

2731

OFICINA DE REGISTRO DE MARCAS Y PATENTES
Rad. 00 039195 - 00010-0000
Del 2005-07-12 17:22:15 Del 2005-07-12 17:22:15
Escriba: FRIERI, FRIERI
Escriba: FRIERI, FRIERI
Escriba: FRIERI, FRIERI

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.

COMPLEMENTO AL 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, me permito adjuntar información complementaria a mi recurso radicado el 05 de Julio de 2006.

1. ANTECEDENTES

En la resolución No. 13279 del 25 de Mayo de 2005, el Examinador manifiesta repetidamente que la materia reivindicada en la presente solicitud, correspondiente a una forma cristalina del citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina, no se encontraría adecuadamente caracterizada e inequívocamente definida, dado que según el Examinador, el patrón de difracción de rayos X (DRX) describiendo las propiedades del cristal no resultarían definitivas y concluyentes para identificar el cristal y éste debe describirse mediante sus atributos estructurales y no en atención exclusiva a sus propiedades de estado físico-químicas representadas por el perfil de DRX.

274
Z

2. NATURALEZA DE LA INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA:

Con el ánimo de clarificar la identidad de la forma cristalina del citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina, adjunto con éste memorial los resultados del análisis estructural del cristal.

Los ensayos realizados corresponden al análisis de un cristal representativo del cual se recogió un set de datos de $1\text{\AA}$ (máximo sin $\Theta/\delta=0.5$) usando un difractómetro CCD/RA Broker. Los factores de dispersión atómica se tomaron de las tablas internacionales para cristalografía por rayos-X.¹ Todos los cálculos cristalográficos fueron realizados por un sistema SHELXTL.² Los datos del difractómetro se recolectaron a temperatura ambiente. En resumen los datos penitentes del cristal se resumen así:

- Fórmula empírica: $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}^{+2} \text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7^{-2} \cdot \text{H}_2\text{O}$
- Sistema cristalino: Ortorómbico
- Space group: $p2(1)2(1)2(1)$
- Dimensiones de la unidad de celda:
 - $a = 9.0009(2) \text{\AA}$ $\alpha = 90^\circ$
 - $b = 15.1879(4) \text{\AA}$ $\beta = 90^\circ$
 - $c = 26.7323(6) \text{\AA}$ $\gamma = 90^\circ$
- Volumen: $3654.43(15) \text{\AA}^3$
- Densidad (calculada): 1.234 Mg/m^3
- Coeficiente de absorción: 0.715 mm^{-1}
- Tamaño del cristal: $0.06 \times 0.20 \times 0.20 \text{ mm}^3$
- Reflexiones recolectadas: 7966
- Reflexiones independientes: $2936[R(\text{int}) = 0.0539]$
- Corrección de la absorción: Ninguna
- Método de refinamiento: Matriz completa de mínimos cuadrados en F^2
- Goodness on fit en F^2 : 1.037
- Índices R finales [$I > 2\sigma(1)$]: $R1 = 0.0503, WR2 = 0.1294$
- Coeficiente de extinción: $0.0021(3)$
- Máxima diferencia entre pico y hoyo: $0.263 \text{ y } -0.215 \text{ e.\AA}^{-3}$

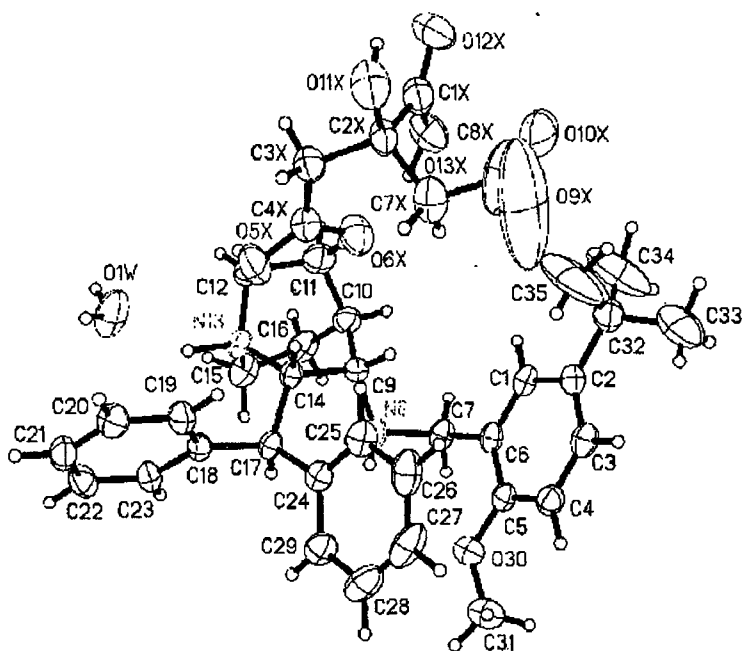
¹ Internacional tables for X-ray Cristalography, Vol. IV, pp. 55,99,149 Birmingham: Kynoch Press, 1974.

² SELXTL, Version 5.1, Broker AXS, 1997.

225
3

Una estructura de ensayo fue obtenida por métodos directos. Esta estructura se refinó de manera rutinaria. La posición de los hidrógenos se calculó cuando era posible. Los hidrógenos metálicos y los hidrógenos en nitrógenos y oxígenos se localizaron por técnicas de Fourier diferenciales. Los parámetros de los hidrógenos a los factores de cálculo de la estructura pero no fueron refinados. Los cambios calculados en los ciclos finales del refinamiento por mínimos cuadrados fueron todos de menos de 0.1 de las desviaciones escalar correspondientes. El índice R final fue de 5.03%. Una diferencial de Fourier final reveló que la densidad electrónica estaba completa y estaba desplazada.

La estructura refinada se dibujó usando el paquete de SHELXTL:



Adicionalmente, las tablas 1-5 del documento anexo enseñan las coordenadas, factores de temperatura anisotrópica, distancias y ángulos.

