha aceptado en el pasado la definición de materiales cristalinos mediante la utilización W, de los parámetros característicos de difracción de rayos X en polvo.¹⁰ Por lo demás, ese Despacho reconoce en su concepto la validez de los anteriores argumentos cuando afirma que los valores de las distancias interplanares permiten determinar la estructura molecular del material y la estructura de la unida de celda. Es más, el propio Despacho explica que a partir de los datos de DRX se deriva: a) la estructura química y la posibilidad de obtener información parcial de los Relativa átomos y la estructura molecular del cristal, y b) la unidad de celda, derivada de la aptitud para estableces el hábito cristalino de la estructura atómica. Por lo tanto, no se comprende la contradicción cuando trata de argumentar igualmente que dichas determinaciones no se consideran "absolutas y definitorias", siendo que como se demostró anteriormente y toda persona medianamente versada en la materia lo reconoce, los patrones de DRX son la información más idónea para la identificación y caracterización de materiales cristalinos, pues claramente la información cristalográfica puede ser considerada legítima hasta para la determinación tridimensional de una molécula sin contar con ninguna información de orden químico.¹¹

En conclusión, resulta inaceptable que ese Despacho, exponiendo una posición a todas luces subjetiva e insostenible, contradiga las evidencias anteriormente mencionadas que se sustentan debidamente con referencias bibliográficas, la opinión de expertos en la materia y conceptos válidos en el ámbito de las patentes de invención como las opiniones de la EPO. Por lo tanto, considero que queda claro que ese Despacho se equivoca cuando afirma que los datos de DRX no son válidos para caracterizar un polimorfo.

⁸ EPO BOARDS OF APPEALS. Case Number: T 0956/02 - 3.3.5. Section 3.4.: "...XRD diagrams may be used to quantitatively determine the amounts of individual crystalline components present in a mixture, ... the said measured data being proportional to the amount of crystalline substance present in the mixture." (Anexo 5)

⁹ EPO BOARD OF APPEALS. Case Number: T 0605/02 - 3.3.01. Section 3.2.1. "... Finasteride exists in two polymorphic modifications, namely forms I and II, of which the solid state differences are demonstrated by X-ray powder diffraction (XRPD) and differential scanning calorimetry (DSC) and..."(my underlined) (Anexo 6)

¹⁰ Patente otorgada por la Superintendencia de Industria y Comercio a la solicitud No. 95-23869, titulada: "Una nueva forma cristalina del cloruro de 6-hidroxi-3-(4-[2-piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno".

¹¹ Gennaro A. Remington: The science and practice of pharmacy. 20th Ed. University of the sciences on Philadelphia, 2000. Capítulo 13. (Anexo 7)

208
H2
214

d- Me refiero ahora a afirmaciones realizadas por ese Despacho de las que se puede deducir que la posición adoptada en este caso resultaría una indicación general y aplicable de manera sistemática y predefinida a todas las invenciones relacionadas con el desarrollo de nuevas formas cristalinas.

Ese Despacho sostiene repetidamente a lo largo de la resolución impugnada que la invención reivindicada se deriva únicamente de la capacidad molecular para permanecer en una forma sólida dada, imposible de inducir por propósito particular de un investigador. Es decir, los polimorfos se deben únicamente a la capacidad particular de cristalización inherente a la propia naturaleza del compuesto en atención a sus capacidades intrínsecas. Es más, ese Despacho asegura que el análisis de los resultados obtenidos mediante técnicas analíticas (DRX), aunque revelan la aptitud cristalina derivada de la naturaleza del compuesto, no pueden considerarse una representación de la actividad inventiva en torno al develamiento de un nuevo cristal, dado que éste corresponde a una propiedad natural del estado sólido.

En primer lugar, solicito a esa dependencia aclarar el sentido de la afirmación que indica que el desarrollo de polimorfos corresponde al simple develamiento de una formas cristalinas aún desconocidas, dadas por la naturaleza de los compuestos. Siendo este el caso, según la resolución impugnada, **lo que esa Dependencia sugiere es que las formas cristalinas no corresponderían a invenciones si no a meros descubrimientos?**

Ahora bien, contrario a lo sugerido por ese Despacho, que propone de manera general que polimorfos no son patentables, por “corresponder a una propiedad inherente de las moléculas en estado sólido, no inducido por un inventor”, quiero insistir sobre el hecho que ese mismo Despacho se ha pronunciado a favor de la patentabilidad de formas polimórficas de un compuesto, por ejemplo en respuesta a una Acción de Nulidad y Restablecimiento del Derecho contra la resolución No 20167 de 24 de agosto de 2002, proferida por el Superintendente de Industria y Comercio (ver anexo 8). En ese caso, el Despacho reconoció que una forma polimórfica de un compuesto posee “el nivel inventivo necesario como para acceder a un privilegio de patente, ya que para una persona versada en la materia, no resulta obvio, ni se deduce evidentemente del estado de la técnica obtener una forma física del compuesto que corresponda a un patrón de difracción en polvo de rayos X”. Es más, la obtención de un

209
E
215

polimorfo se deriva directamente del trabajo experimental y creativo del inventor.¹² El polimorfo reivindicado, y en general los cristales, corresponden a invenciones patentables que no se obtienen de manera natural como lo sugiere ese Despacho; éstos no se producen de manera espontánea en la naturaleza, si no que por el contrario, se requiere de unas condiciones de preparación específicas y creativas que permitan su obtención. De hecho ese Despacho falló en demostrar la existencia previa del polimorfo reivindicado (aceptando su novedad) lo que significa que dicho estado cristalino no hace parte de las formas de existencia previa o *naturales* del citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina, como de hecho debería encontrarse de ser cierta la afirmación de ese Despacho y si el polimorfo reivindicado fuera una propiedad natural de la molécula. Claramente, la forma cristalina reivindicada en la presente solicitud se deriva únicamente del esfuerzo creativo del inventor y no se da manera natural o espontánea, empezando porque es una sustancia de origen sintético y por tanto proviene de la intervención directa y definitiva del inventor. Para contradecir lo anterior, solicito al examinador citar referencias concretas que demuestren la existencia "natural" y previa del polimorfo reivindicado.

En la citada respuesta a la acción de nulidad, queda claro que **la obtención de polimorfos no puede considerarse obvia o evidente**, puesto que los parámetros adecuados de fabricación deben ser escogidos racionalmente dentro de una gran diversidad de factores, más aún cuando no existen antecedentes en el estado de la técnica que sugieran el método a seguir, como bien ocurre en el presente caso y se demostrará más adelante en el análisis referente al nivel inventivo involucrado en la invención reivindicada. Es más en su concepto, ese Despacho reconoce que **la ocurrencia ordinaria del fenómeno de polimorfismo no enseña de manera general a la persona versada en la materia cuales compuestos pueden formar estas estructuras cristalinas.** En relación con solicitudes de patente que traten acerca de formas cristalinas específicas de un compuesto conocido en el pasado, ese Despacho anota que es perfectamente claro que **la justificación de su protección radica principalmente en la creatividad y racionalidad aplicada para la disposición de las condiciones que permita la producción del compuesto cristalino que se diferencia inequívocamente del compuesto comprendido en el estado de la técnica,** lo que es visiblemente el caso de la presente invención. Así las cosas, y de acuerdo con la posición sostenida por ese Despacho en referencia a la protección de formas polimórficas, la forma física aquí reclamada posee el nivel inventivo necesario como para acceder a un privilegio de patente, puesto que para una persona versada en la materia, no resulta

¹² Ver página 6, líneas 21 a 24, líneas 36 a 40 y líneas 47 a 50 de la respuesta a una Acción de Nulidad y Restablecimiento del Derecho contra la resolución No 20167 de 24 de agosto de 2002, proferida por el Superintendente de Industria y Comercio (anexo 8)

210
H
216

obvio, ni se deduce evidentemente del estado de la técnica obtener la forma física del compuesto que corresponda al patrón de difracción de rayos X como el que se describe en la Reivindicación 1.

Sinceramente es inexplicable que ese Despacho desvirtué sin un soporte conceptual sólido, pero solo utilizando argumentos subjetivos, todo el trabajo creativo realizado por el inventor para llegar a la forma cristalina reivindicada, que por lo demás, era totalmente desconocida hasta entonces. Por lo demás, raya en lo absurdo sugerir que ciertas invenciones no tienen nivel inventivo porque la naturaleza de la materia reivindicada "esperaba" a que se dieran las condiciones para manifestarse.

e- Ahora bien, en relación con las objeciones planteadas por ese Despacho asegurando que el nivel inventivo de la materia que reivindica la presente solicitud se afectaría por las anterioridades citadas (D1 y D2), me permito exponer los siguientes argumentos que evidencian lo desatinado del análisis presentado en el estudio de fondo de la referencia.

↓??

En primer lugar deseo reafirmar que la presente solicitud se refiere única y exclusivamente al citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina, en particular en la forma polimórfica definida en la Reivindicación 1 por sus características de DRX. Adicionalmente, se reclama el procedimiento de preparación de dicha forma cristalina y composiciones farmacéuticas que la contengan. Es claro que la presente invención **reclama una forma cristalina polimórfica del mencionado compuesto, pero de ninguna manera el compuesto en general *per se*.**

En relación con las anterioridades citadas en calidad de arte previo relacionado con la invención reivindicada, es necesario aclarar que D1 y D2 no pueden considerarse como referencias que afecten el nivel inventivo de la presente solicitud, puesto que el capítulo reivindicatorio de esta solicitud no pretende en ningún momento reclamar citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina *per se*. Es más, no se encuentra en D1 o en D2 referencia alguna a la posibilidad de producir formas polimórficas del compuesto en mención, todo lo que revelan estas anterioridades es el compuesto *per se* (como base libre) y la posibilidad de que dicho compuesto pueda formar alguna sal. No hay en D1 o D2, enseñanza alguna que llevara a una persona medianamente versada en el arte a preparar una sal cristalina no higroscópica y estable de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-

211
+5
217

azabíciclo [2,2,2] octan-3-amina, como se define en la Reivindicación 1, y caracterizada inequívocamente por su patrón de DRX.

Subrayo el hecho que aunque la fórmula química general de la forma cristalina reivindicada fue revelada previamente y hace parte del estado de la técnica (por ejemplo en D1 y D2), esto no reduce el carácter inventivo de una forma polimórfica específica. Claramente, no hubiera podido ser obvio para una persona versada en la materia que la forma polimórfica reivindicada podría existir o que fuera posible su obtención, de ser así ese Despacho debería demostrarlo taxativa y concluyentemente. Así las cosas, la presente invención revela inesperadamente que es posible obtener una nueva forma cristalina del compuesto en cuestión, que por lo demás, presenta características ventajosas de estabilidad. Con relación al arte previo, otras formas utilizadas anteriormente del compuesto como la sal metanosulfonato, se reconocían por sus propiedades inconvenientes de higroscopicidad y consiguiente inestabilidad; por el contrario, la forma polimórfica descrita y reclamada por la presente solicitud supera todos las dificultades mencionadas, lo que comprueba el carácter inventivo e inesperado con respecto al arte previo.

Problema 1

Asimismo, ni D1, ni D2, independientemente o en combinación, sugieren el procedimiento para obtener la forma polimórfica reclamada por la presente invención. Específicamente, ese Despacho falla en demostrar que las mencionadas anterioridades enseñarían cómo adicionando ácido cítrico a una disolución de la base libre en acetona (la disolución del sólido ocurre durante 2 horas) y luego filtrando y agitando la solución transparente formada durante la noche, para luego adicionar isopropil éter filtrado, seguido de la adición de agua filtrada y la agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente hasta el comienzo de la cristalización (durante 16 horas), fuera posible recoger por filtración la sal blanca cristalina reivindicada, para luego ser secada a 45°C en vacío con purga con nitrógeno durante 24 horas.

f- Considero que ese Despacho se equivoca afirmando que el uso de herramientas conocidas y disponibles para el desarrollo de productos inventivos, afecte el resultado mismo de la invención. Aunque los métodos de cristalización sean una herramienta bien conocida en el arte químico, no hace que el resultado obtenido sea predecible *a priori*. Efectivamente, las técnicas no pueden predecir si existen polimorfismos, y si estos existen, las técnicas no pueden predecir sus propiedades fisicoquímicas y su actividad biológica. Por ejemplo, muy al contrario de lo que dice ese Despacho, técnicas como DSC, DTA y TG no son usadas para predecir si un compuesto presenta una forma cristalina polimórfica específica, sino para hacer la identificación de posibles estados relevantes del sistema.

*Conocimiento
estable!*

212
X6
218

De nuevo, no puede desconocerse lo establecido por el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con relación a nivel inventivo, que determina que específicamente en el área de los inventos químicos y biotecnológicos, sucede con frecuencia que **aplicando procedimientos conocidos pueden obtenerse resultados inesperados** para una persona normalmente versada en la materia, pero que por ello, el juicio del nivel inventivo no puede ser elaborado con criterios generales, sino que dependerá de las especiales circunstancias de cada caso.¹³

Así las cosas, enfatizo que el uso de herramientas conocidas y disponibles en el estado de la técnica, no reduce de ninguna manera el carácter creativo de una invención. Las técnicas analíticas, como la DRX, la espectroscopia IR y el análisis termal DSC, entre otras, son bien conocidas en el arte químico y usadas habitualmente para caracterizar y analizar las formas cristalinas sólidas. Sin embargo, que estas herramientas sean conocidas y comúnmente usadas no hace que el resultado obtenido mediante su aplicación y la descripción del objeto en estudio sean obvios *a priori* para una persona versada en el arte. Dichas técnicas, no permiten la predicción de si un polimorfo dado existirá, o si existe, de saber si éste es separable, estable, y aún menos, cuáles serán sus propiedades fisicoquímicas o biológicas precisas. Es más, aunque es cierto que existen herramientas computacionales que permiten entender la naturaleza del fenómeno de polimorfismo, actualmente no existe un método general para la predicción e interpretación de las propiedades de polimorfos o sistemas pseudopolimórficos.¹⁴

g- En resumen, ese Despacho parece haber ignorado que el carácter no obvio y no evidente de un polimorfo en particular yace en el hecho de que es imposible para una persona medianamente versada en el arte, determinar, *a priori*, la existencia de tal polimorfo específico para un compuesto dado. No puede decirse que un polimorfo dado carece de nivel inventivo puesto *a priori*, ya que (i) no es posible predecir si una forma cristalina específica existe para un compuesto determinado; (ii) no es posible saber, a priori, si una forma cristalina específica existe hasta que no se haga el trabajo experimental que conduzca a la obtención de dicho cristal; (iii) no es posible predecir el acercamiento experimental para obtener un cristal de manera eficiente ya que su producción depende de múltiples factores como son la temperatura, la agitación, la velocidad de enfriamiento, la naturaleza del disolvente, la cantidad de disolvente, la pureza del disolvente, etc.; (iv) si el cristal llega a producirse eficientemente, no es posible predecir sus parámetros fisicoquímicos, como tampoco es posible predecir cual será la efectividad

¹³ Proceso 105-IP-2000.

¹⁴ Vippagunta S., et al. Crystalline solids. Advanced Drug Delivery Reviews. 48 (2001) 3-26. (Anexo 9)

213
17

219

farmacológica y cual será el comportamiento del polimorfo en las diferentes formulaciones (por ejemplo en la compactación de los polvos).

h- Ahora bien, cuando en mi memorial del 24 de Marzo del 2006 me refería a que la presente invención presenta una “estructura inesperada”, ese Despacho mal interpretó tal afirmación, asumiendo que el término “estructura” solamente puede hacer referencia a configuración química elemental de la molécula, desconociendo que la configuración física del cristal conforma precisamente una estructura ordenada dada por la organización de las moléculas en dicho estado sólido.

De nuevo, el desconocimiento de la estructura cristalina polimorfica específica reivindicada en la presente solicitud, constituye innegablemente la evidencia de que se está frente a una “estructura cristalina inesperada”, con lo cual cumpliría el requisito de patentabilidad de nivel inventivo. **No se está diciendo** que el polimorfismo fuera inesperado para el citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina; **se está diciendo** que no había forma posible de predecir que existía una forma polimorfa cristalina del citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2,2,2] octan-3-amina con un patrón de rayos X

No. Pico	1	2	3	4	5	6	7
espacios d	13,28	7,70	7,75	6,34	5,33	5,06	4,40

y con las características de volatilización, fusión e higroscopicidad reveladas por la presente invención.

Ese Despacho parece rechazar el principio establecido por el Manual Andino de Patentes que establece que en el ámbito químico un compuesto tiene nivel inventivo cuando (i) presenta una estructura inesperada, o (ii) cuando exhibe un uso o un efecto sorprendente.¹⁵

i- Me sorprende sobre manera la mal interpretación de la ley ejercida por ese Despacho en cuanto a lo establecido por el Artículo 34 de la Decisión 486. Ese Despacho comete un grave error cuando afirma que los argumentos presentados por el solicitante demostrando la estabilidad mejorada de la materia reivindicada, no forman parte de los

¹⁵ Manual Andino de Patentes. Sección 10.8.1.

214
18

220

elementos iniciales del aparte descriptivo de la solicitud, motivo por el que se consideran ampliaciones de la materia inicialmente divulgada.

Claramente, el Manual Andino de Patentes establece que ante una objeción por falta de nivel inventivo, el solicitante puede aportar pruebas (argumentos, documentos o ensayos experimentales), para apoyar el nivel inventivo de la invención y demostrar el efecto técnico o ventaja alcanzado respecto del estado de la técnica más cercano.¹⁶

Para este caso en particular, el capítulo descriptivo de la solicitud menciona que la forma cristalina reivindicada del citrato monohidrato del (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina presenta una estabilidad significativamente mejorada que otras sales que en general son inestables a 5°C como el benzoato, o el mesilato que es delicuescente (página 2, líneas 1 a 6). Por lo tanto, Ese Despacho no puede asumir que el argumentar hechos experimentales que sustenten la anterior afirmación resulta una ampliación de la solicitud originalmente presentada.

Por lo tanto, deseo reiterar enfáticamente que una evidencia muy clara del carácter no obvio de la presente invención es el hecho que la sal metanosulfonato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina, fue la primera sal ensayada por los inventores de la presente invención. Sin embargo, dicha sal resultó ser higroscópica y se licuaba cuando era almacenada a 70°C y bajo condiciones de humedad relativas del 90%. Esta sal metanosulfonato resultó inestable y alcanzo un nivel de descomposición del 3% tras 8 semanas de almacenamiento a 50°C. Ante la imposibilidad de usar la sal metanosulfonato, los inventores emprendieron una búsqueda de la sal adecuada y encontraron que la sal benzoato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina no era higroscópica. Infortunadamente, dicha sal sólo era químicamente estable a 5°C, lo cual complica y encarece significativamente el almacenamiento del compuesto. Finalmente, los inventores encontraron que la sal cristalina del citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina, como se caracteriza en la Reivindicación 1, no era higroscópica y permanecía estable durante tres semanas a 70°C y bajo una humedad relativa de 75%, manteniéndose la formación de impurezas por debajo del 0.1%. Estos resultados fueron notablemente superiores a los obtenidos con cualquier otra de las formas salinas ensayadas y específicamente sobre las sales metanosulfonato y benzoato. Quiero insistir en el hecho que toda esta evidencia es un muy fuerte argumento a favor del nivel inventivo de la presente

¹⁶ Manual Andino de Patentes. Sección 10.7.

215
VH

221

invención, ya que se evaluaron más de 40 especies iónicas y todas, excepto el citrato monohidrato cristalino de la Reivindicación 1, exhibieron propiedades que hicieron imposible su comercialización.

Estado de C habilidad

Si la presente invención fuera obvia como afirma ese Despacho, no hubiera sido necesario llevar a cabo experimentación para establecer cuál forma salina era la más adecuada. Si la presente invención pudiera derivarse evidentemente del arte previo, una persona medianamente versada en el arte hubiera podido elegir cualquier forma salina (incluyendo el metanosulfonato y el benzoato) para producir una sal estable y no higroscópica de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina. Mas aun, siguiendo las indicaciones del documento D1, una persona versada en el arte hubiera escogido la sal metanosulfonato, pues aunque dicho documento se refiere de forma general a "sales farmacéuticamente aceptables", en los 5 ejemplos que ilustra menciona específicamente la sal metanosulfonato.