3. CONCLUSIÓN:

En concordancia con los argumentos presentados en mi memorial del 05 de Julio de 2006, queda absolutamente demostrado que 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; así entonces, resulta innegable que la técnica de DRX es una metodología ampliamente conocida y plenamente aceptada para la identificación y caracterización de las diversas formas cristalinas de

276
H

los materiales, ya que provee una *huella digital* del compuesto, que lo identifica inequívocamente respecto de otras muestras cristalinas.

En consecuencia, solicito al Examinador tener en cuenta los anteriores datos y reconocer que la forma cristalina reivindicada se encuentra suficientemente definida y caracterizada.

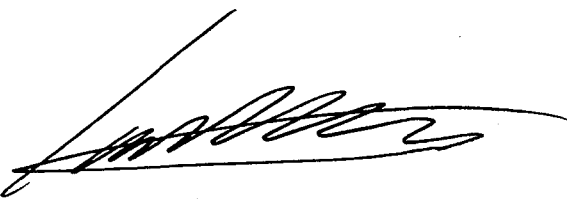
Con base en todo lo anterior, insisto en que el Capítulo Reivindicatorio actual reclama materia novedosa e inventiva, y es por esta razón que solicito al Examinador que evalúe de nuevo su posición reflejada en la resolución en cuestión.

Finalmente manifiesto que la presentación de la información contenida en este memorial no debe interpretarse en ningún momento como una aceptación de los argumentos esgrimidos por ese Despacho en relación con la falta de caracterización por solo presentar los picos característicos del patrón de DRX. Repito, la información adjunta ejemplifica la interpretación que se deriva de los datos de DRX.

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.

Anexo: Copia de los resultados cristalográficos obtenidos.

277

S

Table 1. Crystal data and structure refinement for CJ-11,972.

Identification code	F727	
Empirical formula	$C_{32}H_{42}N_2O^{+2} C_6H_6O_7^{-2} \cdot H_2O$	
Formula weight	678.80	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2(1)2(1)2(1)	
Unit cell dimensions	$a = 9.0009(2)$ Å	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 15.1879(4)$ Å	$\beta = 90^\circ$.
	$c = 26.7323(6)$ Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	$3654.43(15)$ Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.234 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.715 mm ⁻¹	
F(000)	1456	
Crystal size	0.06 x 0.20 x 0.20 mm ³	
Reflections collected	7966	
Independent reflections	2936 [R(int) = 0.0539]	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2936 / 0 / 449	
Goodness-of-fit on F ²	1.037	
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0503, wR2 = 0.1294	
Extinction coefficient	0.0021(3)	
Largest diff. peak and hole	0.263 and -0.215 e.Å ⁻³	

Experimental

Single Crystal X-Ray Analysis. A representative crystal was surveyed and a 1 Å data set (maximum $\sin \Theta/\lambda=0.5$) was collected on a Bruker CCD/RA diffractometer. Atomic scattering factors were taken from the International Tables for X-Ray Crystallography¹. All crystallographic calculations were facilitated by the SHELXTL² system. All diffractometer data were collected at room temperature. Pertinent crystal, data collection, and refinement are summarized in Table I.

A trial structure was obtained by direct methods. This trial structure refined routinely. Hydrogen positions were calculated wherever possible. The methyl hydrogens and the hydrogens on nitrogen and oxygen were located by difference Fourier techniques. The hydrogen parameters were added to the structure factor calculations but were not refined. The shifts calculated in the final cycles of least squares refinement were all less than 0.1 of the corresponding standard deviations. The final R-index was 5.03%. A final difference Fourier revealed no missing or misplaced electron density.

The refined structure was plotted using the SHELXTL plotting package (Figure 1). The absolute configuration was not determined in this analysis because no suitable "heavy atom" was present in the structure. Coordinates, anisotropic temperature factors, distances and angles are available as supplementary material (Tables 1-5).

References

1. **International Tables for X-Ray Crystallography**, Vol. IV, pp. 55,99,149 Birmingham: Kynoch Press, 1974.
2. **SHELXTL**, Version 5.1, Bruker AXS, 1997.

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for CJ-11,972. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	4418(6)	3011(4)	-960(2)	55(2)
C(2)	5537(7)	2385(4)	-1006(2)	56(2)
C(3)	6431(6)	2257(4)	-599(3)	59(2)
C(4)	6220(6)	2703(4)	-151(2)	58(2)
C(5)	5118(6)	3320(4)	-115(2)	50(1)
C(6)	4190(6)	3491(3)	-519(2)	48(1)
C(7)	3054(6)	4202(3)	-491(2)	58(2)
N(8)	3683(4)	5102(3)	-546(2)	52(1)
C(9)	4172(5)	5318(3)	-1051(2)	47(1)
C(10)	2851(6)	5503(4)	-1393(2)	63(2)
C(11)	3391(7)	5847(4)	-1885(2)	78(2)
C(12)	4039(6)	6782(4)	-1809(2)	67(2)
N(13)	4269(4)	6909(3)	-1261(2)	51(1)
C(14)	5184(5)	6149(3)	-1056(2)	45(1)
C(15)	2817(6)	6981(4)	-1001(2)	68(2)
C(16)	1844(6)	6197(4)	-1155(2)	71(2)
C(17)	5931(5)	6406(3)	-556(2)	45(1)
C(18)	6730(6)	7280(3)	-583(2)	45(1)
C(19)	8036(7)	7371(4)	-855(2)	60(2)
C(20)	8766(6)	8166(5)	-873(2)	66(2)
C(21)	8208(8)	8882(4)	-618(2)	70(2)
C(22)	6909(8)	8800(4)	-351(2)	67(2)
C(23)	6166(6)	8010(4)	-337(2)	54(1)
C(24)	6977(6)	5700(4)	-377(2)	50(1)
C(25)	7683(6)	5100(4)	-682(2)	65(2)
C(26)	8675(7)	4486(4)	-483(3)	83(2)
C(27)	8990(7)	4482(5)	11(4)	92(2)
C(28)	8303(8)	5076(6)	323(3)	89(2)
C(29)	7318(6)	5679(4)	132(3)	69(2)
O(30)	4855(4)	3807(2)	312(2)	69(1)
C(31)	5600(7)	3572(5)	743(2)	85(2)
C(32)	5767(7)	1916(4)	-1494(2)	72(2)
C(33)	6449(13)	1013(6)	-1421(3)	194(5)
C(34)	4473(10)	1760(8)	-1778(3)	195(6)
C(35)	6882(14)	2359(8)	-1781(3)	288(10)
C(1X)	8057(9)	4261(4)	-3097(3)	79(2)
C(2X)	9392(7)	4656(4)	-2822(2)	63(2)
C(3X)	9024(7)	5596(4)	-2645(2)	68(2)
C(4X)	8007(8)	5724(5)	-2218(2)	75(2)
O(5X)	8146(7)	6379(3)	-1946(2)	132(2)
O(6X)	7013(5)	5138(3)	-2125(2)	93(1)
C(7X)	9893(7)	4084(5)	-2399(3)	88(2)
C(8X)	10442(15)	3214(8)	-2545(7)	171(6)
O(9X)	11592(12)	2960(7)	-2385(8)	417(13)
O(10X)	9914(15)	2768(5)	-2830(3)	204(6)
O(11X)	10598(5)	4749(3)	-3167(2)	105(2)
O(12X)	8200(6)	4048(3)	-3537(2)	116(2)
O(13X)	6857(6)	4176(3)	-2844(2)	92(2)
O(1W)	5460(5)	8512(3)	-1541(2)	131(2)