Todo lo anterior, para requerir al Examinador tomar en cuenta los anteriores argumentos, toda vez que éstos no corresponden a ampliación alguna de la materia inicialmente divulgada y constituyen soporte suficiente sustentar el nivel inventivo de la presente solicitud, pues es muy claro que fue necesario llevar a cabo experimentación, superar obstáculos y descartar formas salinas que el arte previo ensañaba como elegibles, para llegar a la forma cristalina revelada por la presente invención. Todo esto claramente indica que la presente invención no es obvia y no es evidentemente derivada del arte.

j- Con base en todo lo anterior, insisto en que el Capítulo Reivindicatorio actual reclama materia novedosa e inventiva, y es por esta razón que solicito a ese Despacho que evalúe de nuevo su posición reflejada en la resolución en cuestión, siendo que como se demostró anteriormente, la presente solicitud cumple a cabalidad con los requisitos impuestos por la Decisión 486, particularmente en cuanto a claridad y nivel inventivo se refiere.

k- Para terminar, si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la Superintendencia a tomar una decisión en el mismo sentido, sí considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear. Tan cierto es lo anterior, que el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una Oficina nacional competente podrá

216
222

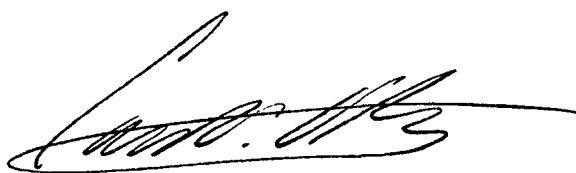
reconocer los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.¹⁷

Así las cosas, deseo subrayar el hecho que varias oficinas a nivel mundial han otorgado patentes de invención para el mismo polimorfo que reivindica la presente solicitud, por ejemplo la Oficina Europea de Patentes bajo el número EP1181290, la oficina estadounidense bajo el número US6255320, la oficina hondureña bajo el número No. 3.962, la oficina mexicana bajo el número No. 221092, entre otras. De nuevo, aunque dichas patentes no son vinculantes para la oficina nacional, si corresponden a un fuerte indicio sobre el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la invención reivindicada, puesto que los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial son requisitos universales y objetivos.

4. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en el World Trade Center, Calle 100 No. 8A-37, Torre A, Piso 10, de Bogotá.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74295.

Anexos:

- **Anexo 1** - Apartes relevantes de: Berstein Joel. "Polymorphism in Molecular Crystals", Oxford University press, 2002.
- **Anexo 2** - Apartes relevantes de: Minireview. General Pharmaceutics – The new physical pharmacy. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 92, No. 7, July 2003.

¹⁷ Manual Andino de Patentes. Sección 7.3.

DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL

Ante el Notario Ciro de la Cruz, Notario de la
Bogotá, Colombia

D. Olivero
19282142
14295

05 JUL 2006

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIO DEL CIRCULO DE
SANTAFE DE BOGOTA
NOTARIO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA

MONICA BAUTISTA M.
NO ARIA ONCE

217
21

223

- **Anexo 3** - Apartes relevantes de: Raw A. S., et al. "Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in Abbreviated New Drug Applications (ANDAs). Advanced Drug Delivery Reviews, 56 (2004) 397-414.
- **Anexo 4** - Apartes relevantes de: Rodriguez-Spong B., et al., "General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspectiva". Advanced Drug Delivery Reviews, 56 (2004) 241-274.
- **Anexo 5** - Apartes relevantes de: EPO BOARDS OF APPEALS. Case Number: T 0956/02 - 3.3.5. Section 3.4.
- **Anexo 6** - Apartes relevantes de EPO BOARD OF APPEALS. Case Number: T 0605/02 - 3.3.01. Section 3.2.1.
- **Anexo 7** - Apartes relevantes de: Gennaro A. Remington: The science and practice of pharmacy. 20th Ed. University of the sciences on Philadelphia, 2000. Capítulo 13. (Anexo 7)
- **Anexo 8** - Respuesta a una Acción de Nulidad y Restablecimiento del Derecho contra la resolución No 20167 de 24 de agosto de 2002, proferida por el Superintendente de Industria y Comercio (anexo A)
- **Anexo 9** - Apartes relevantes de: Vippagunta S., et al. Crystalline solids. Advanced Drug Delivery Reviews. 48 (2001) 3-26. (Anexo 9)
- **Anexo 10** - Copia autenticada de la declaración del Dr. Jose Antonio Henao, director del laboratorio de cristalografía de la Universidad Industrial de Santander.

2102
224

Anexo 1

275 P

219

Polymorphism in Molecular Crystals

JOEL BERNSTEIN

*Department of Chemistry
Ben-Gurion University of the Negev*

CLARENDON PRESS • OXFORD
2002

~~226~~
227

7/1

220

OXFORD

UNIVERSITY PRESS

Great Clarendon Street, Oxford OX2 6DP

Oxford University Press is a department of the University of Oxford.
It furthers the University's objective of excellence in research, scholarship,
and education by publishing worldwide in

Oxford New York

Auckland Bangkok Buenos Aires Cape Town Chennai
Dar es Salaam Delhi Hong Kong Istanbul Karachi Kolkata
Kuala Lumpur Madrid Melbourne Mexico City Mumbai Nairobi
São Paulo Shanghai Taipei Tokyo Toronto

Oxford is a registered trade mark of Oxford University Press
in the UK and in certain other countries

Published in the United States
by Oxford University Press Inc., New York

© Oxford University Press, 2002

The moral rights of the author have been asserted
Database right Oxford University Press (maker)

First published 2002
Reprinted 2002

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced,
stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means,
without the prior permission in writing of Oxford University Press,
or as expressly permitted by law, or under terms agreed with the appropriate
reprographics rights organization. Enquiries concerning reproduction
outside the scope of the above should be sent to the Rights Department,
Oxford University Press, at the address above

You must not circulate this book in any other binding or cover
and you must impose this same condition on any acquirer

A catalogue record for this book is available from the British Library

Library of Congress Cataloging in Publication Data

Bernstein, Joel.

Polymorphism in molecular crystals / Joel Bernstein.

(IUCr monographs on crystallography; 14)

Includes index.

1. Polymorphism (Crystallography) 2. Molecular crystals. I. Title. II. International
Union of Crystallography monographs on crystallography; 14.

QD951.B57 2002 548'.3—dc21 2001047556

ISBN 0 19 850605 8

Printed in Great Britain

on acid-free paper by

T.J. International Ltd, Padstow

Table 4.1 Heats of solution ΔH_s (kcal mol⁻¹) measured at 25 °C and calculated heats of transition ΔH_t for the two polymorphic forms of sodium sulphathiazole in two different solvents (adapted from Lindenbaum and McGraw 1985)

	Acetone	Dimethylformamide
$\Delta H_{s,I}$	2.853 ± 0.026	-1.113 ± 0.012
$\Delta H_{s,II}$	1.229 ± 0.016	-2.740 ± 0.023
ΔH_t (at 25 °C)	1.624 ± 0.042	1.627 ± 0.035

Some typical examples of these measurements are given by Lindenbaum *et al.* (1985). For quantitative analysis of mixtures, Botha *et al.* (1986) have demonstrated how the percentage composition of two polymorphs may be determined essentially over the entire range of composition by measurements of the heats of solution of the pure polymorphs. Additional details on many aspects of the applications of solution microcalorimetry to the study of polymorphs and solvates may be found in the book by Hemminger and Höhne (1984), the chapters by Grant and Higuchi (1990) and Brittain and Grant (1999) and the recent paper by Gu and Grant (2001).

4.4 X-ray crystallography

X-ray crystallographic methods, which reflect differences in crystal structure, in most cases can be definitive in the identification and characterization of polymorphs, and whenever possible should be included in the analytical methods utilized to define a polymorphic system.

In the application of X-ray diffraction methods to the study of molecular solids in general and polymorphic systems in particular a distinction is often made between powder methods and single crystal methods. Traditionally, the former have been used for the qualitative identification of individual polymorphic phases or mixtures of phases, while the latter have been employed for the determination of the detailed molecular and crystal structure. Fortunately, the gap between these two subdisciplines is being bridged, and much can be gained in the study of polymorphs by the cross-fertilization of these two techniques. For instance, single crystal structure solution techniques are being applied to powder data to solve larger and previously intractable crystal structures (Andreev *et al.* 1997; Shankland *et al.* 1997; Tremayne *et al.* 1997; David *et al.* 1998; Chan *et al.* 1999; Putz *et al.* 1999) with subsequent refinement by Rietveld methods (Young 1993), and this field is expected to grow rapidly with increasingly powerful X-ray sources and computing resources. The increasing application of synchrotron radiation to powder diffraction is also contributing significantly to filling this gap; in some cases revealing polymorphism not observed by laboratory scale X-ray sources (Sato 1999).

Recent and continuing developments in the field of electron diffraction of very small single crystals may also serve to bridge the gap between classical powder and single crystal diffraction techniques (Voigt-Martin *et al.* 1995; Dorset 1996; Dorset *et al.* 1998; Yu *et al.* 2000b).

The fundamentals of X-ray powder diffraction techniques are summarized in a number of texts and reviews (Azaroff and Burger 1958; Bish and Reynolds 1989; Jenkins and Snyder 1996). The X-ray diffraction pattern from a solid results from the satisfaction of the Bragg condition ($n\lambda = 2d \sin \theta$), where λ is the wavelength of the X-ray radiation, and d is the particular spacing between individual parallel planes. The condition can be satisfied when the angle θ between the incident radiation and that set of planes results in constructive interference. The X-ray powder diffraction pattern of a solid is thus a plot of the diffraction intensity as a function of 2θ values (or equivalently, d spacings) and may be considered to be a fingerprint of that solid. The values of the d spacings reflect the dimensions of the unit cell, while the intensities are due to the contents of the unit cell and the way the atoms and molecules are arranged therein. As polymorphs comprise different solids with different unit cells and different arrangements of molecules within the unit cell they have different fingerprints—most often as different as the X-ray powder patterns of two different compounds. Thus X-ray powder diffraction is probably the most definitive method for identifying polymorphs and distinguishing among them. Typical experimental powder patterns for two polymorphs are given in Fig. 4.18.²

Single crystal X-ray crystallographic techniques are employed to determine details of the molecular and crystal structure of the solid—bond lengths, bond angles, intermolecular interactions, etc., and are the source of some of the most precise metric data on these structural features (Dunitz 1979; Giacovazzo 1992; Glusker *et al.* 1994). The three-dimensional results are obtained from the collection of three-dimensional diffraction data. Those results may be used to simulate computationally the two-dimensional diffraction pattern to be expected from a powder of the same material. Such a calculated powder pattern may serve as a standard for the powder diffraction pattern, unencumbered by impurities, the presence of other polymorphs, or the experimental difficulties enumerated below. The other side of this coin is the attempt to obtain the full three-dimensional crystal structure from the two-dimensional powder diffraction pattern, as noted above. Some of the important features of powder diffraction are discussed here. Those emanating from single crystal studies are alluded to in many other places throughout this work.

There are some reported cases of two genuinely polymorphic structures exhibiting very similar powder diffraction patterns. One of these cases, the two polymorphs

² There have been a number of reports of polymorphic systems in which the reader might be led to expect some similarity in the powder pattern of two polymorphs because they crystallize in the same space group. There is no physical basis for this expectation. Except for the systematic absences of certain reflections due to space group symmetry polymorphic structures in the same space group and different cell contents will have different powder diffraction patterns. On the other hand, polymorphs with similar cell contents but different space groups may exhibit some similarity in X-ray powder diffraction patterns, but these cases are very rare (*vide infra*). See also Section 2.4.3.

Fig. 4.1
Nichols

of tere
are rer
In such
pattern
cell co
As shc
and Da
nite hy
that di
neighb
prises

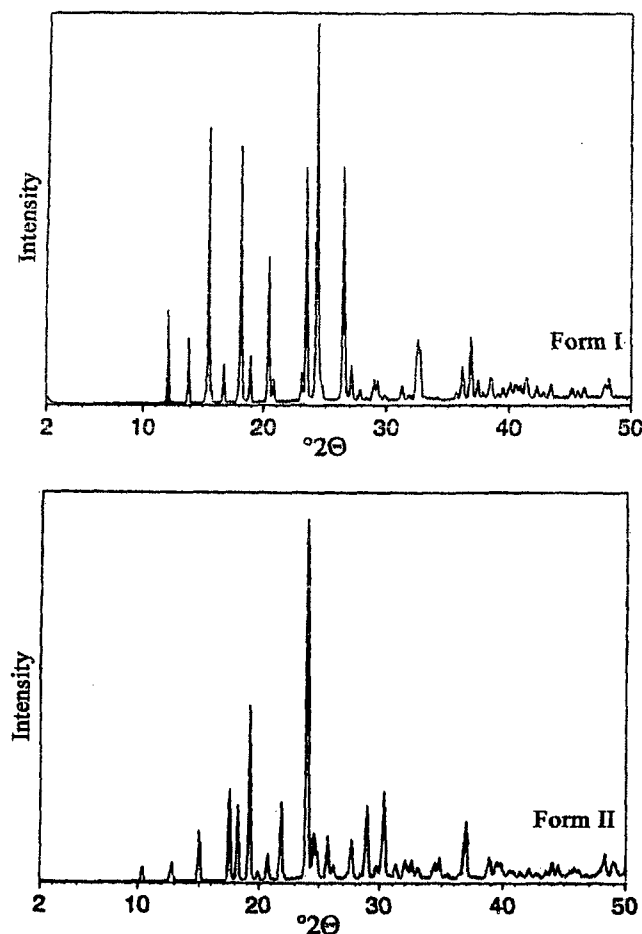


Fig. 4.18 X-ray powder diffraction patterns for the two polymorphs of paracetamol. (From Nichols and Frampton 1998, with permission.)

of terephthalic acid (Davey *et al.* 1994), is shown in Fig. 4.19. These two patterns are remarkably similar, save for the 2θ region just above the large peak at $\sim 30^\circ$. In such cases, there must be a structural explanation for the similarities in powder patterns. The two structures crystallize in the triclinic space group $P\bar{1}$ with different cell constants as given in Table 4.2 (Bailey and Brown 1967, 1984; Herbstein 2001). As shown in Fig. 4.20 and discussed by Berkovitch-Yellin and Leiserowitz (1982) and Davey *et al.* (1994) both structures are characterized by the formation of infinite hydrogen-bonded chains. The chains are organized into two-dimensional sheets that differ to some extent between the two polymorphs in the relationship between neighbouring chains. The offset of neighbouring sheets is more significant, and comprises the principal difference between the two structures. However, since the major

230 224
28

Anexo 2

231-225
225
225

MINIREVIEW

General Pharmaceutics—The New Physical Pharmacy

E.F. "GENE" FIESE

Pharmaceutical Research and Development, Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road,
Groton, Connecticut 06340

Received 29 July 2002; revised 30 October 2002; accepted 15 November 2002

ABSTRACT: General Pharmaceutics is proposed as the broad study of the biopharmaceutical and physical chemical properties of each potential drug substance. When the first quality bulk lot is delivered, usually the first GMP bulk lot, an extensive profiling of the potential drug substance should commence. This profile should include solid-state characterization as well as thorough analyses of solubility, stability, and absorption properties of the drug substance that could affect the development of a viable medicine. As a result of these studies, a number of initial specifications could be developed: the preferred polymorphic or crystalline form identified, the preferred particle size to optimize absorption/development, and an initial biopharmaceutics classification with a dose limit to identify those cases in which the formulation can be expected to improve absorption and exposure. The broad topic of General Pharmaceutics is discussed in this Minireview including many advances in technology in this field as well as the rationale behind the proposed initial specifications. © 2003 Wiley-Liss, Inc. and the American Pharmacists Association *J Pharm Sci* 92:1331–1342, 2003

Keywords: crystallinity; polymorph; solubility; stability; absorption; particle size; profiles

INTRODUCTION

When the founders of Pharmaceutics brought the science of physical chemistry to drug delivery, the term Physical Pharmacy served to explain what they were doing and where, thus facilitating the recruitment of graduate students as well as scientists from other disciplines.¹ Pharmaceutics has become recognized as the science of rational dosage form development, while Pharmacy has evolved into a clinical science. It is suggested that General Pharmaceutics or Basic Pharmaceutics should be used to describe the broad study of the biopharmaceutical and physical chemical properties for each potential drug substance. Whereas

Physical Pharmacy focused primarily on stability and solubility/solubilization issues, General Pharmaceutics should also include the study of factors that influence *in vivo* absorption or biopharmaceutics, polymorph and salt selection, particle size optimization, and solid-state properties (e.g., flow/compression characteristics) that will facilitate development of a stable, manufacturable, and bioavailable dosage form.

The focus of this minireview includes the content of industrial studies in General Pharmaceutics and a discussion of the resulting initial specifications that will facilitate the rapid development of dosage forms.

DRUG CANDIDATE TIMELINE

A few decades ago, the drug development process started when a discovery chemist would submit a

Correspondence to: E.F. "Gene" Fiese (Telephone: 860-441-3580; Fax: 860-441-3972; E-mail: FieseEF@groton.pfizer.com)
Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 92, 1331–1342 (2003)
© 2003 Wiley-Liss, Inc. and the American Pharmacists Association

Table 2. Overview of a Pharmaceuticals Profile

Evaluates	First regulatory/GMP bulk lot (using 10–12 gms) and comparative agents
Contains	Solid-state characterization—see Table 3 Solution-state characterization—see Table 5 Stability analysis—see Table 6 Absorption evaluation—see Table 7
Includes	Longer term data (8 weeks) Multiple data points on key measurements In-depth analysis of critical findings
Concludes	Biopharmaceutical and physical chemical evaluation of the candidate, the preferred polymorphic/crystalline form, particle size recommendation for development, and an initial biopharmaceutics (BCS) classification based on a solubility limited dose. Strategy for design of dosage forms and an assessment of the development effort for each

this evaluation will need to be updated when the physical form or dose is changed to optimize a performance parameter, such as solubility, stability, pharmacokinetics, or bioavailability.

Solid-State Characterization

Many of the solid-state characterization tests are rather routine to most pharmaceutical scientists (Table 3). The study of polymorphism deserves special mention because of our improved understanding of the structural basis of polymorphs as well as advances in instrumentation. Two excellent texts published recently attribute the origins of polymorphism to configuration and conformational changes in molecules that result in different packing patterns in the unit cell.^{5,6} As expected, the orientation and conformation adopted reflects the energetic stress put on the molecules during crystallization as well as the kinetics of crystallization. In general, the larger the scale of a crystallization step, the longer the processing time and the greater likelihood that one will generate the thermodynamically preferred form.

Thermal analyses [differential thermal analysis (DTA), thermogravimetric analysis (TGA), and differential scanning calorimetry (DSC), infrared spectroscopy (IR), powder and single-crystal X-ray] have all benefited from advances in computer

technology and robotics over the past decade. For example, modulated DSC has improved sensitivity in measuring the heat of fusion of crystalline material and the glass transition temperature (T_g) in amorphous material. Multiple methods of analysis should be consistent in their conclusions. In addition, modeling software, based on single-crystal X-ray data, provides good visual understanding of the performance of the various crystalline forms. Particularly useful to the formulators is the identification of possible slip planes within the crystal lattice that support plastic flow under the stress of tableting (see paracetamol example, vide infra). Chemical reactivity due to intermolecular bonding and dehydration via channels are also supported by the arrangement of molecules in a crystal lattice. Software is starting to emerge to solve the unit cell by powder pattern indexing with refinement by the Rietveld method.

In spite of all this technology, an experienced crystallographer with patience is still needed to generate and/or select the quality crystals of adequate size for X-ray analysis. Sometimes, the thermodynamically preferred polymorphic form can be ascertained from a simple bridging experiment where two polymorphic forms are placed on a microscope slide in contact with a common solvent. In this case, the low-energy form grows at the expense of the high-energy form. Hot-stage microscopy and IR microscopy are useful instruments in

Table 3. Topics in Solid-State Characterization

A	Crystallinity: DTA, DSC, m. pt., T_g , ΔH_f , TGA, IR, microscope
B	Single crystal X-ray: structure/unit cell
C	Hygroscopicity: step-isotherm from 30%RH to 95%RH to 5%RH and then 30%RH
D	Shape analysis: SEM, $\approx 200\times$ – $400\times$
E	Particle size data: by laser light scattering or equivalent
F	Recommend optimal particle size for development
G	Materials assessment evaluation on compaction properties
H	Rationale for selecting the preferred crystalline form

~~233~~ 227
227

Anexo 3



Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Advanced Drug Delivery Reviews 56 (2004) 397–414

Advanced
DRUG DELIVERY
Reviews

www.elsevier.com/locate/addr

Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in Abbreviated New Drug Applications (ANDAs)

Andre S. Raw^{*,1}, M. Scott Furness¹, Devinder S. Gill¹, Richard C. Adams¹,
Frank O. Holcombe Jr.¹, Lawrence X. Yu¹

*Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Metro Park North II, Room E204,
Office of Generic Drugs, 7500 Standish Place, Rockville, MD 20855, USA*

Received 30 April 2003; accepted 6 October 2003

Abstract

A sponsor of an Abbreviated New Drug Application (ANDA) must have information to show that the proposed generic product and the innovator product are both pharmaceutically equivalent and bioequivalent, and therefore, therapeutically equivalent. Many pharmaceutical solids exist in several crystalline forms and thus exhibit polymorphism. Polymorphism may result in differences in the physico-chemical properties of the active ingredient and variations in these properties may render a generic drug product to be bioinequivalent to the innovator brand. For this reason, in ANDAs, careful attention is paid to the effect of polymorphism in the context of generic drug product equivalency. This review discusses the impact of polymorphism on drug product manufacturability, quality, and performance. Conclusions from this analysis demonstrate that pharmaceutical solid polymorphism has no relevance to the determination of drug substance “sameness” in ANDAs. Three decision trees for solid oral dosage forms or liquid suspensions are provided for evaluating when and how polymorphs of drug substances should be monitored and controlled in ANDA submissions. Case studies from ANDAs are provided which demonstrate the irrelevance of polymorphism to the determination of drug substance “sameness”. These case studies also illustrate the conceptual framework from these decision trees and illustrate how their general principles are sufficient to assure both the quality and the therapeutic equivalence of marketed generic drug products.

© 2003 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Polymorphism; Polymorph; Abbreviated New Drug Application (ANDA); Drug substance; Drug product; Pharmaceutical solid

Contents

1. Overview of ANDA requirements	398
2. Pharmaceutical solid polymorphs.	399
2.1. Definitions	399
2.2. General principles and considerations in ANDAs.	399

* Corresponding author. Tel.: +1-301-827-5758; fax: +1-301-594-0180.

E-mail address: rawa@cder.fda.gov (A.S. Raw).

¹ Opinions expressed in this manuscript are those of the authors and do not necessarily reflect the views or policies of the FDA.

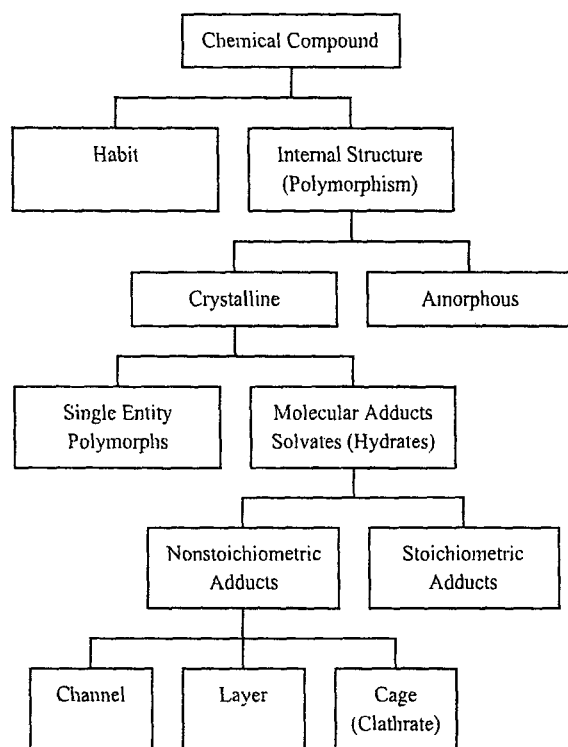


Fig. 2. Schematic of pharmaceutical solid habit and polymorphism of a chemical compound (adapted from [5]).

direct impact upon drug substance processability, drug product manufacturability, and drug product quality/performance, such as stability, dissolution, and bioavailability. Unexpected appearance or disappearance of a polymorphic form may lead to serious pharmaceutical consequences, which may result in product development delay and commercial production disruption as in the case of ritonavir [8]. As a result, pharmaceutical solid polymorphism has received much scrutiny throughout various stages of drug development, manufacturing, and regulation. For these reasons it is essential that during drug product development and ANDA regulatory review, close attention be paid to pharmaceutical solid polymorphism [9,10].

2.2.1. Characterization and routine testing

A number of methods have been employed for characterizing polymorphs in pharmaceutical solids [11,12]. Currently, the definitive evidence for the existence of polymorphism is via demonstration of a non-equivalent crystal structure. X-ray powder diffraction (XRPD) may also be used to demonstrate the

existence of polymorphs. Other methods, including microscopy, thermal analysis (e.g. differential scanning calorimetry (DSC), thermal gravimetric analysis (TGA), hot-stage microscopy), and spectroscopy (e.g. IR, Raman, solid-state NMR) are often used for further characterization of polymorphic forms. The sponsor of an ANDA may adopt these test methods or other applicable tests (e.g. Karl Fischer, melting point) for the routine testing and control of a drug substance polymorphic form, provided that they are validated against the X-ray method.

2.2.2. Influence on solubility, dissolution, and bioavailability/bioequivalence

The principle regulatory concern with regard to drug substance polymorphism is based upon the potential effect that it may have upon drug product bioavailability/bioequivalence (BA/BE). As the solid-state properties of a drug substance are known to potentially exert a significant influence on the solubilization of drugs, and as polymorphic forms differ in internal solid-state structure, polymorphs of a drug substance may have different apparent aqueous solubilities and dissolution rates [13]. When the differences in the solubilities of the various polymorphs are sufficiently large, this may have an effect upon drug product bioavailability. Historical examples where polymorphism has been associated with differences in drug product bioavailability include chloramphenicol palmitate [14] and carbamazepine [15].

Nevertheless, whether differences in the solubilities of the various polymorphs will have an effect upon drug product BA/BE is also dependent upon other factors that govern the rate and extent of drug absorption, including gastrointestinal motility and intestinal permeability. In this context, the Biopharmaceutics Classification System (BCS) provides a useful scientific framework for regulatory decisions regarding drug polymorphism [16,17]. For a drug whose rate and extent of absorption is limited by its dissolution, large differences in the solubilities of the various polymorphic forms are likely to affect BA/BE. On the other hand, for a drug whose rate and extent of absorption is only limited by its intestinal permeability, differences in the solubilities of the various polymorphs are less likely to affect BA/BE. Furthermore, when the solubilities of the polymorphic forms are sufficiently high and

235 229
237

236

230
34
p

Anexo 4



Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Advanced Drug Delivery Reviews 56 (2004) 241–274

Advanced
DRUG DELIVERY
Reviews

www.elsevier.com/locate/addr

General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective

Barbara Rodríguez-Spong^a, Christopher P. Price^b, Adivaraha Jayasankar^a,
Adam J. Matzger^b, Naír Rodríguez-Hornedo^{a,*}

^a Department of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, University of Michigan, 428 Church Street, Ann Arbor, MI 48109-1065, USA

^b Department of Chemistry, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109-1055, USA

Received 21 August 2003; accepted 6 October 2003

Abstract

The diversity of solid-state forms that an active pharmaceutical ingredient (API) may attain relies on the repertoire of non-covalent interactions and molecular assemblies, the range of order, and the balance between entropy and enthalpy that defines the free energy landscape. It is recognized that crystallization is associated with molecular recognition events that lead to self-assembly, and that pharmaceutical function and thermodynamic stability can be altered with a slight change in the interacting molecules or their molecular network motifs. Our current understanding of pharmaceutical solids in terms of molecular recognition and complementarity provides new insights into the design and function of single and fully miscible, multiple-component solids with varying degrees of order, from amorphous to crystalline states, and in this way is leading the path to supramolecular pharmaceuticals. This review describes pharmaceutical solids in terms of supramolecular chemistry and crystal engineering concepts, and discusses the events that control crystallization and solid phase transformations.

© 2003 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Supramolecular isomers; Supramolecular pharmaceuticals; Crystallization; Crystal engineering; Cocrystals; Solvates; Molecular dispersions

Contents

1. Introduction	242
2. Thermodynamics	244
2.1. Free energy diagrams and solid-state stability	245
2.1.1. ΔG -temperature diagram for carbamazepine polymorphs	247
2.2. Burger–Ramberger rules	247

* Corresponding author. Tel.: +1-734-763-0101; fax: +1-734-615-6162.

E-mail address: nrh@umich.edu (N. Rodríguez-Hornedo).

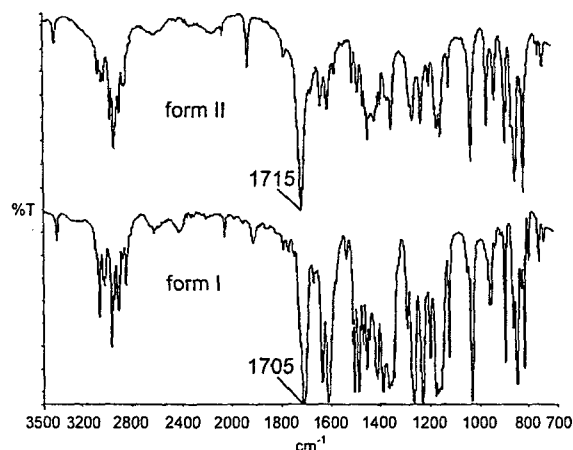


Fig. 16. FT-IR spectra of the two polymorphs of nabumetone. The carbonyl shift between the two forms is prominent indicating large differences in intermolecular interactions.

vibrational modes associated with the absorption of a compound in the infrared region of the spectrum, whereas, the Raman effect is based on the observation of scattered photons that occur as a result of the passage of light through a sample. Different selection rules apply in determining which vibrational modes are observed in each technique, although in the typical case of low symmetry molecules bands are observed at the same positions with both techniques and merely vary in intensity.

Infrared absorption spectroscopy has enjoyed the most use in polymorph investigations primarily because it is a robust technique available in most laboratories. Several limitations of the technique are worth considering especially for studies involving small quantities of sample or single crystals. These studies are most conveniently conducted by IR microscopy and this is the method of choice for studies on single crystals. However, an IR transparent substrate must be employed and it is difficult to collect spectra of all but the thinnest crystals due to transmittance issues. Substrate and sample transmittance issues can be circumvented by using attenuated total reflection (ATR) or diffuse-reflectance infrared (DRIFT) spectroscopy [177].

Raman spectroscopy provides similar chemical information to IR absorption spectroscopy [178,179]. However, when applied to investigations of polymorphism the Raman method has a number of important advantages. The technique is well suited for in situ

studies of polymorphism because it can perform measurements both behind glass and in water; conditions that cannot be accommodated by IR absorption measurements [180,181]. A Raman spectrometer interfaced to a microscope has an additional advantage of being able to pinpoint small crystalline samples, which do not have to be removed from crystallization vials for analysis, thus eliminating sample preparation. In addition, the spatial resolution of Raman microscopy ($\sim 1 \mu\text{m}$) is limited by the wavelength of the visible light probe rather than infrared radiation, making this technique suitable for examining minute sample quantities in complex matrices. Traditionally Raman spectrometers were exotic tools because they required expensive parts and exhibited low sensitivity. However, recent advances in detector technology and improved lasers are bringing this technique into the mainstream. Modern Raman spectroscopy is rapid and applicable to direct analysis in multi-well plates facilitating high throughput studies.

8.3. Powder X-ray diffraction

One of the most reliable techniques for polymorph differentiation is PXRD [182], which yields a fingerprint of a phase having numerous peaks whose positions correspond to periodic spacings of atoms in the solid state, Fig. 18. This experiment is one of the most important in the characterization of polymorphs because different lattice constants will, in

Relative

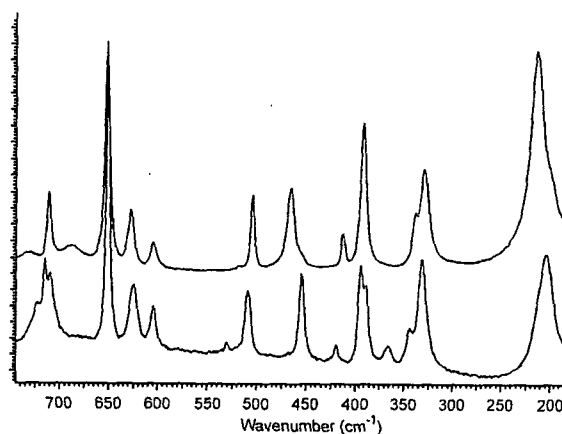


Fig. 17. Raman spectra overlay of selected region of monoclinic (top) and orthorhombic (bottom) polymorphs of acetaminophen. The low frequency region is easily accessed with this technique.

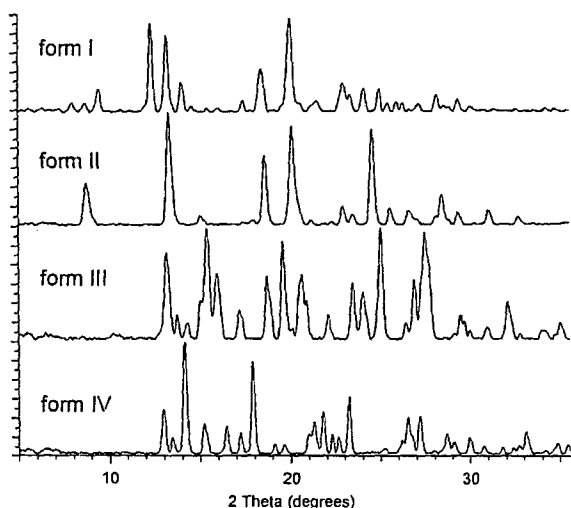


Fig. 18. PXRD comparison of the four polymorphs of carbamazepine. Dramatic differences in peak position are observed when comparing diffraction patterns making this an excellent technique for distinction among forms in a tetramorphic system.

general, give rise to different peak positions. Furthermore, the generally good separation between peaks in the diffractogram allows for quantitative analysis of mixtures of polymorphs using PXRD [2]. Unlike single crystal X-ray diffraction or vibrational spectroscopy, there is no chemical information apparent in the data. However, with additional effort lattice constants can often be extracted from the data. The cell volume can be compared to other crystalline forms and this information can be used to infer the presence of solvent molecules in the lattice or changes in density between polymorphs. In exceptional cases, high quality PXRD data can be employed to derive complete crystal structures and this technique of structure determination from powder diffraction (SDPD) is currently one of the exciting frontiers in structural chemistry [183,184]. Often synchrotron data is required to obtain satisfactory results with SDPD and the intensities of the peaks are critical [185].

New advances in PXRD technology have made it possible to obtain data at a rapid rate on small quantities (< 1 mg) of sample. Several diffractometer manufacturers have developed systems based on two-dimensional detectors with automated mapping stages geared for high throughput screening [186,187]. Furthermore, recent innovations have led to the design of

a novel batch crystallizer, which can be used in conjunction with dispersive X-ray diffraction to study solution crystallization in situ [188].

8.4. Thermal techniques

8.4.1. Differential scanning calorimetry and thermogravimetric analysis

The technique of differential scanning calorimetry (DSC) measures the amount of energy absorbed or released by a sample as it is heated, cooled or held at a constant temperature, Fig. 19 [189–193]. This energy is related to the difference in heat flow between a standard sample and the unknown. Integration of the area under the heat flow curve yields the enthalpy

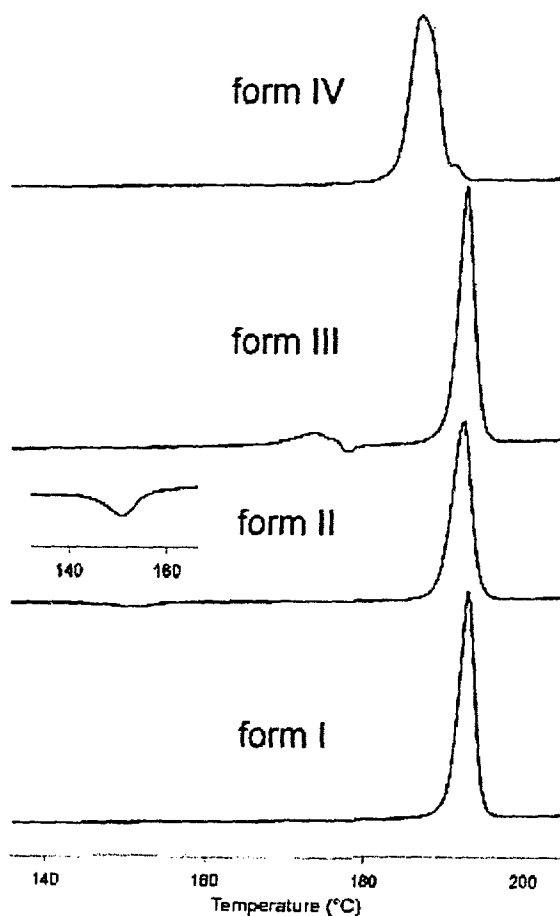


Fig. 19. DSC overlay of the four polymorphs of carbamazepine. These are readily distinguished by this method. These curves indicate that forms II, III, and IV transform to form I upon heating.

240 234
30

Anexo 5

BESCHWERDEKAMMERN
DES EUROPÄISCHEN
PATENTAMTS

BOARDS OF APPEAL OF
THE EUROPEAN PATENT
OFFICE

CHAMBRES DE RECOURS
DE L'OFFICE EUROPEEN
DES BREVETS

241 235
29

Internal distribution code:

- (A) ☐ Publication in OJ
- (B) ☐ To Chairmen and Members
- (C) ☒ To Chairmen
- (D) ☐ No distribution

DECISION
of 2 February 2005

Case Number: T 0956/02 - 3.3.5

Application Number: 95941571.2

Publication Number: 0801027

IPC: C01B 39/36

Language of the proceedings: EN

Title of invention:

Rare earth-ZSM-5/ZSM-11 cocrystalline zeolite

Patentee:

CHINA PETRO-CHEMICAL CORPORATION, et al

Opponent:

Exxon Chemical Patents Inc.

Headword:

Zeolite mixture/CHINA PETRO-CHEMICAL

Relevant legal provisions:

EPC Art. 100(b)

Keyword:

"Sufficiency of disclosure (no)"

Decisions cited:

G 0004/95, T 0334/94

Catchword:

-

242236
JH

III. In the grounds of appeal, the appellant submitted that the decision of the opposition division had relied on documents concerned with the identification of intermediate forms of ZSM-5 and ZSM-11 zeolites from a qualitative viewpoint, without taking into account the declaration by Professor Lin which, in its view, confirmed that a quantitative assessment could be done using an X-ray diffraction method.

Together with the grounds of appeal, the appellant (patentee) filed an extract (pp. 536-538 and 549-550) from a textbook published in 1974, namely "X-ray diffraction procedures for polycrystalline and amorphous materials", 2nd edition, by Harold P. Klug and Leroy E. Alexander (hereinafter D12) along with a second declaration by Professor Lin. The appellant argued that this second declaration showed the suitability of the polycrystalline X-ray diffraction phase method, a method well-known to the skilled person at the filing date of the patent as a way to quantitatively determine the amount of the respective moieties within the claimed compound.

The appellant concluded that it was clear, in view of this declaration, that the skilled person would have been able at the relevant date to conclude whether or not a product fell within the scope of protection of the patent in suit.

IV. In the reply to the grounds of appeal, the respondent (opponent) essentially followed two lines of argumentation. First of all, it reiterated that there was no measurement method in the patent as regards determining the weight ratio of the two zeolite

243 737
H

- 3.3 Claim 1 of the disputed patent is defined by, *inter alia*, the technical feature: "wherein the weight ratio of the moiety having the crystalline structure of ZSM-5 to the moiety having the crystalline structure of ZSM-11 is 0.1 to 10" (emphasis added).

Since the skilled person reading the specification should be able to carry out the invention in all its essential aspects, and should in particular be able to verify whether he has succeeded in producing the claimed product, the board has to examine whether a method for measuring this ratio is indicated in the patent or, if this is not the case, whether the missing information could be supplied from common general knowledge.

- 3.4 Apart from the statement at paragraph [0019] that "the unit cell parameters and the weight ratio of the moiety having the crystalline structure of ZSM-5 to the moiety having the crystalline structure of ZSM-11 of the zeolites product were determined by X-ray diffraction method", the disputed patent discloses no further information as to how the quantitative determination of the above ratio may be carried out.

Textbooks or general technical literature form part of common general knowledge (Case Law of the Boards of Appeal, 4th edition 2001, p. 145). As the book by Klug and Alexander concerning X-ray diffraction procedures for polycrystalline and amorphous materials quoted in the appellant's expert declarations is regarded as such a reference book, D12 is considered to illustrate common general knowledge. D12 shows at page 549 and Figure 7-5 that XRD diagrams may be used to

244 238
JL

quantitatively determine the amounts of individual crystalline components present in a mixture by drawing up a calibration curve and measuring the height or the integrated area of selected diffraction peaks, the said measured data being proportional to the amount of crystalline substance present in the mixture.