279
9

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for CJ-11,972.

C(1)-C(2)	1.391(7)	C(20)-C(21)	1.377(8)
C(1)-C(6)	1.403(7)	C(21)-C(22)	1.375(8)
C(2)-C(3)	1.366(7)	C(22)-C(23)	1.374(7)
C(2)-C(32)	1.501(8)	C(24)-C(25)	1.378(7)
C(3)-C(4)	1.388(7)	C(24)-C(29)	1.395(7)
C(4)-C(5)	1.368(7)	C(25)-C(26)	1.396(8)
C(5)-O(30)	1.380(6)	C(26)-C(27)	1.350(9)
C(5)-C(6)	1.389(7)	C(27)-C(28)	1.377(9)
C(6)-C(7)	1.489(7)	C(28)-C(29)	1.373(8)
C(7)-N(8)	1.487(6)	O(30)-C(31)	1.379(6)
N(8)-C(9)	1.457(6)	C(32)-C(34)	1.410(9)
C(9)-C(10)	1.526(7)	C(32)-C(35)	1.432(10)
C(9)-C(14)	1.556(6)	C(32)-C(33)	1.514(10)
C(10)-C(11)	1.495(7)	C(1X)-O(12X)	1.228(7)
C(10)-C(16)	1.529(7)	C(1X)-O(13X)	1.280(8)
C(11)-C(12)	1.549(8)	C(1X)-C(2X)	1.531(9)
C(12)-N(13)	1.492(6)	C(2X)-O(11X)	1.431(6)
N(13)-C(15)	1.485(6)	C(2X)-C(7X)	1.495(8)
N(13)-C(14)	1.520(6)	C(2X)-C(3X)	1.541(7)
C(14)-C(17)	1.546(7)	C(3X)-C(4X)	1.475(8)
C(15)-C(16)	1.534(8)	C(4X)-O(5X)	1.239(7)
C(17)-C(24)	1.505(7)	C(4X)-O(6X)	1.286(7)
C(17)-C(18)	1.511(7)	C(7X)-C(8X)	1.463(13)
C(18)-C(23)	1.385(7)	C(8X)-O(10X)	1.125(18)
C(18)-C(19)	1.390(7)	C(8X)-O(9X)	1.184(15)
C(19)-C(20)	1.376(8)		
C(2)-C(1)-C(6)	122.3(5)	C(23)-C(18)-C(19)	118.6(5)
C(3)-C(2)-C(1)	117.0(5)	C(23)-C(18)-C(17)	120.5(5)
C(3)-C(2)-C(32)	122.9(6)	C(19)-C(18)-C(17)	120.9(5)
C(1)-C(2)-C(32)	120.0(6)	C(20)-C(19)-C(18)	120.6(5)
C(2)-C(3)-C(4)	122.5(5)	C(21)-C(20)-C(19)	120.1(5)
C(5)-C(4)-C(3)	119.6(5)	C(22)-C(21)-C(20)	119.7(5)
C(4)-C(5)-O(30)	123.3(5)	C(21)-C(22)-C(23)	120.5(5)
C(4)-C(5)-C(6)	120.6(5)	C(22)-C(23)-C(18)	120.5(5)
O(30)-C(5)-C(6)	116.1(5)	C(25)-C(24)-C(29)	117.4(5)
C(5)-C(6)-C(1)	118.0(5)	C(25)-C(24)-C(17)	124.8(5)
C(5)-C(6)-C(7)	120.6(5)	C(29)-C(24)-C(17)	117.7(5)
C(1)-C(6)-C(7)	121.3(5)	C(24)-C(25)-C(26)	120.7(6)
N(8)-C(7)-C(6)	113.6(4)	C(27)-C(26)-C(25)	120.7(7)
C(9)-N(8)-C(7)	114.5(4)	C(26)-C(27)-C(28)	119.7(6)
N(8)-C(9)-C(10)	111.2(4)	C(29)-C(28)-C(27)	120.1(7)
N(8)-C(9)-C(14)	111.6(4)	C(28)-C(29)-C(24)	121.3(6)
C(10)-C(9)-C(14)	107.6(4)	C(5)-O(30)-C(31)	118.0(4)
C(11)-C(10)-C(9)	109.8(5)	C(34)-C(32)-C(35)	111.7(8)
C(11)-C(10)-C(16)	108.5(5)	C(34)-C(32)-C(2)	115.7(6)
C(9)-C(10)-C(16)	109.8(4)	C(35)-C(32)-C(2)	109.8(6)
C(10)-C(11)-C(12)	109.1(5)	C(34)-C(32)-C(33)	104.7(7)
N(13)-C(12)-C(11)	107.4(4)	C(35)-C(32)-C(33)	102.2(8)
C(15)-N(13)-C(12)	110.3(4)	C(2)-C(32)-C(33)	111.9(6)
C(15)-N(13)-C(14)	111.4(4)	O(12X)-C(1X)-O(13X)	124.6(7)
C(12)-N(13)-C(14)	109.4(4)	O(12X)-C(1X)-C(2X)	118.7(7)
N(13)-C(14)-C(17)	110.8(4)	O(13X)-C(1X)-C(2X)	116.6(6)
N(13)-C(14)-C(9)	107.5(3)	O(11X)-C(2X)-C(7X)	108.4(5)
C(17)-C(14)-C(9)	116.8(4)	O(11X)-C(2X)-C(1X)	109.0(5)
N(13)-C(15)-C(16)	108.6(5)	C(7X)-C(2X)-C(1X)	111.8(5)
C(10)-C(16)-C(15)	108.0(4)	O(11X)-C(2X)-C(3X)	105.6(5)
C(24)-C(17)-C(18)	110.0(4)	C(7X)-C(2X)-C(3X)	111.8(5)
C(24)-C(17)-C(14)	111.6(4)	C(1X)-C(2X)-C(3X)	109.9(5)
C(18)-C(17)-C(14)	112.8(4)	C(4X)-C(3X)-C(2X)	119.5(5)