It is true that D12 (pp. 549-550) teaches, on the basis of an indirect analysis making use of an internal standard and of a calibration curve, how to perform such an analysis for mixtures containing crystalline components having separate easily assignable peaks, such as quartz with fluorite or quartz with either Al_2O_3 , MgO , CaCO_3 or bentonite.

However, D12 does not give any information as to how a quantitative analysis of mixtures of components having interfering peaks can be carried out, let alone how such an analysis can be done when all the peaks of one moiety are included in the XRD diagram of the other, which is the case for ZSM-5/ZSM-11 mixtures.

- 3.5 The question thus arises whether such information, in particular that contained in Professor Lin's declarations, may be considered as common general knowledge.

In his first declaration, Professor Lin submitted on page 7 that i) "the polycrystalline XRD pattern of the zeolite is formed by linear addition according the weight fractions of the two phases" and ii) "when CuK_α is used as a radiation source, ZSM-5 has a medium strength diffraction peak near $d = 3.65 \text{ \AA}$ in the range $2\theta < 40^\circ$ while ZSM-11 has not". On page 6 of the same

245 229
183

Anexo 6

246 240
HH

BESCHWERDEKAMMERN
DES EUROPÄISCHEN
PATENTAMTS

BOARDS OF APPEAL OF
THE EUROPEAN PATENT
OFFICE

CHAMBRES DE RECOURS
DE L'OFFICE EUROPEEN
DES BREVETS

Internal distribution code:

- (A) ☐ Publication in OJ
(B) ☐ To Chairmen and Members
(C) ☒ To Chairmen
(D) ☐ No distribution

DECISION
of 27 September 2005

Case Number: T 0605/02 - 3.3.01

Application Number: 97201712.3

Publication Number: 0823436

IPC: C07J 73/00

Language of the proceedings: EN

Title of invention:

Polymorphic forms I and II of finasteride

Applicant:

MERCK & CO.INC.

Opponent:

-

Headword:

Finasteride/MERCK

Relevant legal provisions:

EPC Art. 54(2), 76(1), 111(1), 123(2)

Keyword:

"Main request: novelty (yes)"

"Remittal to first instance for further prosecution"

Decisions cited:

G 0010/93, T 0206/83

Catchword:

-

247 241
K3

contested decision (see decision G 10/93, OJ EPO 1995, 172, points 4 and 5 of the reasons), other objections normally being left to the Examining Division to consider after a referral back, so that the Appellant has the opportunity for these to be considered without loss of an instance.

In the present case, the Board restricts itself to examining the basis for the sole ground for refusal of the application, namely whether the claimed subject-matter meets the requirement of novelty pursuant to Article 54(2) EPC over documents (1) and (2).

3. *Main request*

3.1 Articles 76(1) and 123(2) EPC

Claims 1 and 2 correspond with Claims 12 and 13 respectively of the divisional application as filed and with Claims 28 and 29 respectively of the parent application as filed. Thus the requirements of Articles 76(1) and 123(2) EPC are fulfilled.

3.2 Novelty

3.2.1 Document (1)

Document (1) is concerned with the detection and characterisation of polymorphic forms in four pharmaceutically active compounds, one of them being Finasteride, designated therein as Prosac. It is not contested that the paragraph bridging pages 60 and 61 and Figures 3 and 4 unambiguously teaches that Finasteride exists in two polymorphic modifications,

248 242
H6

namely forms I and II, of which the solid state differences are demonstrated by X-ray powder diffraction (XRPD) and differential scanning calorimetry (DSC) and of which the solubility in cyclohexane and in water are given, and that the lower temperature stable form I is converted to the higher temperature stable form II at the transition point whereas no conversion of form II to form I occurs upon cooling.

As it has never been contested that forms I and II of Finasteride disclosed in document (1) correspond with both presently claimed polymorphic forms, the question arises, whether such disclosure destroys the novelty of present Claims 1 and 2. Namely, according to the jurisprudence of the Boards of appeal of the EPO, as represented in decision T 206/83 (OJ EPO 1987, 5) a description of a product does not render the product "available to the public", and thus does not destroy the novelty of such a claim, if a skilled person is unable to make the product, using his common general knowledge and "without undue burden" (in other words, in the absence of an "enabling disclosure").

The only information that can be obtained from document (1) is how form II may be obtained from form I (see point 3.2.1 above). However, in the absence of any indication of how form I may be obtained, a skilled reader cannot get any information from document (1) on how either of the claimed forms may be prepared.

Since, thus, document (1) is not an enabling disclosure of how to prepare either claimed form of Finasteride,

249 243
247

Anexo 7

250 244
244

2 0 T H E D I T I O N

Remington: The Science and Practice of Pharmacy

ALFONSO R GENNARO

Chairman of the Editorial Board
and Editor

**BIBLIOTECA
CLARKE RAISBECK**

251 285
189

Editor: Daniel Limmer
Managing Editor: Matthew J. Hauber
Marketing Manager: Anne Smith

Lippincott Williams & Wilkins

351 West Camden Street
Baltimore, Maryland 21201-2436 USA

227 East Washington Square
Philadelphia, PA 19106

All rights reserved. This book is protected by copyright. No part of this book may be reproduced in any form or by any means, including photocopying, or utilized by any information storage and retrieval system without written permission from the copyright owner.

The publisher is not responsible (as a matter of product liability, negligence or otherwise) for any injury resulting from any material contained herein. This publication contains information relating to general principles of medical care which should not be construed as specific instructions for individual patients. Manufacturers' product information and package inserts should be reviewed for current information, including contraindications, dosages and precautions.

Printed in the United States of America

Entered according to Act of Congress, in the year 1885 by Joseph P Remington, in the Office of the Librarian of Congress, at Washington DC

Copyright 1889, 1894, 1905, 1907, 1917, by Joseph P Remington

Copyright 1926, 1936, by the Joseph P Remington Estate

Copyright 1948, 1951, by the Philadelphia College of Pharmacy and Science

Copyright 1956, 1960, 1965, 1970, 1975, 1980, 1985, 1990, 1995, by the Philadelphia College of Pharmacy and Science

Copyright 2000, by the University of the Sciences in Philadelphia

All Rights Reserved
Library of Congress Catalog Card Information is available
ISBN 0-683-306472

The publishers have made every effort to trace the copyright holders for borrowed material. If they have inadvertently overlooked any, they will be pleased to make necessary arrangements at the first opportunity.

The use of structural formulas from USAN and the USP Dictionary of Drug Names is by permission of The USP Convention. The Convention is not responsible for any inaccuracy contained herein.

Notice—This text is not intended to represent, nor shall it be interpreted to be, the equivalent of or a substitute for the official United States Pharmacopeia (USP) and/or the National Formulary (NF). In the event of any difference or discrepancy between the current official USP or NF standards of strength, quality, purity, packaging and labeling for drugs and representations of them herein, the context and effect of the official compendia shall prevail.

To purchase additional copies of this book call our customer service department at (800) 638-3030 or fax orders to (301) 824-7390. International customers should call (301) 714-2324.

02 03 04
2 3 4 5 6 7 8 9 10

Table 13-8. π Constants for Some Functional Groups^a

FUNCTION X	AROMATIC SYSTEM ^b	ALIPHATIC SYSTEM
H—	0	0
F—	0.13	-0.17
Cl—	0.76	0.39
Br—	0.94	0.60
I—	1.15	1.00
CH ₃ —	0.50	0.50
CH ₂ =C—		0.48
CH ₂ =CH—		0.70
C ₂ H ₅ —	1.00	1.00
CH ₂ =CCH ₃		1.00
CH ₂ =CHCH ₂ —		1.20
n-C ₃ H ₇ —	1.50	1.50
i-C ₃ H ₇ —	1.30	1.30
n-C ₄ H ₉ —	2.00	2.00
sec-C ₄ H ₉ —	1.80	1.80
t-C ₄ H ₉ —	1.68	1.68
cyclo-C ₃ H ₅ —		1.21
cyclo-C ₅ H ₉ —	2.14	2.14
cyclo-C ₆ H ₁₁ —	2.51	2.51
Adamantyl	3.30	
C ₆ H ₅ —	2.13	2.13
—(CH ₂) ₃ —	1.04	
—(CH ₂) ₄ —	1.39	
—CF ₃	1.07	
—CH ₂ OH	-1.03	-0.66
—CH ₂ COOH	-0.72	-0.76
—COOH	-0.32	-1.26
—COO—	-4.36	
—CONH ₂	-1.49	-1.71
—COOCH ₃	-0.01	-0.27
—COCH ₃	-0.55	-0.71
—CN	-0.57	-0.84
—OH	-0.67	-1.16
—OCH ₃	-0.02	-0.47
—OCH ₂ COOH	-0.86	
—OCOCH ₃	-0.64	-0.91
CH=NNHCONH ₂	-0.85	
CH=NNHCSNH ₂	-0.27	
—O- β -glucose	-2.84	
—NH ₂	-1.23	-1.19
—N(CH ₃) ₂	-0.18	-0.32
—NO	-0.12	
—NO ₂	-0.28	-0.82
—NHCOCH ₃	-0.97	
—NHCOC ₆ H ₅	0.72	
—N=NC ₆ H ₅	1.69	
—NHCONH ₂	-1.01	
—N(CH ₃) ₃ ⁺	-5.96	
—SCH ₃	0.62	
—SCF ₃	1.58	
—SO ₂ CH ₃	-1.26	
—SO ₂ CF ₃	0.93	
—SF ₅	1.50	
—SO ₂ NH ₂	-1.82	

^a Hansch and Anderson,¹⁶⁻¹⁸ Fujita et al.,²¹ Iwasa et al.²²^b From X-C₆H₅ or X-C₆H₄OCH₂COOH system. For different positions in the latter system slightly different values were reported in the original paper.²¹ In cases where a strong interaction between two functions can occur (eg, in phenol or aniline series), different values should be used.

Table 13-9 shows the common intermolecular forces by which various neurotransmitters may bind to their receptors. They all have a positively charged nitrogen atom (under physiological conditions) separated from a dipolar function by two carbon atoms. Refer to Chapter 28. For the quantitative structure-activity relationship analysis of stereoisomers, the different π values of the different substituents at the chiral center should be used as *independent variables*, because the substitu-

ent groups are binding to an asymmetric environment. Lien gives specific examples (see the bibliography).

X-RAY ANALYSES

In recent years the number of compounds of medicinal value that have been isolated from plant and animal sources and prepared by purely synthetic means has increased astronomically. In addition to the many compounds isolated, the more sophisticated isolation techniques now available have extended the capabilities of exploring biological molecules heretofore thought too complex to understand or investigate. The pharmaceutical chemist thus is faced with the task of identifying the chemical structure of a large number of complex materials in order to understand their biological functions.

For many of the compounds the chemist may rely on standard spectrometric methods (ie, IR, UV, NMR, and ORD), together with other chemical measurements, to elucidate molecular structure. Newer methods, especially mass spectrometry, have emerged as useful means of elucidating the structures of complex organic materials. In many instances these approaches have shortcomings, as they provide only fragmentary evidence about various portions of the molecule, which must be pieced together to get the picture of the whole compound. See also Chapter 34.

One of the most powerful of all techniques, when it is applicable, is that of X-ray crystallographic analysis. Using this method, the three-dimensional structure of a molecule can be determined without relying on any chemical information.

The maximum resolution that can be obtained through an ordinary light microscope under the most favorable conditions is about 2000 Å. This limitation is imposed primarily by the wavelength of the illumination. However, other forms of radiation capable of giving atomic resolution (1 Å or less) exist, namely electron beams, neutrons, and X-rays. Lenses have been constructed only for the first of these kinds of radiation, and at best they have a resolving power of about 6 Å. This resolution is insufficient to measure the distances between

Table 13-9. The Common Functional Groups Present in Different Neurotransmitters

NEUROTRANSMITTER	DIPOLE AND/OR H-BONDING	VAN DER WAALS AND/OR HYDROPHOBIC	IONIC
Acetylcholine (Ach)	CH ₃ —C(=O)—O—CH ₂ —CH ₂ —		⁺ N(CH ₃) ₃
Epinephrine	HO—C ₆ H ₃ (OH)—CH(OH)—CH ₂ —		⁺ NH ₂ CH ₃
Dopamine	HO—C ₆ H ₃ (OH)—CH ₂ —CH ₂ —		⁺ NH ₃
Serotonin	HO—C ₆ H ₄ —CH ₂ —CH ₂ —		⁺ NH ₃
Histamine	N ⁺ —CH=CH—CH ₂ —CH ₂ —		⁺ NH ₃
γ -Aminobutyric acid (GABA)	O=C—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —		⁺ NH ₃

atoms. It is possible, however, to study the details of molecules without lenses, by means of diffraction experiments. Of the three types of radiation, X-rays have proved to be the most useful and fruitful for studying molecular structure.

Crystalline State

Atoms and molecules tend to organize themselves into their most favorable thermodynamic state, which under certain conditions results in their appearance as crystals. This form is characterized by a highly ordered arrangement of the molecules, associated with which is a three-dimensional periodicity. The repeating three-dimensional patterns, ideally depicted as *lattices*, are essential for X-ray structural analysis.

X-ray Diffraction

In 1912 von Laue and two of his students, Friedrich and Knipping, carried out an experiment with X-rays that opened the door to crystallographic structural analysis. They allowed a beam of nonhomogeneous X-rays to pass through a crystal of copper sulfate pentahydrate; they recorded, by means of photographic plates, the diffracted X-ray beam. A diagram of the experiment is shown in Figure 13-4.

The results showed that X-rays, which had been discovered by Roentgen less than two decades earlier, had wave characteristics (wavelength: approximately 1 Å). As a crystal is composed of a regular array of atoms with interatomic separations of the angstrom (Å) range, they were able to show that the diffraction pattern obtained on the plates was due to the crystal acting as a three-dimensional diffraction grating towards the X-rays.

This discovery led Bragg to make use of X-rays for the study of the internal structures of crystals. He considered that X-rays are reflected from planes of atoms within the crystal lattice. The reflections from a particular family of planes will occur only at a particular angle of incidence and reflection. The essential condition for reflection is diagrammed in Figure 13-5. In this figure the *crests* of the two incident waves will stay in phase if the thickened portion of the path (as shown in the diagram) of one wave is an integral multiple (n) of the wavelength (λ). The condition for reflection is given by the well-known Bragg equation:

$$\frac{\lambda}{2} = d_{nh,nk,nl} \sin \theta$$

The equation is satisfied only when $n = 1, 2, 3, \dots$. If n is not a whole number, there will be destructive interference between the diffracted waves.

In any crystal there are an infinite number of families of planes that can be constructed. These planes usually are de-

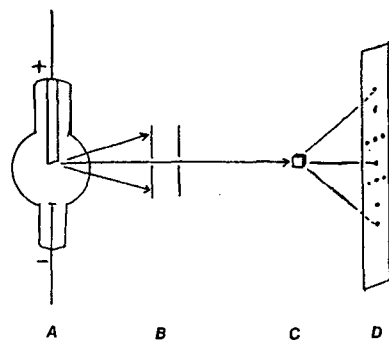


Figure 13-4. Diagram of Laue experiment: (A) x-ray tube, (B) lead slits, (C) crystal, (D) photographic plate.

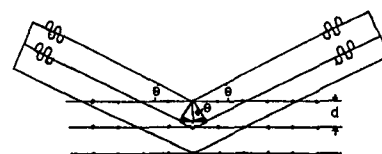


Figure 13-5. Bragg condition for reflection.

noted by their Miller indices (hkl), as shown in Figure 13-6. These indices dictate the spacing between the planes (d_{hkl}) for a particular crystal. Because the highest value of θ that is theoretically possible to measure is 90° (reflected beam comes back along the incident beam's path), the number of planes (highest order) that one is capable of orienting in a diffracting position is limited by the wavelength of the radiation.

The planes that are accessible for a particular wavelength (X-ray) can be brought into a diffracting position by the proper orientation of the crystal relative to the collimated beam. In turn, many sets of planes can be recorded on a photographic plate by the movement of the crystal, when each of the planes will come into its diffracting position. In diffraction photographs, in which the crystal has been oscillated about an axis relative to the incident radiation, the various spots on the film arise from reflections from different planes; each spot can be indexed, according to the Miller indices of the respective plane, by its location on the film. The spacing between the various spots enables one to derive the distances and angles between the primitive translations—that is, the unit-cell dimensions.

In most cases little information can be gleaned from a knowledge of the unit-cell dimensions alone. To learn about the crystal and molecular structure, it is necessary to consider the intensities of the Bragg reflections.

Application of X-ray Diffraction

MOLECULAR WEIGHT—The measurement of the unit-cell parameters provides a means of accurately determining molecular weights of compounds. The density of a crystal can be obtained by means of flotation in mixtures of suitable liquids, the density of which may be altered by dilution until it matches that of the crystal.

The density (g/cm^3) is proportional to the molecular weight of the material in the unit cell.

The relationship is

$$\text{Mol wt} = \frac{\text{Density} \times V_{\text{cell}} \times N_a}{Z}$$

where N_a is Avogadro's number (6.023×10^{23}) and Z is the number of molecules in the unit cell. The unit-cell volume (V_{cell}) can be measured to a very high degree of accuracy. The number of molecules in the unit cell (Z) must be a whole number, with values of 1, 2, 4, and 8 being the most common among organic materials. When there is a high degree of solvation, it is necessary to approximate the amount of liquid bound by another means.

IDENTIFICATION OF MATERIALS—Every compound that is crystalline will give a characteristic X-ray diffraction pattern. These patterns can be very useful for identification

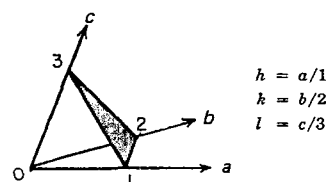


Figure 13-6. Crystal axes intercepted by a crystal plane.

254-248
52

purposes, and also for quantitative analysis of solid mixtures (see Chapter 34). They also have been used to a great extent by the pharmaceutical industry for the identification and classification of polymorphic and solvated forms of drugs. The *powder method*, in which the specimen is ground to a fine powder containing minute crystals oriented in every possible direction and a large number with their Bragg planes in correct orientation for reflection, is a valuable technique when quick comparisons of different forms are to be made and also when quantitative work is done. An example of such a comparison between the hydrated and anhydrous form of theophylline is shown in Figure 13-7.

Extraction of quantitative information from diffraction patterns permits measurements of the physical and chemical stability of solid dosage forms. The kinetics of phase transformations are obtained easily by following the disappearance and/or appearance of various diffraction maxima corresponding to certain solid states as a function of time. One easily can visualize how this can be accomplished for theophylline hydrate by looking at the patterns in Figure 13-7.

STRUCTURE DETERMINATION—The body of substances of medicinal value whose structures were elucidated primarily by X-ray diffraction techniques is quite large. They range in molecular size from penicillin to vitamin B₁₂, and on up to the globular proteins. The structural determinations, in most instances, have played a major role in uncovering the secrets associated with the biological functions of the various molecules. A photograph of the ribonuclease molecule as determined by the X-ray studies of Kartha, Bello, and Harker is shown in Figure 13-8. This enzyme catalyzes the hydrolysis of phosphodiester bonds in RNA chains.

There also are large numbers of macromolecules of biological importance that do not form three-dimensional crystals in the usual sense, but will form fibers. The bundles of molecules in the fiber are aligned with respect to one another in a somewhat crystalline manner. These materials give X-ray diffrac-

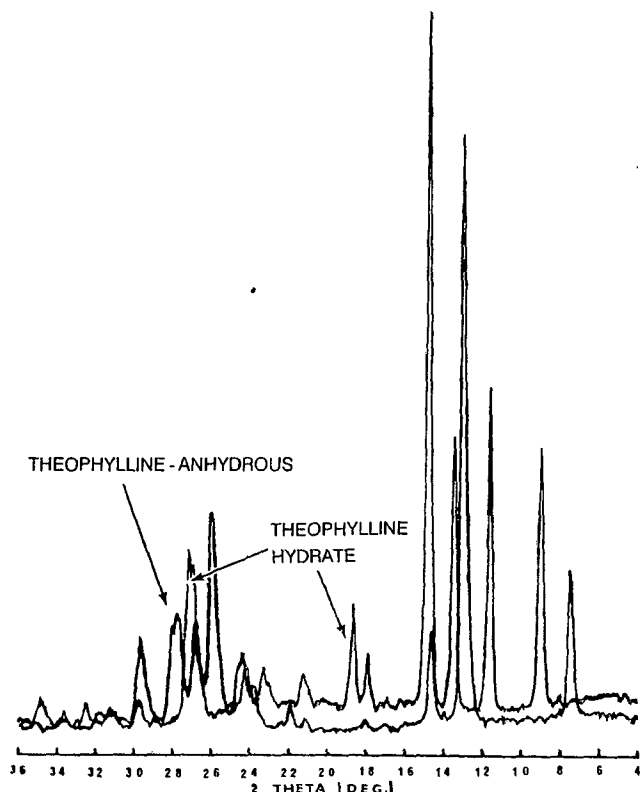


Figure 13-7. A tracing of the powder-diffraction patterns of theophylline monohydrate and an anhydrous form.



Figure 13-8. Model of bovine ribonuclease derived from X-ray data. The snakelike tube marks the backbone of the protein. (Courtesy Dr G Kartha.)

tion patterns which have proved very useful in deriving molecular information. By fitting models to the X-ray pattern, many valuable biological polymers have had their secrets exposed. The two best examples are the α -helices of keratin and the double helix of deoxyribonucleic acid.

In recent years X-ray studies have been coupled with computer graphic and quantitative structure-activity relationship (QSAR) approaches in computer-assisted drug design (CADD) (see Chapter 28 for a more detailed discussion).

INTRAMOLECULAR BONDING AND CONFIGURATIONS—The precise determination of a crystal structure enables the bond lengths and angles between the various atoms to be determined accurately. This information is extremely valuable in the further understanding of how various chemical substituents influence the valence states and configurations of a molecule. With such knowledge, structure-activity relationships, which are of fundamental interest to the medicinal chemist, have much more depth. The observed bond orders also serve as experimental criteria by which theoretical models can be judged. It also is possible to compare quantum mechanical calculations relating drug interaction with actual observation.

Intramolecular steric effects, which tend to distort molecules, are unraveled easily by the scrutiny of their structures. It is possible to distinguish between repulsive and attractive effects of substituents. The torsional angles about various bonds can be calculated from the atomic positions and are extremely helpful in correlating NMR data to structure.

In recent years the combination of X-ray and neutron-diffraction studies has enabled information on the bonding and nonbonding electrons within a molecule to be delineated clearly. Neutron-diffraction experiments enable atomic nuclei in a crystal to be positioned accurately; on the other hand, X-rays locate the electron clouds. Both types of data can be combined to calculate three-dimensional electron density maps with the inner-core electrons around each atom subtracted; this makes the unshared pairs and bonding electrons clearly visible. The atomic positions derived from neutron data are used for phases in calculating electron density maps with the X-ray data.

Refer to Chapter 34 for additional information on the physical methods discussed in this chapter.

STATES OF MATTER

The aim of this section is to discuss both generalities and specifics, most of which are not related explicitly to dosage

crowave, NMR). The length of discussion of each topic is based on the extent of the applicability of the method in pharmaceutical analysis.

X-RAY METHODS

The shortest wavelength section of EM radiation wherein the energy change of the involved atoms is reversible lies between 0.1 to 1.0 nm and is known as the X-ray region. When a sample is irradiated with photons in this region, electrons in the inner shell of the atoms will be displaced. As electrons return to their normal states in the atoms, X-rays will be emitted with frequencies that depend only on the kind of atom, not on the state of the chemical binding. This X-ray emission line (including fluorescence), therefore, could only be used for the quantitative estimation and qualitative identification of elements present in the sample. A second type of emission of X-radiation, a continuous spectrum, results from the transfer of the kinetic energy of the impinging electrons to the atoms of the target. Because not all electrons lose all their energy and some are less decelerated, a distribution of energy or a spectrum occurs. It should be noted that the characteristic sharp lines of the X-ray emission are superimposed on the continuous distribution. The generation of the X-ray spectrum is caused by the expulsion of an electron from one of the lower quantum levels of the atom.

This vacancy is filled by an electron from one of the upper shells, which results in the emission of a photon possessing energy identical to that which was lost by the original electron; that is, $\Delta E = E_1 - E_2$, where E_1 and E_2 are the initial and final energy of the electron, respectively. If the vacancy produced in the *K* shell is filled with an electron from the *L* shell, the radiation is called $K\alpha$; if it is filled with an electron from the *M* shell, $K\beta$. Figure 34-3¹ shows the production of X-rays, Figure 34-4² is a diagram of an X-ray spectrometer and Figure 34-5 depicts the peaks for molybdenum.

The frequency of the emitted radiation is given by

$$\nu = Z^2 \frac{2\pi^2 me^4}{h^3} \left(\frac{1}{N_1^2} - \frac{1}{N_2^2} \right) \quad (1)$$

where Z is the atomic number of the atom, m and e are the mass and charge of the electron, h is Planck's constant, and N_1 and N_2 are 1 and 2 for *K* and *L* shell, respectively.

An X-ray tube consists of an evacuated tube containing a heated cathode and an anode (target). The emitted electrons are accelerated to the target by imposing a high voltage across the electrodes. Usual X-ray methods for obtaining a characteristic spectrum of a substance are made by using the sample as an anode or affixing the specimen on the target anode.

The detector is most often the energy dispersive spectrometer (EDS) with a liquid nitrogen cooled Si(Li) detector at its heart. Two X-ray methods are described: powder diffraction and emission spectrometry (including fluorescence).

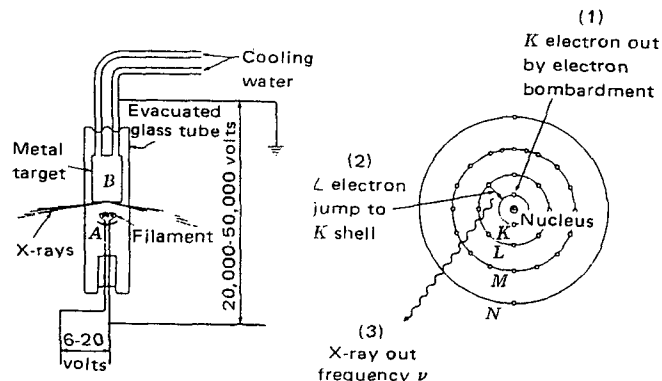


Figure 34-3. The production of X-rays.¹

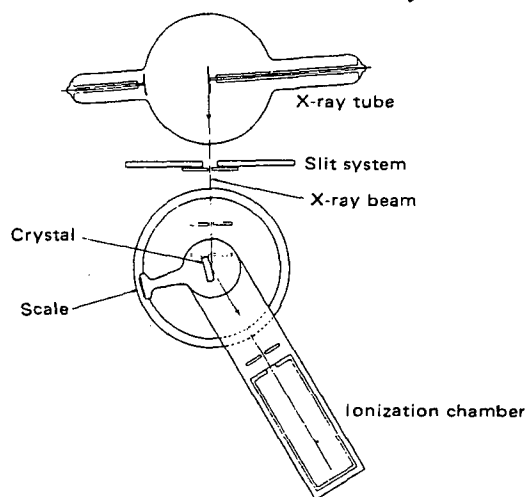


Figure 34-4. Bragg X-ray spectrometer.²

X-RAY DIFFRACTION

In 1912 Max von Laue pointed out that if the wavelength of EM radiation became as small as the distance between atoms in the crystals, a diffraction pattern should result. Later it was found that the X-ray region has the right wavelength and a definite diffraction pattern was obtained for CuSO_4 crystals. In essence, the crystal diffracts X-rays similar to a diffraction grating, whose plane diffracts ordinary light. The three-dimensional crystal functions like a series of plane gratings stacked one above the other. The wavelength of the X-rays, λ , is related to the angle of incidence, θ , and the interatomic distance, d , by Bragg's equation;

$$n\lambda = 2d \sin \theta \quad (2)$$

where n is the order of the diffraction, 1, 2, 3, and so on.

For a single crystal the diffracted X-rays consist of a few lines; with powder, due to a random distribution of crystals, the diffraction pattern consists of a series of concentric cones with a common apex on the sample. The atoms in a crystal possess the power of diffracting the X-ray beam. Each substance scatters the beam in a particular diffracting pattern, producing a fingerprint for each atomic crystal or molecule (Fig 34-6).²

If an unknown powder sample is to be identified, its diffraction pattern may be compared with those of known substances or its d values calculated from the diffraction diagram and compared with the d values of known compounds.

If the diffraction pattern of a single crystal is to be determined, the crystal is mounted on a thin glass capillary and the capillary is fastened to a brass pin. Metal samples are machined into an appropriate shape whereas plastics are pre-

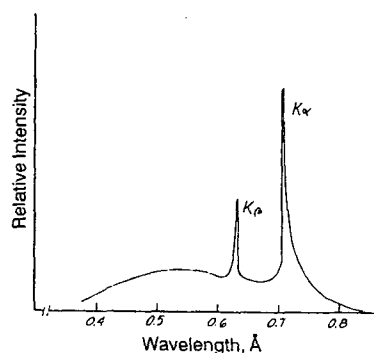


Figure 34-5. The X-ray emission spectrum of molybdenum.

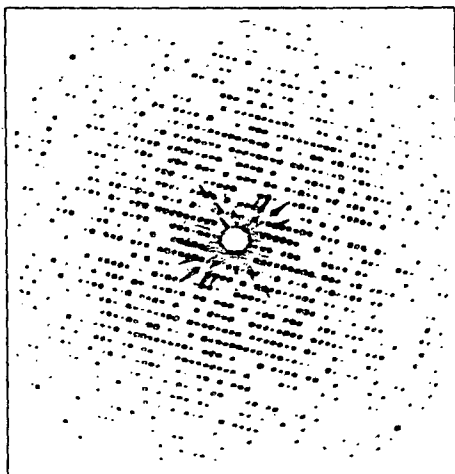


Figure 34-6. X-ray diffraction pattern from a crystal of sperm whale myoglobin, using a Buerger precession camera.²

pared in a desirable shape by extrusion. A substance in powder form can be ground finely and transformed into a small rod using collodion as a binder or held in a specific device with an open cup. Single crystal X-ray diffraction is one of the most frequently used techniques for the study of molecular structure and configurations in the crystal.

Powder X-ray diffraction analysis is employed for characterization of crystalline structure. It has been used to determine the existence of polymorphic forms of many substances, such as carbon in graphite or in diamond and drugs. The method also is used to distinguish between various oxides such as FeO and Fe₂O₃ and to aid in the identification of levopropoxyphene napsylate, flurandrenolide, and so on. The X-ray diffraction method is applied also in polymer chemistry to determine the degree of orientation of the fibers.

New pulsed X-ray sources have short beam durations with high intensity outputs that are appropriate for flash X-ray radiographs of rapid events. They also have some diffraction applications. Other techniques such as diffraction topography, double-crystal diffractometry, interferometry, strain measurements, and texture analysis are very important techniques today for the study of crystal perfection, structure defect, grain structure, and orientation. The analysis of diffraction data ranges from the use of simple calculations to very involved computations using minicomputers. Due to its complexity, there are separate computation packages available for single-crystal structure analysis and for powder diffraction analysis.

X-RAY EMISSION SPECTROMETRY

X-ray spectrometric analysis gives qualitative and quantitative data about the elements in a sample. The intensity of the X-rays emitted by a given element used as the target depends on the wavelength. There is a broad continuous emission (white x-radiation) and superimposed upon this are sharp line emissions characteristic of the target material. The study of these characteristic X-ray spectra provides a considerable insight into the atomic structure of the sample.

X-RAY FLUORESCENCE

As a K electron is expelled, either by bombardment with high-energy electrons or by absorption of X-ray, it is replaced by an L or M electron. Emission of energy of a wavelength longer

than the excited wavelength is known as fluorescence radiation. In X-ray fluorescence, the sample is a secondary target and is irradiated by a beam produced by bombarding a primary target with high-energy electrons. The sample is rotated to ensure uniformity of exposure. The emitted fluorescence lines, which are characteristic of a given substance, are collimated and directed onto the surface of the analyzing crystal. The analyzing crystal consists of a flat, single crystal plate. The reflected radiation is directed through an exit slit to the detector, where the X-ray energy is transformed into electrical impulses. X-ray fluorescence is applicable to the quantitative determination of elements, especially those for which no other reliable "wet" analytical methods exist, such as niobium and the rare earths. The method also is complementary to emission spectrometry.

Electron Probe Microanalysis (EPMA)

Traditional X-ray emission has not proven to be very useful for microanalysis. The current availability of low-cost microcomputers however, has led to the emergence of a new class of techniques that have X-ray spectrometry as their dominant partner and are very useful for the qualitative and quantitative determination of an extremely small number of atoms of a specific contaminant in complex matrices, (sensitivity $\approx 10^{-7}\%$ of the sample). These techniques are known collectively as electron probe microanalysis (EPMA) or analytical electron microscopy (AEM) and currently are experiencing widespread growth in surface analysis, as they only scan the first few angstroms in thickness of the sample surface.

EPMA, in general, is concerned with the measurement of core-electron binding energies. When a molecule is bombarded with high-energy electron beams, some electrons are bounced off elastically when they approach the sample and these have little analytical information to offer. Others are absorbed by the sample and exhibit what is known as inelastic bouncing; this latter phenomenon is the basis of the information about the structure of the sample surface that EPMA techniques offer. Two types of X-ray high-vacuum spectrometers could be employed. The first and the most common is the energy dispersive spectrometer (EDS) and the second is the wavelength dispersive spectrometer (WDS).

Auger Electron Spectrometry (AES)

Auger electron spectrometry (AES) differs from other EPMA methods in the depth of analysis used, which depends on the atomic number of the sample. Whereas traditional X-ray emission penetrates between 100 and 400 nm deep, AES penetration extends only about 2 nm, a very shallow depth; therefore, it is effective for the elemental analysis of the surface of a film and layers of metallurgical samples. It is not suitable for a glass or polymer however, as it destroys these materials. AES uses a sample size of only 0.2 μL or small area of 10 nm and can detect all elements except hydrogen.

X-Ray Photoelectron Spectroscopy or Electron Spectroscopy Chemical Analysis (ESCA)

When a molecule or atom is bombarded with an X-ray of sufficient energy, all electrons whose binding energies are less than the energy of the exciting X-ray are ejected. The kinetic energies of these photoelectrons are then measured by an electron analyzer. The advantage of electron spectroscopy chemical analysis (ESCA) is that it is the most sensitive technique to determine the chemical shifts observed in the core-electron

257 251
57

Anexo 8

44

258 - 252

283

Bogotá D.C.,

Señores
HONORABLES MAGISTRADOS
Consejo de Estado
Sala de lo Contencioso Administrativo
Sección Primera
Doctor Camilo Arciniegas Andrade

E. S. D.

Referencia Acción de nulidad consagrada en el artículo 75 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, contra la resolución n° 20167 de 24 de agosto de 2002, proferida por el Superintendente de Industria y Comercio.

Expediente No. 8254

Actor Procaps S.A. y Gynopharm S.A..

RAMON FRANCISCO CARDENAS RAMIREZ, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía n° 19214395 de Bogotá, de profesión abogado, con tarjeta profesional n°. **25.742** expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, como Profesional Especializado 3010-16 de la Oficina Asesora Jurídica de la Superintendencia de Industria y Comercio, respetuosamente manifiesto a los Honorables Magistrados que en mi calidad de apoderado de la **NACION-SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO** y conforme al poder debidamente conferido que se anexa, procedo a dar cumplimiento con el requisito establecido en el Código Contencioso Administrativo para contestar la demanda de la referencia y manifiesto lo siguiente:

A LAS PRETENSIONES

Respetuosamente solicito a los Honorables Magistrados no tener en cuenta las pretensiones y condenas solicitadas por el demandante en contra de **LA NACION- SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO** por cuanto carecen de apoyo jurídico y por consiguiente, de sustento de derecho para que prosperen.

A LOS HECHOS RELACIONADOS POR LA PARTE DEMANDANTE

AL HECHO 1: Es cierto.

AL HECHO 2: Es cierto.

AL HECHO 3: Es cierto. ✕

AL HECHO 4: Es cierto. ✕

AL HECHO 5: Es cierto que el 2 de junio de 1995 la sociedad ELI LILLY presentó ante esta Entidad una solicitud de patente. No obstante se debe tener en cuenta que, el título enunciado por el demandante no corresponde al inicialmente presentado por el titular de la patente.

AL HECHO 6: Es cierto. ✕

259 253
SA

244

AL HECHO 7: Es cierto.

AL HECHO 8: Es cierto.

AL HECHO 9: No es un hecho.

AL HECHO 10: No es un hecho.

RAZONES DE LA DEFENSA

1. Patentabilidad de polimorfos de moléculas conocidas

De manera general, la materia se clasifica en tres estados: uno de éstos es el estado sólido, donde las sustancias son rígidas y tienen forma definida. En algunos sólidos denominados cristalinos, las partículas individuales que los conforman ocupan posiciones definidas en la estructura, las fuerzas de interacción entre las partículas individuales determinan la dureza y la resistencia del cristal así conformado.

Al parecer, la gran mayoría de los materiales orgánicos existen en varias formas cristalinas (polimórficas), principalmente en las sustancias de interés farmacéutico¹, por ejemplo, se forman dos polimorfos diferentes de aspirina según la solución desde la que se cristalice, sea alcohol al 95% o n-hexano.

Durante el proceso de cristalización, moléculas desorganizadas (en una solución, un sólido fundido o un gas) se posicionan regularmente en el sólido, esta organización regular es responsable de muchas propiedades únicas de los cristales, como la difracción de rayos X y el punto de fusión, entre otras. Las condiciones de cristalización afectan directamente la manera de organización de dichas partículas, por ejemplo: el mismo solvente, la saturación de la solución, temperatura y agitación o la presencia de cosolutos.

Ya hacia 1975, investigaciones de cristales dieron a conocer la configuración absoluta de diferentes compuestos que exhiben polimorfismo; no es poco común que un mismo compuesto cristalice en muchas diferentes formas, en general todo experto en la materia sabe que el número de formas caracterizadas depende directamente de la eficiencia con que se las busque²; de hecho, entre más diligente sea estudiado un sistema, mayor es el número de polimorfos encontrados.^{3,4}

Los sólidos amorfos no tienen forma cristalina y no pueden ser identificados por sus hábitos; de manera general, los polimorfos se obtienen por cristalización rápida o liofilización. Aunque los sólidos amorfos poseen propiedades farmacéuticas deseables, generalmente no son comercializados debido a su inestabilidad, puesto que tienden siempre a cristalizar en formas más estables, adicionalmente las configuraciones amorfas son químicamente más reactivas que sus contrapartes cristalinas⁵. Es por lo anterior, que existe una clara motivación en las ciencias farmacéuticas para buscar nuevas formas cristalinas, que ostenten las características necesarias para mejorar los productos farmacológicos existentes. Además, de ninguna manera puede olvidarse que en muchas ocasiones, de los estudios realizados acerca de la ocurrencia de polimorfismo en los materiales que se utilizan en la formulación de medicamentos, muchas de las características finales (como por ejemplo: sus propiedades físicas y químicas, la estabilidad termodinámica, factores de

¹ Byrn Stephen R. "Solid-state chemistry of drugs". Academic Press, 1982

² Farmacia Remington, Ed. 19, Pg 245

³ "Polymorphism in pharmaceutical solids", Edited by Brittain Harry G, Discovery Laboratories, Inc, Mildfors New Jersey, 1999

⁴ Swarbrick James, Boylan James. "Encyclopedia of pharmaceutical technology. - Thermal analysis of drugs and drug products to unit processes in pharmacy: fundamentals".

⁵ Leon Ahargel/Andrew Yu, "Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics". Prentice Hall - 4th ed.

260 254
\$
249

interconversión, factores farmacotécnicos), que resultan esenciales para asegurar que una preparación medicamentosa tenga un comportamiento reproducible y seguro.^{6,7}

Por otra parte, existe también el fenómeno de solvatación, que ocurre por atrapamiento de moléculas de solvente dentro de la estructura del cristal, hecho que puede ocurrir en cantidades estequiométricas o no y que de manera general, se denomina Pseudopolimorfismo. Las técnicas usadas para obtener solvatos, son generalmente similares a los métodos que involucran solventes en la obtención de polimorfos, por ejemplo: cristalización de un solvente o mezclas de solventes o por difusión de vapor. Como modelo de lo anterior, se ha observado que el acetato de cortisona y el acetato de dexametasona pueden cristalizarse como mínimo en 10 solvatos diferentes; la diritromicina cristaliza en dos polimorfos y al menos en 9 formas solvatadas estequiométricas.

Recapitulando se tiene que, los polimorfos corresponden a diferentes formas cristalinas del mismo compuesto, se detectan principalmente por difracción de rayos X y presentan diferentes propiedades físicas y químicas (p. Ej. Puntos de fusión, velocidades de disolución y biodisponibilidad). Adicionalmente, pueden ser interconvertidos entre sus diferentes formas por transformaciones de fase (inducidos por calor o estrés mecánico) o procesos mediados por solventes, lo que da gran flexibilidad a los profesionales de la materia para elegir la forma que más se adecue a sus necesidades. Por lo tanto, conociendo todo lo anterior, se deriva la verdadera dificultad relacionada con el polimorfismo, que consiste en asegurar un método de preparación reproducible de un polimorfo específico y el prevenir su transformación espontánea a una forma indeseable, puesto que variaciones mínimas en las condiciones de preparación pueden conducir a la obtención de una forma que no es la más estable o a una que no es la necesaria o deseada.