280

O(5X)-C(4X)-O(6X) 120.8(6)
O(5X)-C(4X)-C(3X) 119.8(7)
O(6X)-C(4X)-C(3X) 119.4(6)
C(8X)-C(7X)-C(2X) 115.2(9)

O(10X)-C(8X)-O(9X) 114.8(14)
O(10X)-C(8X)-C(7X) 125.5(15)
O(9X)-C(8X)-C(7X) 119.5(18)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

281
A

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for CJ-11,972. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C(1)	52(4)	43(4)	70(4)	14(4)	0(3)	-2(4)
C(2)	59(4)	42(4)	66(4)	0(3)	3(4)	-4(4)
C(3)	49(4)	49(4)	80(4)	9(4)	5(4)	6(3)
C(4)	59(4)	51(4)	63(4)	6(3)	-9(3)	2(4)
C(5)	53(4)	44(4)	55(4)	6(3)	2(4)	-5(3)
C(6)	38(3)	38(3)	69(4)	7(3)	1(3)	-3(3)
C(7)	50(3)	51(4)	72(4)	11(3)	1(3)	-3(3)
N(8)	47(2)	39(3)	70(3)	0(2)	3(2)	9(2)
C(9)	50(3)	47(3)	43(3)	0(3)	0(3)	-1(3)
C(10)	66(4)	68(4)	55(4)	6(3)	-11(3)	-13(4)
C(11)	79(4)	86(5)	70(4)	7(4)	-28(3)	-3(4)
C(12)	73(4)	66(4)	61(4)	13(3)	-20(3)	-1(4)
N(13)	49(3)	43(3)	62(3)	12(2)	-4(2)	2(2)
C(14)	41(3)	37(3)	56(3)	5(3)	-2(3)	3(3)
C(15)	51(4)	66(4)	87(4)	12(3)	2(3)	18(4)
C(16)	49(3)	79(5)	85(4)	22(4)	-13(3)	3(4)
C(17)	42(3)	40(3)	54(3)	9(3)	-3(3)	4(3)
C(18)	45(4)	40(4)	52(3)	3(3)	-5(3)	-1(3)
C(19)	57(4)	49(4)	72(4)	1(3)	-2(4)	-8(4)
C(20)	55(4)	67(5)	75(4)	5(4)	3(3)	-6(4)
C(21)	81(5)	50(4)	79(4)	6(4)	-19(4)	-13(4)
C(22)	75(5)	54(5)	71(4)	-14(3)	-5(4)	10(4)
C(23)	55(4)	41(4)	66(4)	-6(3)	-3(3)	-4(4)
C(24)	37(3)	52(4)	61(4)	6(3)	-2(3)	-4(3)
C(25)	46(3)	64(4)	85(4)	5(4)	-1(3)	4(4)
C(26)	55(4)	60(5)	136(7)	9(5)	-1(4)	12(4)
C(27)	50(4)	89(6)	135(7)	52(6)	-24(5)	5(4)
C(28)	69(5)	104(6)	93(5)	39(5)	-23(5)	-5(5)
C(29)	58(4)	74(4)	76(5)	9(4)	-13(3)	-2(4)
O(30)	77(3)	70(3)	60(3)	-7(2)	-5(2)	-1(2)
C(31)	90(4)	101(5)	63(4)	-11(4)	-4(4)	-7(4)
C(32)	81(5)	63(4)	72(5)	0(4)	15(4)	1(4)
C(33)	309(15)	156(10)	117(7)	-61(7)	14(8)	75(11)
C(34)	125(7)	286(15)	174(9)	-156(10)	-3(7)	34(9)
C(35)	440(20)	286(16)	142(8)	-135(10)	179(12)	-219(17)
C(1X)	92(6)	63(4)	81(5)	-3(4)	-13(5)	0(4)
C(2X)	67(4)	45(4)	78(4)	-7(4)	13(4)	-7(3)
C(3X)	69(4)	61(4)	74(4)	-2(3)	4(4)	1(3)
C(4X)	95(5)	58(5)	72(5)	-1(4)	-2(4)	2(5)
O(5X)	228(6)	72(3)	96(3)	-27(3)	42(4)	-29(4)
O(6X)	98(3)	77(3)	104(3)	-15(3)	33(3)	-6(3)
C(7X)	69(4)	71(5)	124(6)	-1(5)	-20(4)	-2(4)
C(8X)	125(9)	89(10)	299(19)	54(10)	61(11)	70(8)
O(9X)	204(9)	133(7)	910(40)	-54(13)	-181(15)	82(7)
O(10X)	403(17)	84(5)	124(5)	14(4)	73(6)	71(7)
O(11X)	86(3)	89(3)	139(4)	-11(3)	38(3)	-6(3)
O(12X)	151(5)	118(4)	78(3)	-31(3)	-5(3)	6(4)
O(13X)	68(3)	102(4)	105(3)	-31(3)	2(3)	-21(3)
O(1W)	120(4)	94(4)	178(5)	58(3)	-87(4)	-33(3)