Aunque existen varios métodos computacionales que generan un grupo de estructuras cristalinas factibles, dentro de las cuales muy probablemente se encuentra la(s) estructura(s) observada(s) experimentalmente, verdaderamente no es posible el predecir teóricamente y de manera certera la estructura de una molécula dada.

En tanto que, los polimorfos difieren entre sí muy poco en su energía libre, es frecuente que puedan existir bajo las mismas condiciones termodinámicas, por lo que no es necesario que una estructura experimental (predicha por algún sistema computarizado, por lo tanto altamente probable) sea realmente la más estable bajo las condiciones respectivas. Esto se da principalmente por el gran número de funciones energéticas mínimas locales de un cristal molecular con respecto a sus parámetros estructurales globales. Sin embargo, ya ha sido resuelto el problema de hallar el mínimo global de la estructura, con lo que se avanzó considerablemente en la predicción de cristales. Como quiera, estos métodos computacionales hasta ahora están empezando a tener en cuenta la influencia cinética y termodinámica en la formación de cristales, factores básicos para poder realizar una simulación realista del proceso de cristalización. Ahora bien, en el trabajo real (práctico de laboratorio), todos estos métodos predictivos se basan en el arduo trabajo del establecimiento de condiciones empíricas que conlleven a la conformación molecular cristalina, por lo que se concluye que tales propuestas empíricas resultan de gran valor en la obtención física de los materiales deseados, cristales específicos con propiedades mejoradas de sustancias conocidas y como aporte en el desarrollo de los métodos computacionales.

La estructura cristalina adoptada por un compuesto ejerce un profundo efecto sobre sus propiedades físicas⁸; en el campo farmacéutico, la consecuencia más importante del polimorfismo es la biodisponibilidad de las diferentes formas, particularmente aquellos que son poco solubles. Es bien

⁶ Caira Mino R. "Crystalline Polymorphism of organic compounds". Top. Curr. Chem. Vol. 198, 1998.

⁷ Haleblan John K. "Characterization of habits and crystalline modification of solids and their pharmaceutical applications". Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 64, No. 8, 1975.

⁸ La capacidad calorífica, la conductividad térmica, el volumen, la densidad, la viscosidad, la tensión superficial, la difusión, la dureza cristalina, la forma, el color el índice de refracción, la conductividad eléctrica, la características de fusión y de sublimación, el calor latente de fusión, el calor de disolución, la solubilidad, la velocidad de disolución, la entalpía de transición polimórfica, los diagramas de fase, la estabilidad, la higroscopicidad, las velocidades de reacción y la biodisponibilidad, entre otras.

26T 255
59

26

conocido que la velocidad de absorción depende de la velocidad de disolución, el polimorfo más estable tiene por lo general menor solubilidad, por lo tanto, la menor velocidad de disolución. Afortunadamente, la diferencia en la biodisponibilidad de las diversas formas polimórficas de un fármaco, muchas veces no es significativa. En consecuencia se ha establecido que, cuando las diferencias de energía libre entre los polimorfos son menores de un cierto valor, no se detectan variaciones considerables en su comportamiento biofarmacéutico. Por ejemplo: el $\Delta G_{A \rightarrow B}$ del palmitato de cloramfenicol es $-3.24 \text{ KJ mol}^{-1}$ y su ΔH de transición es $-27.32 \text{ KJ mol}^{-1}$, en tanto que para el ácido mefenámico el $\Delta G_{A \rightarrow B}$ es $-1.05 \text{ KJ mol}^{-1}$ y la ΔH de transición es $-4.18 \text{ KJ mol}^{-1}$, lo que explica por qué se observan diferencias en la actividad biológica de los polimorfos del palmitato de cloramfenicol, mientras que no se detectó diferencia alguna (in vivo) entre los polimorfos de ácido mefenámico. Sin embargo, tal es la importancia de algunas formas polimórficas de varios fármacos, que dichas modificaciones cristalinas deben ser estrictamente controladas, de acuerdo con los requerimientos y ensayos de las farmacopeas.

La investigación de polimorfismo comienza de manera general normalmente con ensayos que indiquen la ocurrencia de más de una forma cristalina⁹. Una vez se ha establecido la existencia de múltiples formas, se exploran métodos prácticos de preparación¹⁰. Frecuentemente, es efectiva la recristalización del compuesto desde varios solventes o mezclas de éstos¹¹, variando el rango de polaridad, para producir muchas de las diferentes formas en cantidad suficiente como para su caracterización mediante métodos analíticos. En estos procedimientos debe prestarse cuidadosa atención a detalles como por ejemplo: la pureza del solvente, agitación, supersaturación, temperatura, entre otros.

La cristalización de un polimorfo específico, empieza por la formación de un núcleo que será el que determina la forma del subsecuente crecimiento cristalino. Teóricamente, en una solución supersaturada, se encuentran los núcleos de todos los posibles polimorfos de la sustancia, entonces la cristalización se dará por procesos competitivos; de acuerdo a lo anterior, en condiciones de supersaturación. La primera forma en cristalizar es la termodinámicamente menos estable (la más soluble), la cual subsecuentemente se disuelve y se transforma en una más estable, el ciclo continúa hasta que solamente el polimorfo termodinámicamente más estable (menos soluble) permanezca. La

⁹ Para estudiar los fenómenos de polimorfismo y solvatación de un material, es necesario conocer el método por medio del cual es posible obtener sus diferentes modificaciones cristalinas. Aunque existe una amplia variedad de métodos, el criterio más importante a tener en cuenta en la selección del que se va a emplear, es su reproducibilidad. Algunas de las técnicas más usuales para obtener los polimorfos de un material son: sublimación, cristalización a partir de un solvente simple, difusión de vapor, tratamiento térmico, cristalización a partir de un fundido, desolvatación térmica de solvatos cristalinos.

¹⁰ En el sector farmacéutico, la tarea inicial del preformulador consiste en determinar si la sustancia química evaluada existe en más de una forma cristalina, a continuación se ilustran algunos de los procedimientos generales que se utilizan para inducir la cristalización de diferentes formas:

a. Fundir una pequeña cantidad del compuesto en un portaobjetos y observar la solidificación entre polares cruzados. Si después de la congelación espontánea se produce una transformación espontánea o inducida por la siembra o el raspado, es probable que existan mínimo dos formas polimórficas del compuesto. Es esencial prevenir la nucleación de la forma estable induciendo un superenfriamiento, este puede inducirse mediante el uso de una muestra pequeña, manteniendo el fundido durante 30 segundos a aproximadamente 10°C por arriba del punto de fusión; separar en forma cuidadosa el compuesto evitando el shock físico antes de observarlo y enfriarlo con rapidez.

b. Calentar una muestra del compuesto sobre una placa caliente y observar si durante el calentamiento se produce una transformación sólido-sólido.

c. Sublimar una pequeña cantidad del compuesto e intentar inducir la transformación entre el sublimado y la muestra original, mezclando ambos compuestos en una gota de solución saturada de uno de ellos. Si ambos son polimorfos, el más estable de los dos será insoluble y crecerá a expensas de la forma metaestable más soluble. Este proceso continuará hasta que la forma metaestable sea transformada completamente en la forma estable. Si las muestras no son polimorfos, una de ellas puede disolverse pero la otra no aumentará. Si ambas formas son idénticas, no se observará ninguna modificación.

d. Mantener el exceso de compuesto en una pequeña cantidad de solvente cerca de su punto de fusión, aislar el sólido suspendido. Es importante adoptar precauciones a fin de mantener la temperatura durante este paso. Evaluar el material aislado contra una muestra original, utilizando el procedimiento descrito en c.

e. Recristalizar el compuesto de la solución mediante enfriamiento rápido y observar una fracción del material precipitado suspendido en una gota del licor madre. La gota ulteriormente puede ser sembrada con el compuesto original para evaluar la transformación de fase de la solución. Si el precipitado es un polimorfo diferente debe observarse una transformación de fase en la solución.

¹¹ Makoto Otsuka, Yoshihisa Matsuda, "Polymorphism: Pharmaceutical Aspects"

262 256
60

247

implicación práctica de lo anterior es la posibilidad teórica de aislar todos los diferentes polimorfos de un compuesto dado, a diferentes niveles de saturación de una solución, claro está, teniendo el control sobre el proceso de cristalización.

Siendo que la supersaturación es un factor definitivo en la cristalización polimórfica, igualmente el solvente puede jugar un factor determinante, que no es de naturaleza termodinámica sino cinética.

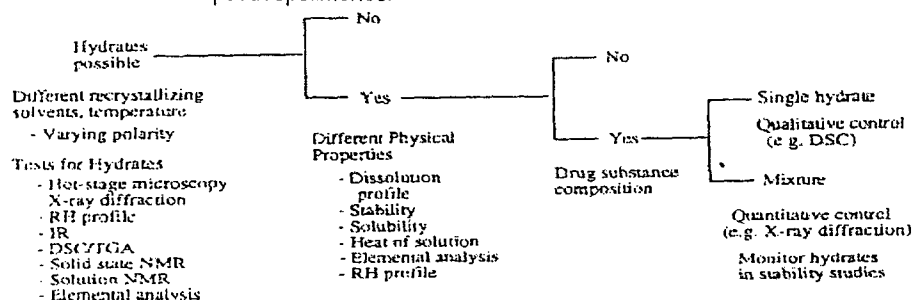
Así entonces, la cristalización puede cambiar radicalmente al variar el solvente, esto es, principalmente al ocurrir un cambio en la polaridad, lo que se da por mecanismos bien entendidos como, por ejemplo, la adsorción selectiva de diferentes moléculas de solvente en las caras específicas de cada polimorfo particular. Así, una adsorción específica puede resultar en la inhibición de la nucleación de cierto polimorfo o en el retardo de su crecimiento, permitiendo a otras formas menos favorecidas termodinámicamente el cristalizarse.

Aunque está bien definido el estudio sistemático de los factores involucrados en la transformación polimórfica, extrapolables a muchas situaciones, puede decirse que los métodos de preparación de polimorfos no pueden ser descritos de manera general, puesto que pueden estar completamente dirigidos únicamente a la obtención de una forma definida de un compuesto particular. Adicionalmente, no puede dejarse de ninguna manera de lado el importante papel de la serindipia, por ejemplo, en casos documentados donde se intentaba infructuosamente provocar la reacción de dos componentes, resultando en cambio en la precipitación de un polimorfo, o cuando la preparación de una solución de metrotexato-timidina con la finalidad de obtener un co-cristal, conllevó en cambio a la producción de cristales tetragonales de metotrexato, cuya obtención había fallado en el pasado.

Teóricamente los mismos principios se extienden hasta las formas pseudopolimórficas, como los hidratos y/o los solvatos. Así mismo, es enfática la necesidad de reconocer y caracterizar los posibles pseudopolimorfos de una sustancia, con el principal fin de mantener una estructura estable que evite problemas de transformación a otras fases naturales, por lo que es usual, por ejemplo en el desarrollo de formas farmacéuticas, el investigar si un sólido formará solvatos (hidratos) y determinar las condiciones en las que los diversos pseudopolimorfos son termodinámicamente estables.¹²

Una vez determinado que un fármaco existe en más de una forma cristalina, es necesario establecer las condiciones en las que puede producirse cada una de estas formas¹³. Cuando se demuestra la presencia de polimorfos deben planearse trabajos experimentales para reproducir la obtención del cristal y determinar además si las propiedades difieren o no, en magnitud suficiente, como para alterar el comportamiento fisicoquímico, farmacéutico o biológico. Valga resaltar que definitivamente al depender la obtención de polimorfos de factores tan diferentes y variables, no es posible considerar ni obvio ni evidente encontrar los parámetros adecuados dentro de esta diversidad de factores para obtener un polimorfo cristalino, siempre que no existan antecedentes en el estado de la

¹² Protocolo para identificación de pseudopolimorfos:



¹³ Anteriormente, la recolección de datos para resolver determinada estructura cristalográfica era demasiado laboriosa, y la solución de una sola estructura de este tipo, con frecuencia era un logro digno de una disertación doctoral. En la actualidad, gracias a la automatización de procesos computacionales, hay organizaciones de investigación que garantizan la determinación de una estructura, que contenga un número limitado de átomos, en una semana, a un costo que, en términos de costos de investigación, es relativamente bajo. Véase *Classics in Coordination Chemistry, Parte 3*; G.B.Kauffman, Ed.; Dover: New York, 1978. Véase también L. Pauling, *Crystallography in North America*; D. McLachlan, Jr. y J. P. Glusker, Eds.; American Crystallographic Association: New York, 1983; Capítulo I.

técnica, que sugiera el método a seguir que conduzca de una manera altamente probable al polimorfo en cuestión, p.ej. solventes, condiciones y técnicas usuales, etc.

Posteriormente a la obtención y recuperación de cristales, se aplican muchas técnicas analíticas para la caracterización de los polimorfos¹⁴, cada una puede ser adecuada para identificar una fase, pero existe una combinación de métodos que permite aislar, identificar y caracterizar cada modificación cristalina. Es claro que, aunque algunos compuestos pueden formar polimorfos, dicho fenómeno no enseña de manera general a la persona versada en la materia cuáles compuestos pueden formar estas estructuras cristalinas, entre ellas solvatos, o qué utilidad o aplicación comercial tendrían estos cristales hipotéticos, sean éstos en ocasiones obtenidos mediante las técnicas más usuales de laboratorio, por simple casualidad, o bien mediante complejos procedimientos específicos planteados racional y estratégicamente con el fin de obtener el material deseado.

Es bien entendible que en la química del estado sólido, el propósito de la ingeniería de cristales sea el diseño de nuevos materiales con propiedades específicas, propiedades que son determinadas por el ensamblaje cristalino de la organización supramolecular en el estado sólido. Hasta el presente, la coordinación de estas organizaciones moleculares no ha sido posible debido a la falta de un marco teórico y al entendimiento total del fenómeno de polimorfismo, con posibilidades tan amplias hasta el punto en que solamente un arreglo tridimensional será el que posea la propiedad deseada. La predicción de la estructura cristalina es aún una meta lejana y la preparación de fases específicas deseadas es también esquivada. Claro está, no se puede desconocer que existe también la posibilidad de una intervención racional en el proceso de nucleación o crecimiento del cristal que influya en el producto final, en tanto que, ya haya sido establecido el comportamiento natural del polimorfo en el sistema mediante los estudios sistemáticos mencionados anteriormente.

Las estrategias actuales para la prognosis de formas cristalinas deseadas, van desde las puramente empíricas como el uso de condiciones de cristalización (idénticas o análogas a otras) con la esperanza de obtener un polimorfo de una manera reproducible, hasta el desarrollo de estrategias ambiciosas como el uso racional de aditivos que inhiban la nucleación de formas indeseadas; entre estos dos extremos se encuentran diversas variaciones físicas y químicas, que resultan efectivas en el desarrollo de procedimientos para obtener un polimorfo específico, cuya aparición depende finalmente de la naturaleza molecular del sólido, puesto que como bien se reconoce en la literatura *"las moléculas saben exactamente como cristalizar, aunque los químicos sean incapaces de predecir con precisión tal evento"*¹⁵.

En relación con solicitudes de patente que tratan acerca de formas cristalinas específicas de un compuesto conocido en el pasado, queda claro que su justificación radica principalmente en la creatividad y racionalidad aplicada para la disposición de las condiciones específicas (el procedimiento) que permita la producción del compuesto cristalino que se diferencie inequívocamente del compuesto comprendido en el estado de la técnica.

Así las cosas, la forma física de un determinado compuesto cristalino, cuya estructura general ya es conocida en el estado de la técnica, se consideraría nueva en tanto que al realizar la búsqueda de anterioridades, no se encuentre en el estado de la técnica la misma forma física de dicho compuesto caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos X como el que se describa.

Así mismo, esta forma física del compuesto poseería el nivel inventivo necesario como para acceder a un privilegio de patente, ya que para una persona versada en la materia, no resulta obvio, ni se deduce evidentemente del estado de la técnica obtener una forma física del compuesto que corresponda a un patrón de difracción en polvo de rayos X como el que se describa. Adicionalmente, como indicio del cumplimiento del nivel inventivo necesario, puede reconocerse el procedimiento utilizado para la obtención del cristal específico, que mientras resulte diferente a cualquier modalidad

¹⁴ Se dispone de numerosas técnicas para identificar las distintas fases polimórficas, entre las más reconocidas se encuentran: Microscopía, métodos en platina caliente, difracción de polvo con rayos X, espectroscopia infrarroja, métodos térmicos, dilatometría, resonancia magnética nuclear y microscopía electrónica.

¹⁵ DESIRAJU, "Crystal Gazing: Structure prediction and polymorphism". Science, Vol. 278, 1997

ya conocida en el estado de la técnica, puede indicar preliminarmente que se trata de un producto diferente, puesto que de la aplicación de un proceso diferente, el resultado de organización molecular será necesariamente incomparable, conformándose un polimorfo distinto o probablemente ninguno.

En consecuencia de acuerdo a todo lo anterior, en el caso concreto que nos ocupa referente a la patente en análisis, se enfatiza que la Superintendencia de Industria y Comercio realizó el examen de patentabilidad respectivo, bajo el entendido de que, aun cuando la molécula se encontraba comprendida en el estado de la técnica en algunas configuraciones sólidas conocidas, no se encontró que el objeto específico reivindicado en la solicitud, correspondiente a la forma polimórfica particular y su único patrón de difracción de rayos X descrito, estuviera comprendido en el arte previo, ni se dedujera de manera obvia de él.

PRUEBAS:

Solicito se tengan como pruebas las siguientes:

1. Los documentos obrantes en el expediente n° 95-238.869 de la División de Nuevas Creaciones, de la Delegatura de Propiedad Industrial de la Superintendencia de Industria y Comercio.
2. Las que esa Honorable Corporación considere pertinente decretar y practicar de oficio.

ANEXOS

El poder debidamente conferido por la Jefe de la Oficina Asesora Jurídica y sus anexos.

NOTIFICACIONES

Las recibiré en la Secretaría del Consejo-Sala de lo Contencioso Administrativo-Sección Primera, o en la Oficina Jurídica de la Superintendencia de Industria y Comercio ubicada en la Carrera 13 No 27-00, Piso Décimo de Bogotá D. C.

De los Honorables Consejeros de Estado

RAMON FRANCISCO CARDENAS RAMIREZ

C. C No. 19.214.395 de Bogotá

3T. P. No. 25.742 del Consejo Superior de la Judicatura

CONSEJO DE ESTADO
SALA DE LO CONTENCIOSO ADMINISTRATIVO
SECCION PRIMERA

Bogotá, D. E., 15 de FEB 2003

El anterior escrito fue presentado personalmente
por el signatario Ramón Francisco Cardenas Ramirez
C. C. No. 19.214.395 de Bogotá
y la Oficina de Protección
No. 25742 Asesoría 14/1/03
García C/01.

265 259
(3)
Ø

Anexo 9



ELSEVIER

Advanced Drug Delivery Reviews 48 (2001) 3–26

Advanced
DRUG DELIVERY
Reviews

www.elsevier.com/locate/drugdeliv

Crystalline solids

Sudha R. Vippagunta^a, Harry G. Brittain^b, David J.W. Grant^{a,*}

^aDepartment of Pharmaceutics, College of Pharmacy, University of Minnesota, Weaver–Densford Hall, 308 Harvard Street S.E., Minneapolis, MN 55455, USA

^bCenter for Pharmaceutical Physics, 10 Charles Road, Milford, NJ 08848, USA

Received 18 October 2000; accepted 21 December 2000

Abstract

Many drugs exist in the crystalline solid state due to reasons of stability and ease of handling during the various stages of drug development. Crystalline solids can exist in the form of polymorphs, solvates or hydrates. Phase transitions such as polymorph interconversion, desolvation of solvate, formation of hydrate and conversion of crystalline to amorphous form may occur during various pharmaceutical processes, which may alter the dissolution rate and transport characteristics of the drug. Hence it is desirable to choose the most suitable and stable form of the drug in the initial stages of drug development. The current focus of research in the solid-state area is to understand the origins of polymorphism at the molecular level, and to predict and prepare the most stable polymorph of a drug. The recent advances in computational tools allow the prediction of possible polymorphs of the drug from its molecular structure. Sensitive analytical methods are being developed to understand the nature of polymorphism and to characterize the various crystalline forms of a drug in its dosage form. The aim of this review is to emphasize the recent advances made in the area of prediction and characterization of polymorphs and solvates, to address the current challenges faced by pharmaceutical scientists and to anticipate future developments. © 2001 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Keywords: Crystallinity; Polymorphs; Hydrates; Solvates; Formulation; Drug substance; Phase transformation; Characterization

Contents

1. Introduction	4
2. Recent advances in the identification, prediction and characterization of polymorphs	6
2.1. Types of polymorphism	6
2.2. Packing polymorphism	7
2.3. Conformational polymorphism	8
2.4. Phase transformations in the solid state	9
2.5. Prediction of polymorphs	11
2.6. Directing the crystallization of specific polymorphs	12
2.7. Characterization of polymorphs using a combination of analytical techniques	13
3. Recent advances in the identification and characterization of hydrates and solvates	15
3.1. Introduction to solvates and hydrates	15
3.2. Structural aspects	15

*Corresponding author. Tel.: +1-612-6243-956; fax: +1-612-6250-609.

E-mail address: grant001@tc.umn.edu (D.J.W. Grant).

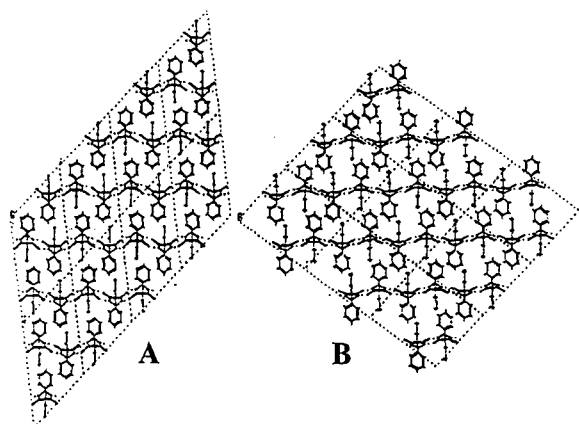


Fig. 6. Comparison of the crystal structure of primidone A (A) versus the most likely packing arrangement, frame 7 (B) ([55], reproduced with the permission of Elsevier Science).

The theoretical predictions of lattice energies, entropies, morphologies and polymorphs should stimulate experimental activities and vice versa. The current crystal-modeling efforts have the potential of producing more quantitative tools for bridging structures and properties, which could help in creating solid forms with desired properties [22]. There are many limitations in using computational methods for predicting polymorphs theoretically. The first limitation is that the *ab initio* screening is useful only for nonionic rigid molecules. For more complex systems, the method is very useful for generating plausible crystal structures, but it is not accurate enough to determine which of these possible structures can actually be crystallized [58]. In addition, the limitations in computer power can restrict the use of this method for predicting polymorphs of complex molecules. An issue of concern is that the existing methods only predict the lattice energies, which relate to internal energies or enthalpies of the crystals. However, the relative thermodynamic stability of polymorphs is determined by the Gibbs free energy, which is a linear function of both enthalpy and entropy. Predictions of the relative stability of polymorphs will be more accurate when the entropies, as well as lattice energies, are considered. Application of molecular dynamics may enable the entropies to be calculated. Hence, no general method is currently available for the prediction or interpretation of the properties of complicated polymorphic or pseudopolymorphic systems.

2.6. Directing the crystallization of specific polymorphs

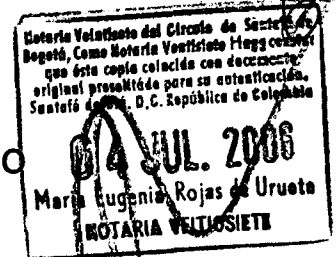
Complementing the different computational methods for predicting the stable polymorphs of a given compound, various experimental methods are also being employed extensively to control the type of polymorph formed during the crystallization process. Many studies have reported the role of additives in controlling the outcome of the crystallization process. Some of the preselected additives are capable of inhibiting the nucleation and/or growth of the unwanted polymorphs. For the first time, the role of reaction by-products in controlling polymorph appearance of a drug has been reported [59]. This drug is sulfathiazole that is known to exist as polymorphs, forms I, II, III and IV, that differ in the hydrogen-bond network. Form I was found to be different from the other three forms as a result of a different hydrogen bonding at the aniline moiety of the molecule. From studies of the hydrogen-bonding pattern, it was predicted that the ethamido derivative of sulfathiazole could selectively control the formation of form I over other forms by entering the growing face of form I without disrupting the structure (Fig. 7a). Because a similar effect was not possible with the other forms, incorporation of the ethamido derivative in the other forms should inhibit their growth (Fig. 7b). Experimentally, it was shown that the ethamido by-product stabilized form I over the other polymorphs. This study clearly shows that the combination of crystal morphology and the hydrogen-bond network analysis of the different polymorphs offer a new and powerful approach to understanding and controlling polymorph appearance and stability in the presence of additives.

A similar approach was also applied to stabilize a metastable α conformational polymorph of L-glutamic acid using additives [60]. Methods such as DREIDING and TRIPOS force fields were used to select appropriate additives which could mimic the α and β conformations. Four additives were chosen for this study of which two were present exclusively in the β conformation and theoretically should selectively inhibit the crystallization of the β phase and thus stabilize the metastable α phase. Experimentally, it was proven that the additives, by virtue of their conformation, were able to selectively inhibit the

267 261
15

268 242
66

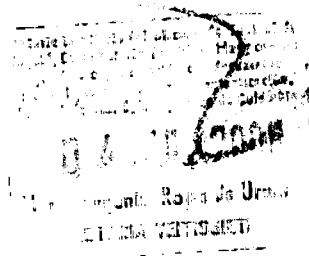
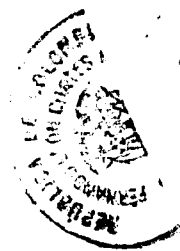
Anexo 10



OPINIÓN DE EXPERTO
DIRIGIDO A:
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES

Yo, José Antonio Henao, mayor de edad, ciudadano colombiano, identificado con Cédula de Ciudadanía número 13.833.354 de Bucaramanga, declaro bajo la gravedad de juramento lo siguiente:

- A. Soy Químico, Ph.D en caracterización de materiales, con Matrícula Profesional PQ 0321, Profesor Titular de la Escuela de Química de la Universidad Industrial de Santander de Bucaramanga, Colombia, con 16 años de experiencia profesional en el área de Difracción de Rayos-X de muestras policristalinas y monocristalinas desarrollando investigación, docencia y extensión prestando servicios a la empresa privada a nivel nacional e internacional y actualmente director del Grupo de Investigación en Química Estructural (GIQUE) de la Universidad Industrial de Santander; grupo inscrito en la Base de Datos de Red ScienTI, director del Laboratorio de Difracción de Rayos-X de la Universidad Industrial de Santander adscrito al Grupo de Investigación en Química Estructural.
- B. Mi dirección es, Universidad Industrial de Santander, carrera 27 con calle 9 Bucaramanga, Colombia, donde he sido Profesor desde el año 1991. Durante mi tiempo de servicio he desempeñado los siguientes cargos: Coordinador de Posgrado en Química (desde mayo 21/01 hasta marzo 10/02), Director encargado de la Escuela de Química (desde mayo 24/02 hasta septiembre 23/02), integrante del comité Asesor de la Dirección de Investigaciones de la Facultad de Ciencias (desde mayo 7/02 hasta diciembre 21/03) y Director del Laboratorio de Difracción de Rayos-X desde enero de 1997 hasta la fecha.
- C. Desde mi vinculación a la Universidad Industrial de Santander, he estado involucrado en el desarrollo de diversos proyectos de investigación relacionados con la caracterización estructural de materiales (orgánicos, inorgánicos y minerales) utilizando diversas técnicas entre las que se destaca la Difracción de Rayos-X. A continuación relaciono los principales proyectos: "Síntesis, estructura y transformación química de algunos espiroanálogos de los alcaloides lilolidínicos", "Síntesis y caracterización estructural por difracción de rayos-x del material semiconductor $\text{Fe}_{2-2x}\text{Mn}_{2x}\text{GeSe}_4$ con composiciones ($0.1 \geq x \leq 0.4$)", "Caracterización fisicoquímica y estructural de un oligopéptido que contiene la secuencia típica de un tetratricopéptido (tpr)", "Caracterización de cristales multicomponentes con base en fluoruros dopados con praseodimio", "Caracterización estructural por difracción de rayos-X de un nuevo fosfato de bario y vanadio", "Caracterización y cuantificación de las especies tiofénicas presentes en destilados de crudos colombianos", "Producción de arcillas modificadas a partir de bentonitas colombianas (tipo montmorillonita)". En la actualidad estoy dirigiendo un proyecto de Investigación financiado por COLCIENCIAS (código 1102-05-7590) titulado "Estudio del efecto del solvente y la temperatura bajo condiciones cinéticas y termodinámicas en la cristalización de polimorfos de aminas con anillos





270 764
68

naftalénicos". La importancia del estudio de este tipo de compuestos radica en su gran actividad biológica como antifúngicos y antivirales siendo por esta razón buenos candidatos para su uso farmacológico. Este proyecto involucra las áreas de síntesis química y caracterización estructural de compuestos orgánicos por difracción de rayos-X el cual será desarrollado por un estudiante de Doctorado y uno de Maestría bajo mi dirección.

Notaria Voluntaria del Circuito de Santafé de Bogotá, Como Notaria Voluntaria Hecho constar que esta copia colocada con documento original presentado para su autenticación. Santafé de Bda. D.C. República de Colombia

D. Los resultados de las investigaciones realizadas en el área de la difracción han sido sometidos a la crítica internacional mediante la presentación en congresos nacionales e internacionales y la publicación de 18 artículos en revistas internacionales.

E. Adicionalmente, soy miembro de las siguientes sociedades: miembro del *Internacional Centre for Diffraction Data* (ICDD), miembro de la *American Crystallographic Association* (ACA), inscrito en el *World Directory of Crystallographers and others scientist employing crystallographic methods* de la *Internacional Union of Crystallography* (IUCr), de la *Materials Research Society* (MRS) y he recibido las siguientes distinciones:

MENCIÓN HONORÍFICA 1995. Otorgada por la Gobernación del Estado Mérida y la Fundación para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología del Estado Mérida, FUNDACITE MÉRIDA, en el área de Física, al trabajo "*Single-Crystal Structure Refinement of Enargite* [Cu_3AsS_4]" en reconocimiento a la realización y publicación de trabajos científicos y tecnológicos relevantes al desarrollo social y económico del Estado Mérida. Mérida, Venezuela.

DIPLOMA DE HONOR. Otorgado por la Universidad de los Andes, como Reconocimiento Especial por los valiosos aportes al desarrollo de la Investigación Científica y por merecer el Premio Anual al Mejor Trabajo Científico en el Área de Física otorgado por FUNDACITE - Mérida. Mérida.

RECONOCIMIENTO. Otorgado por el Vicerrectorado Académico y el Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico (CDCHT) de la Universidad de los Andes, por haber sido galardonado con el Premio Anual 1995 otorgado por FUNDACITE y correspondiente a MENCIÓN HONORÍFICA, MEJOR TRABAJO CIENTÍFICO. Mérida.

RECONOCIMIENTO. Otorgado por el Servicio Nacional de Aprendizaje (SENA): *A LA LABOR EN EMPRESARISMO, INNOVACIÓN Y TECNOLOGÍA*, por la vinculación al Programa Nacional de Apoyo y Fortalecimiento de Incubadoras de Empresas de Base Tecnológica.

F. Se me ha solicitado mi concepto como experto en química, especialmente en cristalografía, para opinar respecto de la caracterización de materiales polimórficos usando técnicas analíticas, en particular aplicando la metodología de difracción de rayos X en polvo para ser enviada a la Superintendencia de Industria y Comercio, División Nuevas Creaciones. Especialmente, mi concepto versa sobre la

271 265
69



confiabilidad de la mencionada metodología para identificar y caracterizar de manera inequívoca sólidos polimórficos, con el interés de definir sus particularidades estructurales y posibilitar su diferenciación de otros materiales cristalinos. Según lo anterior, y como lo explicaré en adelante, concluyo que los sólidos cristalinos pueden ser perfectamente descritos y caracterizados estructuralmente a partir de los resultados obtenidos mediante la técnica de difracción de rayos X en polvo.

ARGUMENTACIÓN

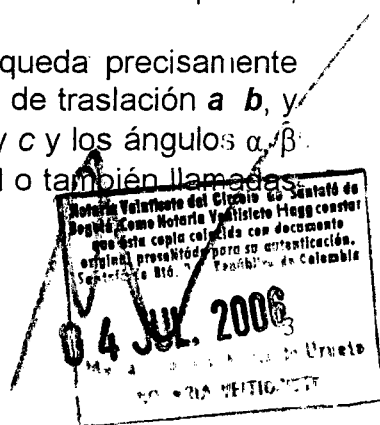
Como mencione anteriormente, mi concepto trata principalmente en la cristalografía y por tal razón iniciaré dando algunas definiciones propias del tema como son el estado sólido, el estado cristalino, el polimorfismo y las técnicas más usadas en la caracterización de los materiales polimórficos.

La materia usualmente existe en uno de los tres estados: gaseoso, líquido y sólido. A una temperatura y presión fijas, solo uno de los estados es estable para una sustancia dada, aunque se pueden dar ciertas combinaciones de esas variables termodinámicas donde dos o tres estados pueden coexistir en equilibrio. La estabilidad de cada estado se da entre otros aspectos por las fuerzas de atracción entre las moléculas. En el estado líquido las moléculas no están juntas permanentemente y por esta razón los líquidos tienen volumen específico pero no una forma fija.

Cuando las fuerzas de atracción entre las moléculas se hacen más fuertes, llega un momento en que ellas no se pueden mover fácilmente (no se pueden alejar una de otra) y es así como la materia se convierte en su estado sólido. Aunque las moléculas en el estado sólido pueden estar distribuidas al azar en el espacio, un patrón de repetición ordenado es más conveniente ya que él corresponde al estado de energía más bajo cuando es comparado con la distribución espacial al azar de las mismas moléculas. En el estado sólido podemos diferenciar dos características; una como *sólido cristalino* si sus moléculas están juntas en forma ordenada, esto es, describiendo un patrón de repetición, y la segunda, como *sólido amorfo*, si sus moléculas están juntas pero en una forma desordenada; o sea que no describen un patrón de repetición que las caracterice.

Por lo anteriormente enunciado, un *sólido cristalino* puede considerarse formalmente descrito por un sistema de motivos materiales (átomos, iones o moléculas), periódicamente ordenados en el espacio. En otras palabras, las moléculas ordenadas están conformando una red espacial (tridimensional). Gracias a esta distribución espacial, el ordenamiento de los motivos se puede dividir en paralelepípedos elementales. La red, en su conjunto, puede también considerarse generada mediante traslaciones de uno de estos paralelepípedos en direcciones paralelas a sus aristas, representando cualquiera de ellos las características de la red en todos sus aspectos, por cuya razón recibe el nombre de *celdilla* o *celda unidad*.

Si tomamos como origen uno de sus vértices, la *celda unidad* queda precisamente descrita por las direcciones y los módulos de los vectores unitarios de traslación a , b , y c , los cuales definen los *ejes cristalográficos*. Las longitudes a , b , y c y los ángulos α , β , y γ de este sistema de ejes, son los *parámetros* de la celda unidad o también llamados constantes reticulares.





Attestation du Cercle de Santé de
la Région de la Fertilité, pour la
certification de la naissance
d'un enfant, conformément
à la loi n° 117 du 15
juin 1960.

501215

Opus de l'Union
N° 117/60.

272 1690

NOTARIO DEPARTAMENTO DE BUENOS AIRES

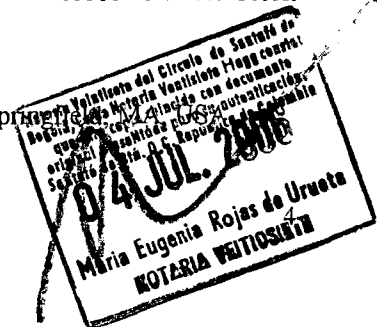
El concepto de estado cristalino está directamente ligado al concepto de simetría y en la actualidad estos dos términos se manejan como sinónimos, aunque el sentido general de simetría es mucho más antiguo que la idea del arreglo simétrico de los átomos en las estructuras de sólidos cristalinos. De acuerdo con el diccionario Webster¹, symmetry is the "beauty of form arising from balanced proportions", lo cual traducido al español significa "la belleza de la forma obtenida a partir de las proporciones balanceadas" (traducción hecha por el autor del presente concepto técnico). De tal manera que ser simétrico es tener la correspondencia en tamaño, forma y posiciones relativas de las partes ubicadas en lados opuestos de una línea divisoria o un plano meridional o alrededor de un centro o eje. Los humanos constantemente estamos en contacto con la simetría aun sin notar su lo que significa en nuestra vida diaria. Por ejemplo, nuestro encuentro con la simetría inicia cada mañana cuando nos miramos al espejo y finaliza cada noche cuando nos acostamos en nuestra cama donde describimos proporciones balanceadas. Esto mismo sucede con los átomos los iones y las moléculas cuando se organizan unas al lado de otras al llegar al *estado sólido*. Esto es, en cristalografía describimos la relación espacial entre las moléculas mediante los conceptos de simetría. Con base en esta consideración, cualquier sólido cristalino puede ser adscrito a uno de los siete sistemas de ejes cristalográficos o *sistemas cristalinos*.

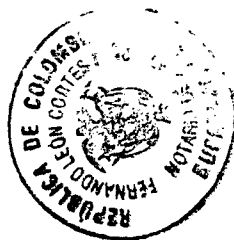
El científico francés A. Bravais demostró, en 1848, que solo son posibles 14 redes de traslación tridimensionales y homogéneas, compatibles con las características de simetría de cada sistema cristalino; o sea, solo hay 14 posibilidades diferentes de asociar átomos, iones o moléculas para formar un cristal. En su honor las 14 redes se llaman *redes de Bravais*.

Con lo descrito hasta el momento se puede generalizar que cualquier sustancia sólida cristalina puede ordenar sus moléculas en uno de los 7 sistemas cristalinos y en una de las 14 redes de Bravais. En este momento surge una pregunta: en cuantas formas diferentes se pueden ordenar las moléculas una al lado de otra describiendo los dos requisitos anteriores del sistema de cristalización y las redes de Bravais? Esto ha sido llevado a una base matemática y se ha demostrado que ciertas relaciones de simetría (llamados elementos de simetría) pueden estar allí presentes y que todas las posibles combinaciones de esos elementos de simetría pueden ser resumidos en exactamente en 230 formas, llamadas *grupos espaciales*. Como complemento a la generalización dada al inicio de este párrafo se puede concluir, que **cualquier sustancia sólida cristalina puede ordenar sus moléculas en uno de los 7 sistemas cristalinos, en una de las 14 redes de Bravais y en uno de los 230 grupos espaciales.**

Continuaré refiriéndome al concepto de *polimorfismo*: el *polimorfismo* es derivado de las palabras griegas **Poly** que significa *muchos* y **morph** que significa *forma*. La *forma* se refiere al ordenamiento interno del cristal o llamada igualmente estructura interna del cristal. De acuerdo con esta definición, **el polimorfismo se refiere a las diferentes formas o posibilidades de ordenamiento interno de un compuesto químico en el estado sólido**. Dicho de otra forma, **cundo dos cristales tienen la misma**

¹ Webster's Seventh New Collegiate Dictionary, G & C. Merriam Company Publishers, Springfield, Mass. (1963).





Ministerio del Interior
Bogotá, D. C.

24 JUL 1964
M. I. - 1000

273 267
H

composición química pero diferente estructura interna (diferente empaquetamiento de sus moléculas), los dos cristales son polimorfos.

El polimorfismo es de gran importancia a nivel industrial y comercial. La razón de su utilidad radica en que diferentes formas cristalinas polimórficas de un compuesto químico a menudo tienen diferentes propiedades fisicoquímicas. Es entonces de interés encontrar nuevas formas cristalinas polimórficas que puedan ser manufacturadas en forma reproducible, que sean estables termodinámicamente y que tengan las mejores propiedades posibles. En otras palabras, es muy importante conocer la forma como están ordenadas las moléculas en el estado sólido (caracterizarlas estructuralmente) y correlacionar la estructura de dos o más polimorfos con sus propiedades ya que como mencione anteriormente **el arreglo u ordenamiento de las moléculas en un cristal determina sus propiedades físicas.**

Puesto que el polimorfismo representa diferentes estructuras cristalinas, esencialmente cada propiedad física o propiedad química puede variar entre las estructuras polimórficas de un material. Una consecuencia de esto es el hecho de que virtualmente cualquier técnica analítica que mida las propiedades de un material sólido puede en principio ser utilizada para detectar polimorfismo y para caracterizar las similitudes y las diferencias entre las estructuras polimórficas.