202
10

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$) for CJ-11,972.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	3778	3118	-1241	80
H(3)	7234	1843	-623	80
H(4)	6844	2579	132	80
H(7A)	2329	4108	-749	80
H(7B)	2552	4163	-174	80
H(8A)	2991	5496	-451	80
H(8B)	4461	5156	-337	80
H(9)	4721	4829	-1183	80
H(10)	2299	4970	-1445	80
H(11A)	2583	5868	-2119	80
H(11B)	4142	5463	-2017	80
H(12A)	4965	6839	-1984	80
H(12B)	3362	7217	-1936	80
H(13A)	4958	7558	-1233	80
H(14)	5966	6038	-1292	80
H(15A)	2337	7523	-1092	80
H(15B)	2964	6978	-646	80
H(16A)	1352	5957	-867	80
H(16B)	1102	6384	-1390	80
H(17)	5159	6462	-311	80
H(19)	8432	6874	-1033	80
H(20)	9666	8222	-1063	80
H(21)	8724	9435	-626	80
H(22)	6518	9298	-174	80
H(23)	5248	7964	-156	80
H(25)	7490	5104	-1035	80
H(26)	9137	4063	-700	80
H(27)	9691	4066	143	80
H(28)	8512	5069	675	80
H(29)	6855	6095	353	80
H(31A)	5416	4003	998	80
H(31B)	6647	3543	676	80
H(31C)	5256	3007	854	80
H(33A)	6777	788	-1738	80
H(33B)	5721	623	-1281	80
H(33C)	7281	1057	-1197	80
H(34A)	4746	1591	-2111	80
H(34B)	3886	2288	-1790	80
H(34C)	3906	1297	-1625	80
H(35A)	6434	2831	-1966	80
H(35B)	7333	1951	-2009	80
H(35C)	7625	2593	-1560	80
H(3X1)	9946	5879	-2562	80
H(3X2)	8613	5908	-2925	80
H(7X1)	10667	4385	-2221	80
H(7X2)	9076	4007	-2173	80
H(11Z)	9740(60)	4700(40)	-3445(19)	80
H(13X)	6780(60)	4450(40)	-2540(20)	80
H(1W1)	6285	8764	-1528	80
H(2W1)	4754	8798	-1709	80

283
H



GLOBAL RESEARCH & DEVELOPMENT
GROTON, CT 06340
X-RAY CRYSTALLOGRAPHY

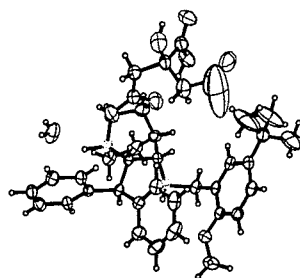
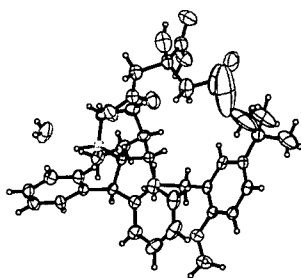
784

XZ

PFIZER ID NUMBER:
CJ-11,972-10

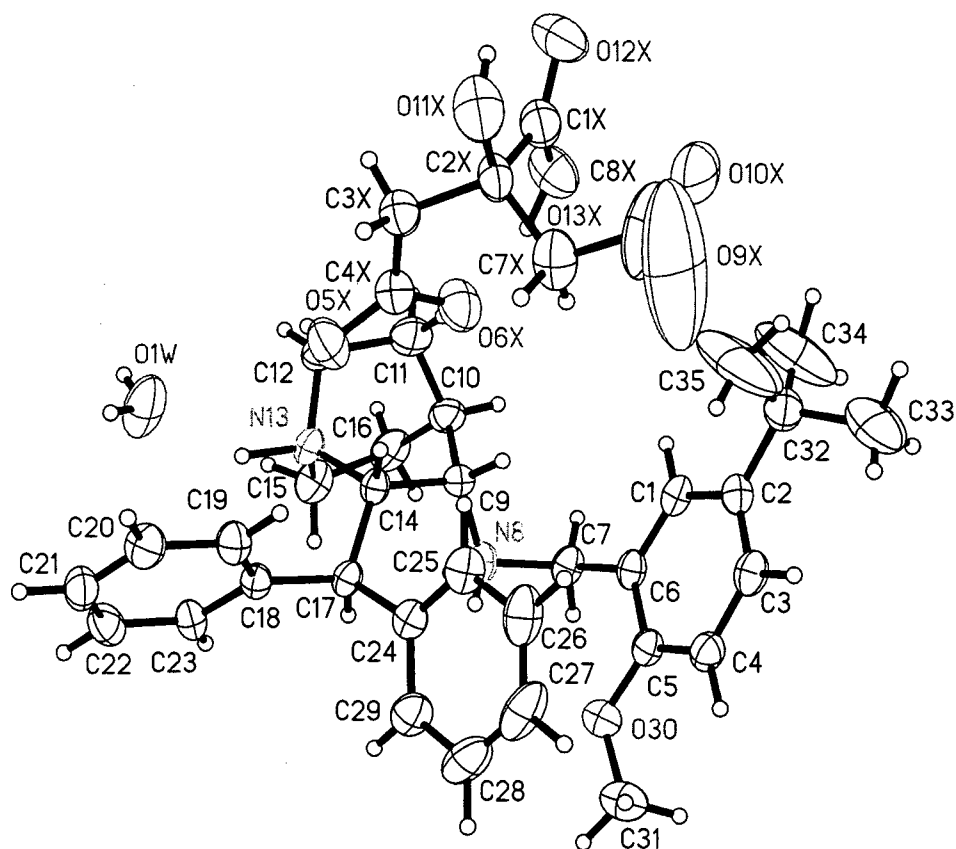
X-RAY CODE:
F727

DATE:
January 8, 2001



ADDITIONAL DRAWING(S) ON FOLLOWING PAGE(S)

265



279 - 86

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

COPIA

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.

COMPLEMENTO AL 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, me permito adjuntar información complementaria a mi recurso radicado el 05 de Julio de 2006.

1. ANTECEDENTES

En la resolución No. 13279 del 25 de Mayo de 2005, el Examinador manifiesta repetidamente que la materia reivindicada en la presente solicitud, correspondiente a una forma cristalina del citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina, no se encontraría adecuadamente caracterizada e inequívocamente definida, dado que según el Examinador, el patrón de difracción de rayos X (DRX) describiendo las propiedades del cristal no resultarían definitivas y concluyentes para identificar el cristal y éste debe describirse mediante sus atributos estructurales y no en atención exclusiva a sus propiedades de estado físico-químicas representadas por el perfil de DRX.

2. NATURALEZA DE LA INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA:

Con el ánimo de clarificar la identidad de la forma cristalina del citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina, adjunto con éste memorial los resultados del análisis estructural del cristal.

Los ensayos realizados corresponden al análisis de un cristal representativo del cual se recogió un set de datos de $1\text{\AA}$ (máximo sin $\Theta/\delta=0.5$) usando un difractómetro CCD/RA Broker. Los factores de dispersión atómica se tomaron de las tablas internacionales para cristalografía por rayos-X.¹ Todos los cálculos cristalográficos fueron realizados por un sistema SHELXTL.² Los datos del difractómetro se recolectaron a temperatura ambiente. En resumen los datos penitentes del cristal se resumen así:

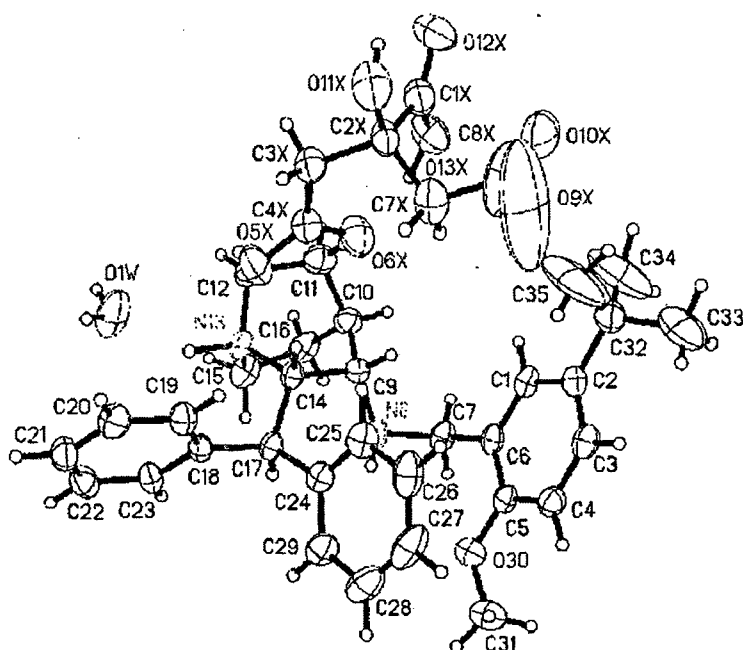
- Fórmula empírica: $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}^{+2} \cdot \text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7^{-2} \cdot \text{H}_2\text{O}$
- Sistema cristalino: Ortorómbico
- Space group: $p2(1)2(1)2(1)$
- Dimensiones de la unidad de celda: $a = 9.0009(2) \text{\AA}$ $\alpha = 90^\circ$
 $b = 15.1879(4) \text{\AA}$ $\beta = 90^\circ$
 $c = 26.7323(6) \text{\AA}$ $\gamma = 90^\circ$
- Volumen: $3654.43(15) \text{\AA}^3$
- Densidad (calculada): 1.234 Mg/m^3
- Coeficiente de absorción: 0.715 mm^{-1}
- Tamaño del cristal: $0.06 \times 0.20 \times 0.20 \text{ mm}^3$
- Reflexiones recolectadas: 7966
- Reflexiones independientes: $2936 [R(\text{int}) = 0.0539]$
- Corrección de la absorción: Ninguna
- Método de refinamiento: Matriz completa de mínimos cuadrados en F^2
- Goodness on fit en F^2 : 1.037
- Índices R finales [$I > 2\sigma(1)$]: $R1 = 0.0503$, $WR2 = 0.1294$
- Coeficiente de extinción: $0.0021(3)$
- Máxima diferencia entre pico y hoyo: $0.263 \text{ y } -0.215 \text{ e.\AA}^{-3}$

¹ Internacional tables for X-ray Cristalography, Vol. IV, pp. 55,99,149 Birmingham: Kynoch Press, 1974.

² SELXTL, Version 5.1, Broker AXS, 1997.

Una estructura de ensayo fue obtenida por métodos directos. Esta estructura se refinó de manera rutinaria. La posición de los hidrógenos se calculó cuando era posible. Los hidrógenos metílicos y los hidrógenos en nitrógenos y oxígenos se localizaron por técnicas de Fourier diferenciales. Los parámetros de los hidrógenos a los factores de cálculo de la estructura pero no fueron refinados. Los cambios calculados en los ciclos finales del refinamiento por mínimos cuadrados fueron todos de menos de 0.1 de las desviaciones escalar correspondientes. El índice R final fue de 5.03%. Una diferencial de Fourier final reveló que la densidad electrónica estaba completa y estaba desplazada.

La estructura refinada se dibujó usando el paquete de SHELXTL:



Adicionalmente, las tablas 1-5 del documento anexo enseñan las coordenadas, factores de temperatura anisotrópica, distancias y ángulos.

3. CONCLUSIÓN:

En concordancia con los argumentos presentados en mi memorial del 05 de Julio de 2006, queda absolutamente demostrado que 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; así entonces, resulta innegable 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, ya que provee una *huella digital* del compuesto, que lo identifica inequívocamente respecto de otras muestras cristalinas.

En consecuencia, solicito al Examinador tener en cuenta los anteriores datos y reconocer que la forma cristalina reivindicada se encuentra suficientemente definida y caracterizada.