Considerando que en este caso particular el interés radica en conocer la estructura cristalina de cada polimorfo o en otras palabras, caracterizar estructuralmente un polimorfo para establecer las diferencias en la forma como se acomodan sus moléculas, haré referencia a la difracción de rayos-X la cual es considerada como la herramienta analítica más poderosa para la investigación de los materiales sólidos cristalinos. En la aplicación de los métodos de difracción de rayos-X al estudio de los sólidos moleculares en general y sistemas polimórficos en particular, es importante hacer una distinción entre los *métodos de polvo* y los *métodos de monocristal*. Tradicionalmente, el *método de polvo* ha sido usado para la identificación cualitativa de fases polimórficas individuales o mezclas de estas fases. Esto significa que el método de polvo es bastante útil cuando se trata de definir si un polimorfo en particular se encuentra en una mezcla de polimorfos. Ya que cada perfil de difracción es un reflejo de la forma como las moléculas están agrupadas unas al lado de las otras.

El *método de monocristal* ha sido empleado para la determinación los detalles de la estructura molecular y la estructura cristalina. Esto es, el *método de monocristal* nos brinda información de las longitudes de enlace, ángulos de enlace, interacciones intermoleculares, etc. Por esta razón, el *método de monocristal* nos conduce a la completa determinación de las estructuras de los sólidos cristalinos y como consecuencia a la determinación precisa y sin ambigüedades de la forma como se encuentran agrupadas unas moléculas al lado de otras en el estado sólido. Es pertinente anotar que este conocimiento es crucial para entender la química del estado sólido de los compuestos farmacéuticos.

En la actualidad se han venido utilizando con gran éxito los dos métodos en forma conjunta en la caracterización estructural de los polimorfos.

El proceso de la difracción de los rayos-X se semeja a los efectos de difracción de luz. Para que se produzca la difracción con las rendijas de difracción.





Maurizio Valentini, 30 anni, di via Dante 17 a
 40124, Come storia venditore di prodotti
 di lusso, ha lavorato per 10 anni in una
 casa di moda di via Montenapoleone, dove
 ha conosciuto la moglie, la signora

1. The first step in the process is to identify the problem or issue that needs to be addressed. This involves gathering information and understanding the context of the situation.

274 268
72

NOTARIO DECIMO
BUCARAREST

La espectroscopia infrarroja (IR) es una técnica estándar ampliamente utilizada en la caracterización de materiales sólidos. Debido a que la técnica IR se basa en la medición de los modos de vibración generalmente de los átomos enlazados, con absorciones usualmente en el rango de $400 - 4000 \text{ cm}^{-1}$; es principalmente una herramienta utilizada en la investigación de las propiedades moleculares en lugar de las propiedades del estado sólido.

Maria Eugenia Rojas de Urueña
SOTARIA VEINTISIETE

REPUBLICA DE COLOMBIA
COMANDO EN JEFE
FUERZA ARMADA NACIONAL



Excmo. Sr. Jefe del Estado Mayor General de la Fuerza Armada Nacional
Bogotá, D. C. - Colombia

En Bogotá, D. C., a los 15 días del mes de mayo de 1961.

275

209
73

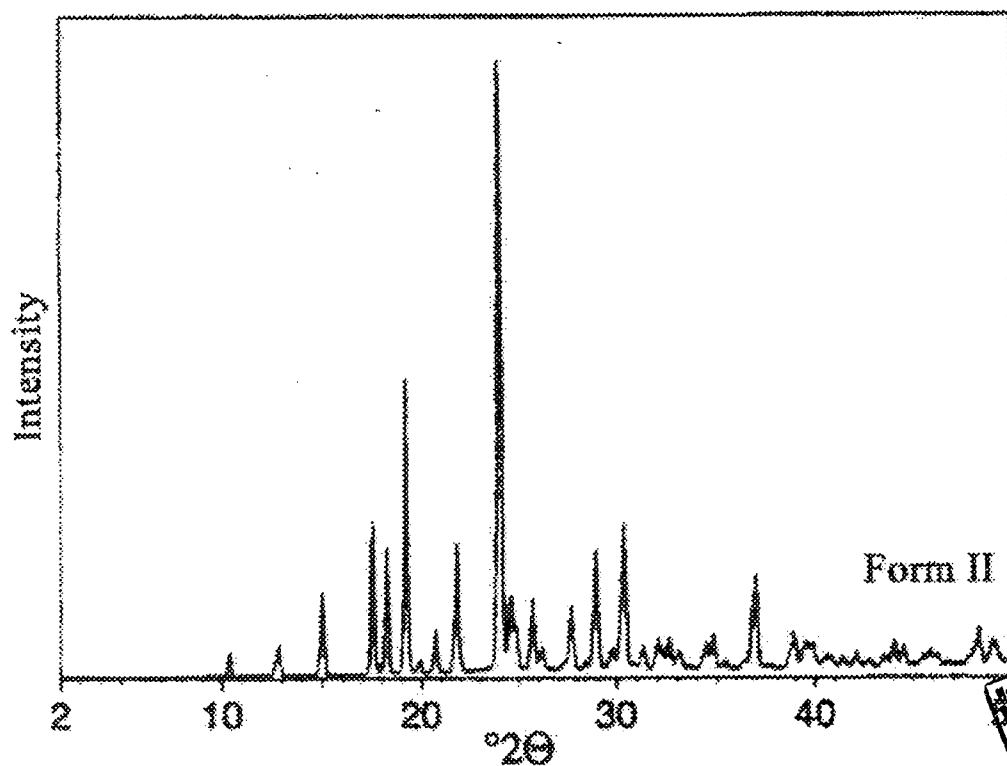
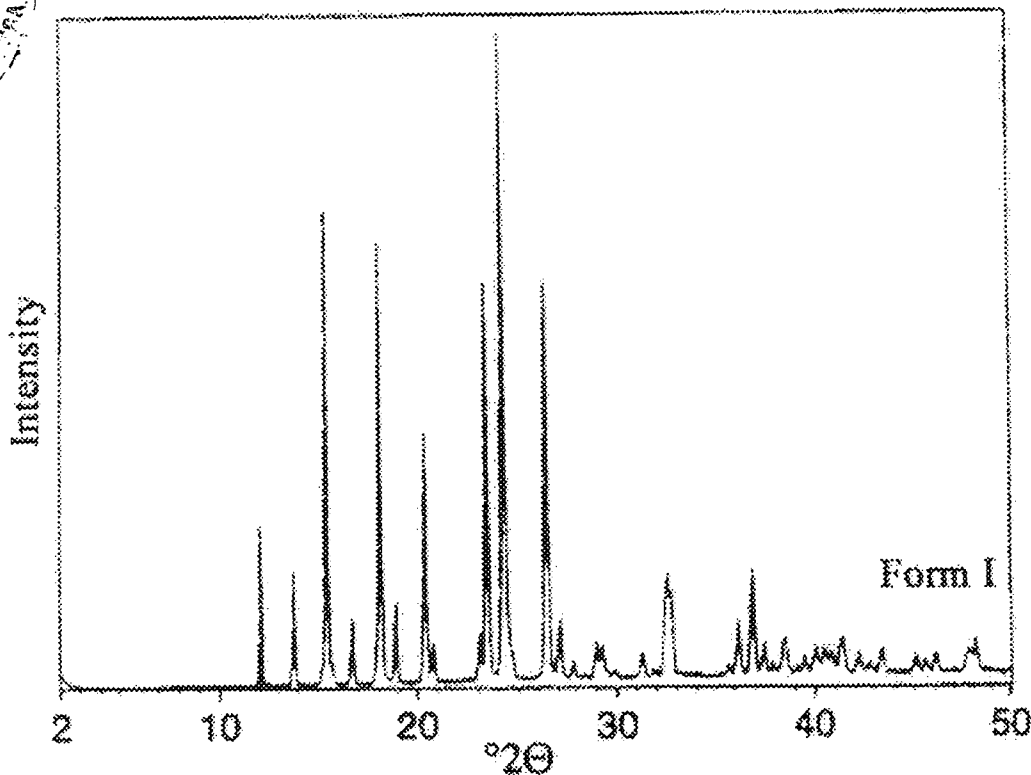
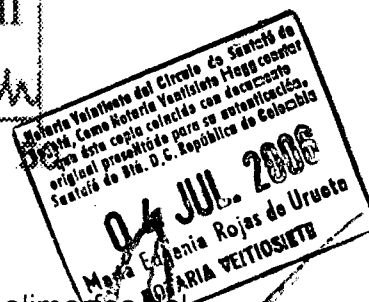
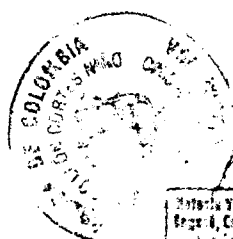


Figura 1. Patrones de difracción de rayos-x de polvo de los dos polimorfos del paracetamol.



[illegible]

SECRET

276 270
JH

A continuación, en la Figura 2 se relacionan los espectros IR de las formas I y II de la ranitidina³.

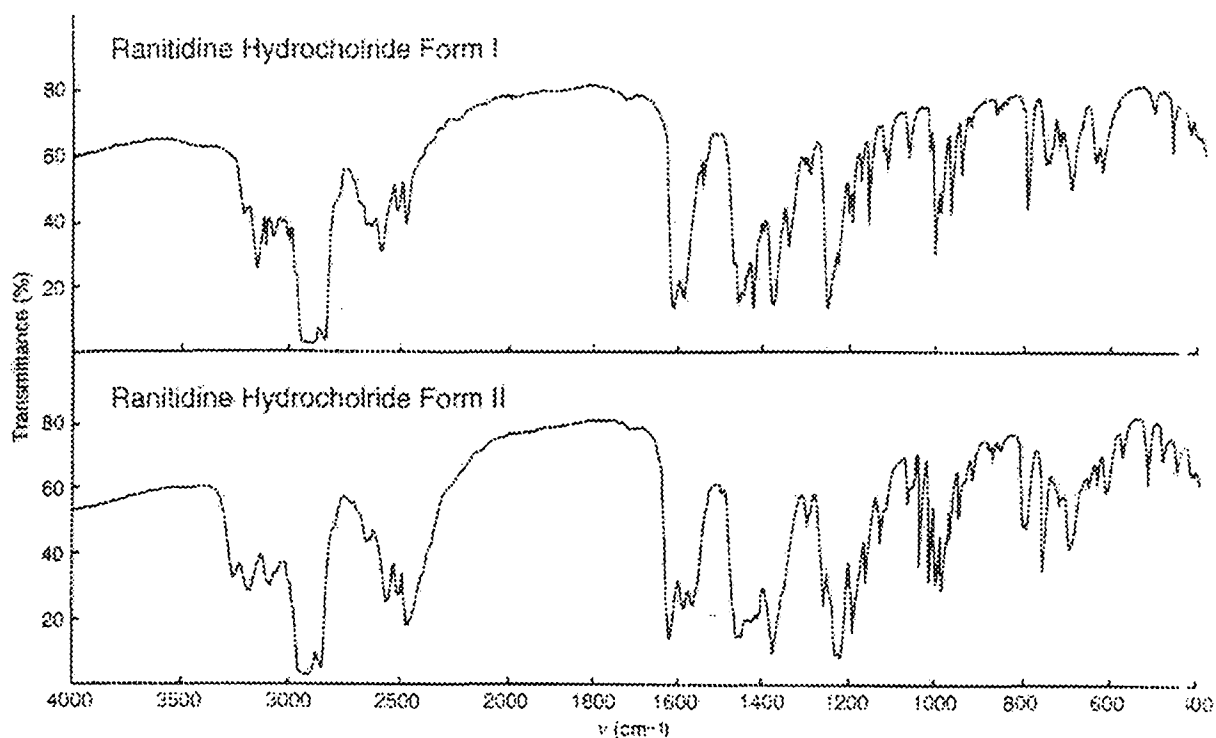
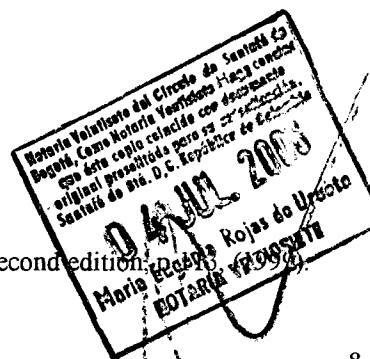


Figura 2. Espectros Infrarrojo de los polimorfos del clorhidrato de ranitidina Forma I y Forma II.

Finalmente, la Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) es una técnica la cual mide la diferencia en energía entre una muestra de referencia y la muestra de interés. El resultado de un análisis de DSC es un termograma donde se pueden diferenciar dos clases de curvas; una de tipo *endotérmico* la cual representa un proceso en el cual se absorbe calor lo cual indicaría la pérdida de un solvente, la transición de una fase o la fusión de la muestra en estudio. El otro tipo de curva es la *exotérmica* la cual representa procesos en los cuales se libera calor indicando que ha ocurrido la cristalización de una nueva forma cristalina o una reacción química. En la Figura 3 se representan los termogramas de DSC de los polimorfos de la ciclopentatiazida donde igualmente se registran los puntos de fusión de cada polimorfo⁴.

³ Tomada de: Byrn, S., Pfeiffer, R y Stowell, J. "Solid-State Chemistry of Drugs", second edition.

⁴ Ibid, p 211.



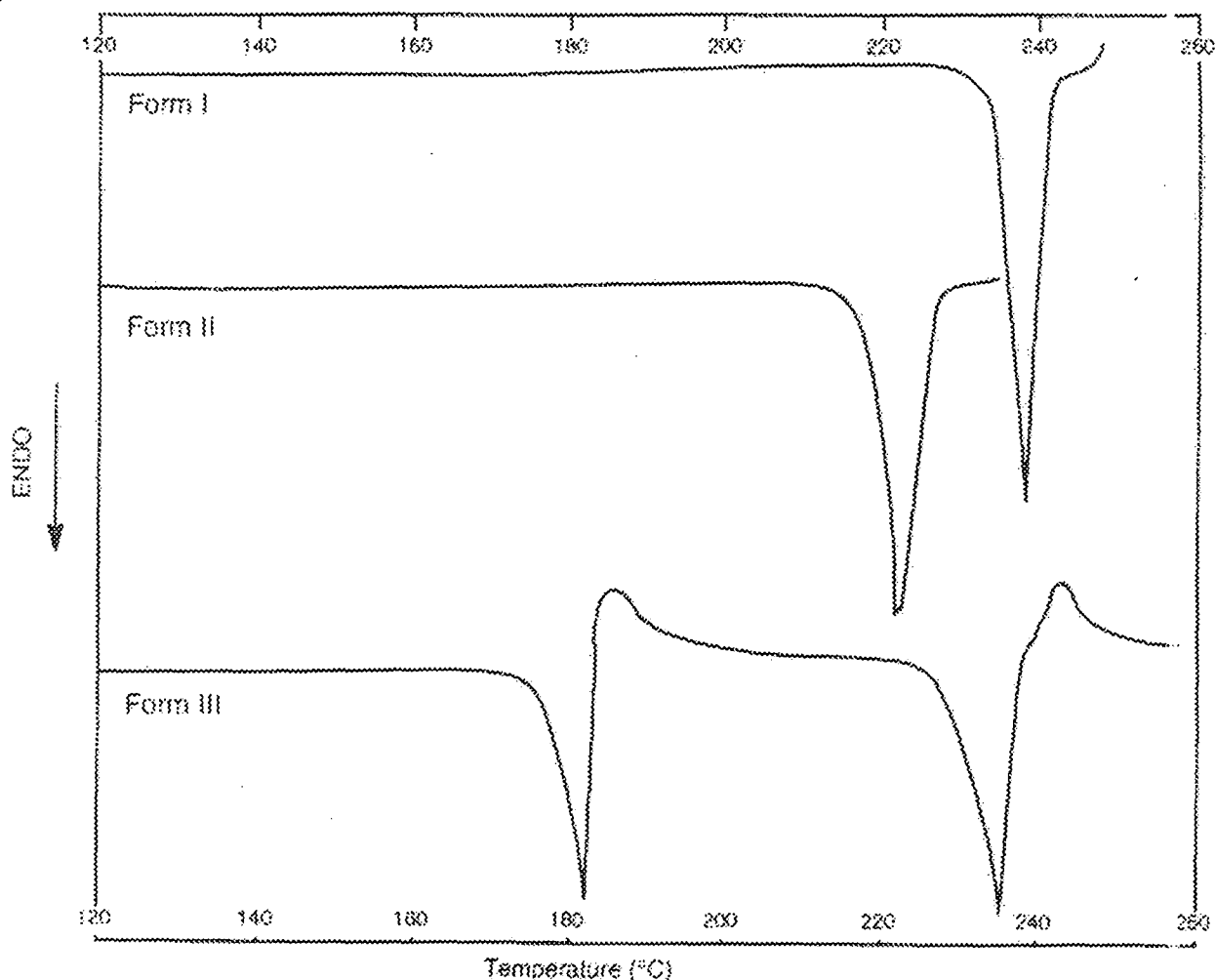
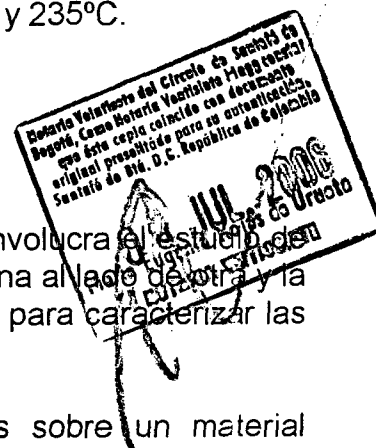


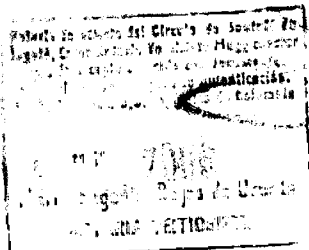
Figura 3. Termogramas DSC de los polimorfos de la ciclopentatiazida con los puntos de fusión: Forma I 238°C, Forma II 225°C y Forma III 181 y 235°C.

CONCLUSION

La caracterización estructural de una forma cristalina polimórfica involucra el estudio de la manera como tridimensionalmente se organizan las moléculas una al lado de otra y la difracción de rayos-X de polvo es definitivamente el mejor método para caracterizar las formas polimórficas cristalinas de un compuesto.

Los datos resultantes de la realización de ensayos analíticos sobre un material polimórfico, permiten definir el cristal de manera explícita e inequívoca, ya que éstos constituyen información distintiva que describe un único tipo cristalino (su huella digital) y desde la cual es posible reconocer sus características únicas y definitorias. Por lo tanto, derivado de mi experiencia profesional, testifico que los métodos de cristalografía

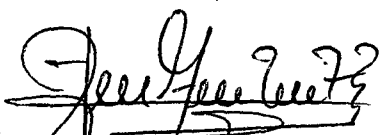




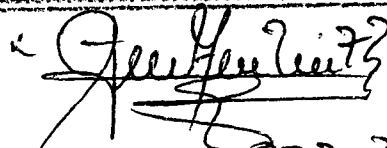
278 272 46

de rayos X, reflejan diferencias en la estructura cristalina y siempre que sea posible debè ser incluida como metodología analítica utilizada para definir un sistema polimórfico.

Así las cosas, considero que un cristal dado puede ser perfectamente caracterizado estructuralmente utilizando la técnica de difracción de rayos-X de polvo, y este estudio puede ser complementado determinando las propiedades moleculares con metodologías adicionales como la espectroscopia Infrarroja (IR), Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) o diversas clases de técnicas microscópicas.


JOSÉ ANTONIO HENAO MARTÍNEZ
C.C. 13.833.354 de Bucaramanga
Matrícula Profesional PQ 321

Reconocimiento y Presentación personal ante la NOTARIA DÉCIMA DEL CIRCULO DE BUCARAMANGA Compareció <u>José Antonio Henao Martínez</u> quien exhibió la C.C. No. <u>13833354</u> Expedida en <u>Bucaramanga</u> y declaró que la firma que aparece en el presente documento es la suya y que el contenido del mismo es cierto. 12 JUL 2006 Bucaramanga


C.C. 13.833.354 B/gc




FERNANDO LEÓN CORTES NIÑO
Notario Décimo del Circulo de Bucaramanga




Escritura del Circulo de Bucaramanga
Firma Notaria Verificada
Original presentado para su
Sanción al Not. D. C. Escrito
10 JUL 2006
María Eugenia Rojas de Urrego
NOTARIA VEINTIOSIVTA