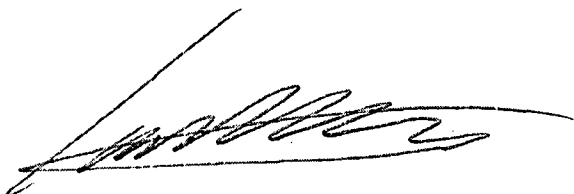
Con base en todo lo anterior, insisto en que el Capítulo Reivindicatorio actual reclama materia novedosa e inventiva, y es por esta razón que solicito al Examinador que evalúe de nuevo su posición reflejada en la resolución en cuestión.

Finalmente manifiesto que la presentación de la información contenida en este memorial no debe interpretarse en ningún momento como una aceptación de los argumentos esgrimidos por ese Despacho en relación con la falta de caracterización por solo presentar los picos característicos del patrón de DRX. Repito, la información adjunta ejemplifica la interpretación que se deriva de los datos de DRX.

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.

Anexo: Copia de los resultados cristalográficos obtenidos.

Table 1. Crystal data and structure refinement for CJ-11,972.

Identification code	F727	
Empirical formula	$C_{32}H_{42}N_2O^{+2} C_6H_6O_7^{-2} \cdot H_2O$	
Formula weight	678.80	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2(1)2(1)2(1)	
Unit cell dimensions	$a = 9.0009(2)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 15.1879(4)$ Å	$\beta = 90^\circ$
	$c = 26.7323(6)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	$3654.43(15)$ Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.234 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.715 mm ⁻¹	
F(000)	1456	
Crystal size	0.06 x 0.20 x 0.20 mm ³	
Reflections collected	7966	
Independent reflections	2936 [R(int) = 0.0539]	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2936 / 0 / 449	
Goodness-of-fit on F ²	1.037	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0503, wR2 = 0.1294	
Extinction coefficient	0.0021(3)	
Largest diff. peak and hole	0.263 and -0.215 e.Å ⁻³	

283²⁹⁰

2842911

Experimental

Single Crystal X-Ray Analysis. A representative crystal was surveyed and a 1 Å data set (maximum $\sin \Theta/\lambda=0.5$) was collected on a Bruker CCD/RA diffractometer. Atomic scattering factors were taken from the International Tables for X-Ray Crystallography¹. All crystallographic calculations were facilitated by the SHELXTL² system. All diffractometer data were collected at room temperature. Pertinent crystal, data collection, and refinement are summarized in Table I.

A trial structure was obtained by direct methods. This trial structure refined routinely. Hydrogen positions were calculated wherever possible. The methyl hydrogens and the hydrogens on nitrogen and oxygen were located by difference Fourier techniques. The hydrogen parameters were added to the structure factor calculations but were not refined. The shifts calculated in the final cycles of least squares refinement were all less than 0.1 of the corresponding standard deviations. The final R-index was 5.03%. A final difference Fourier revealed no missing or misplaced electron density.

The refined structure was plotted using the SHELXTL plotting package (Figure 1). The absolute configuration was not determined in this analysis because no suitable "heavy atom" was present in the structure. Coordinates, anisotropic temperature factors, distances and angles are available as supplementary material (Tables 1-5).

References

1. **International Tables for X-Ray Crystallography**, Vol. IV, pp. 55,99,149 Birmingham: Kynoch Press, 1974.
2. **SHELXTL**, Version 5.1, Bruker AXS, 1997.

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for CJ-11,972. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	4418(6)	3011(4)	-960(2)	55(2)
C(2)	5537(7)	2385(4)	-1006(2)	56(2)
C(3)	6431(6)	2257(4)	-599(3)	59(2)
C(4)	6220(6)	2703(4)	-151(2)	58(2)
C(5)	5118(6)	3320(4)	-115(2)	50(1)
C(6)	4190(6)	3491(3)	-519(2)	48(1)
C(7)	3054(6)	4202(3)	-491(2)	58(2)
N(8)	3683(4)	5102(3)	-546(2)	52(1)
C(9)	4172(5)	5318(3)	-1051(2)	47(1)
C(10)	2851(6)	5503(4)	-1393(2)	63(2)
C(11)	3391(7)	5847(4)	-1885(2)	78(2)
C(12)	4039(6)	6782(4)	-1809(2)	67(2)
N(13)	4269(4)	6909(3)	-1261(2)	51(1)
C(14)	5184(5)	6149(3)	-1056(2)	45(1)
C(15)	2817(6)	6981(4)	-1001(2)	68(2)
C(16)	1844(6)	6197(4)	-1155(2)	71(2)
C(17)	5931(5)	6406(3)	-556(2)	45(1)
C(18)	6730(6)	7280(3)	-583(2)	45(1)
C(19)	8036(7)	7371(4)	-855(2)	60(2)
C(20)	8766(6)	8166(5)	-873(2)	66(2)
C(21)	8208(8)	8882(4)	-618(2)	70(2)
C(22)	6909(8)	8800(4)	-351(2)	67(2)
C(23)	6166(6)	8010(4)	-337(2)	54(1)
C(24)	6977(6)	5700(4)	-377(2)	50(1)
C(25)	7683(6)	5100(4)	-682(2)	65(2)
C(26)	8675(7)	4486(4)	-483(3)	83(2)
C(27)	8990(7)	4482(5)	11(4)	92(2)
C(28)	8303(8)	5076(6)	323(3)	89(2)
C(29)	7318(6)	5679(4)	132(3)	69(2)
O(30)	4855(4)	3807(2)	312(2)	69(1)
C(31)	5600(7)	3572(5)	743(2)	85(2)
C(32)	5767(7)	1916(4)	-1494(2)	72(2)
C(33)	6449(13)	1013(6)	-1421(3)	194(5)
C(34)	4473(10)	1760(8)	-1778(3)	195(6)
C(35)	6882(14)	2359(8)	-1781(3)	288(10)
C(1X)	8057(9)	4261(4)	-3097(3)	79(2)
C(2X)	9392(7)	4656(4)	-2822(2)	63(2)
C(3X)	9024(7)	5596(4)	-2645(2)	68(2)
C(4X)	8007(8)	5724(5)	-2218(2)	75(2)
O(5X)	8146(7)	6379(3)	-1946(2)	132(2)
O(6X)	7013(5)	5138(3)	-2125(2)	93(1)
C(7X)	9893(7)	4084(5)	-2399(3)	88(2)
C(8X)	10442(15)	3214(8)	-2545(7)	171(6)
O(9X)	11592(12)	2960(7)	-2385(8)	417(13)
O(10X)	9914(15)	2768(5)	-2830(3)	204(6)
O(11X)	10598(5)	4749(3)	-3167(2)	105(2)
O(12X)	8200(6)	4048(3)	-3537(2)	116(2)
O(13X)	6857(6)	4176(3)	-2844(2)	92(2)
O(1W)	5460(5)	8512(3)	-1541(2)	131(2)

292
285

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for CJ-11,972.

C(1)-C(2)	1.391(7)	C(20)-C(21)	1.377(8)
C(1)-C(6)	1.403(7)	C(21)-C(22)	1.375(8)
C(2)-C(3)	1.366(7)	C(22)-C(23)	1.374(7)
C(2)-C(32)	1.501(8)	C(24)-C(25)	1.378(7)
C(3)-C(4)	1.388(7)	C(24)-C(29)	1.395(7)
C(4)-C(5)	1.368(7)	C(25)-C(26)	1.396(8)
C(5)-O(30)	1.380(6)	C(26)-C(27)	1.350(9)
C(5)-C(6)	1.389(7)	C(27)-C(28)	1.377(9)
C(6)-C(7)	1.489(7)	C(28)-C(29)	1.373(8)
C(7)-N(8)	1.487(6)	O(30)-C(31)	1.379(6)
N(8)-C(9)	1.457(6)	C(32)-C(34)	1.410(9)
C(9)-C(10)	1.526(7)	C(32)-C(35)	1.432(10)
C(9)-C(14)	1.556(6)	C(32)-C(33)	1.514(10)
C(10)-C(11)	1.495(7)	C(1X)-O(12X)	1.228(7)
C(10)-C(16)	1.529(7)	C(1X)-O(13X)	1.280(8)
C(11)-C(12)	1.549(8)	C(1X)-C(2X)	1.531(9)
C(12)-N(13)	1.492(6)	C(2X)-O(11X)	1.431(6)
N(13)-C(15)	1.485(6)	C(2X)-C(7X)	1.495(8)
N(13)-C(14)	1.520(6)	C(2X)-C(3X)	1.541(7)
C(14)-C(17)	1.546(7)	C(3X)-C(4X)	1.475(8)
C(15)-C(16)	1.534(8)	C(4X)-O(5X)	1.239(7)
C(17)-C(24)	1.505(7)	C(4X)-O(6X)	1.286(7)
C(17)-C(18)	1.511(7)	C(7X)-C(8X)	1.463(13)
C(18)-C(23)	1.385(7)	C(8X)-O(10X)	1.125(18)
C(18)-C(19)	1.390(7)	C(8X)-O(9X)	1.184(15)
C(19)-C(20)	1.376(8)		
C(2)-C(1)-C(6)	122.3(5)	C(23)-C(18)-C(19)	118.6(5)
C(3)-C(2)-C(1)	117.0(5)	C(23)-C(18)-C(17)	120.5(5)
C(3)-C(2)-C(32)	122.9(6)	C(19)-C(18)-C(17)	120.9(5)
C(1)-C(2)-C(32)	120.0(6)	C(20)-C(19)-C(18)	120.6(5)
C(2)-C(3)-C(4)	122.5(5)	C(21)-C(20)-C(19)	120.1(5)
C(5)-C(4)-C(3)	119.6(5)	C(22)-C(21)-C(20)	119.7(5)
C(4)-C(5)-O(30)	123.3(5)	C(21)-C(22)-C(23)	120.5(5)
C(4)-C(5)-C(6)	120.6(5)	C(22)-C(23)-C(18)	120.5(5)
O(30)-C(5)-C(6)	116.1(5)	C(25)-C(24)-C(29)	117.4(5)
C(5)-C(6)-C(1)	118.0(5)	C(25)-C(24)-C(17)	124.8(5)
C(5)-C(6)-C(7)	120.6(5)	C(29)-C(24)-C(17)	117.7(5)
C(1)-C(6)-C(7)	121.3(5)	C(24)-C(25)-C(26)	120.7(6)
N(8)-C(7)-C(6)	113.6(4)	C(27)-C(26)-C(25)	120.7(7)
C(9)-N(8)-C(7)	114.5(4)	C(26)-C(27)-C(28)	119.7(6)
N(8)-C(9)-C(10)	111.2(4)	C(29)-C(28)-C(27)	120.1(7)
N(8)-C(9)-C(14)	111.6(4)	C(28)-C(29)-C(24)	121.3(6)
C(10)-C(9)-C(14)	107.6(4)	C(5)-O(30)-C(31)	118.0(4)
C(11)-C(10)-C(9)	109.8(5)	C(34)-C(32)-C(35)	111.7(8)
C(11)-C(10)-C(16)	108.5(5)	C(34)-C(32)-C(2)	115.7(6)
C(9)-C(10)-C(16)	109.8(4)	C(35)-C(32)-C(2)	109.8(6)
C(10)-C(11)-C(12)	109.1(5)	C(34)-C(32)-C(33)	104.7(7)
N(13)-C(12)-C(11)	107.4(4)	C(35)-C(32)-C(33)	102.2(8)
C(15)-N(13)-C(12)	110.3(4)	C(2)-C(32)-C(33)	111.9(6)
C(15)-N(13)-C(14)	111.4(4)	O(12X)-C(1X)-O(13X)	124.6(7)
C(12)-N(13)-C(14)	109.4(4)	O(12X)-C(1X)-C(2X)	118.7(7)
N(13)-C(14)-C(17)	110.8(4)	O(13X)-C(1X)-C(2X)	116.6(6)
N(13)-C(14)-C(9)	107.5(3)	O(11X)-C(2X)-C(7X)	108.4(5)
C(17)-C(14)-C(9)	116.8(4)	O(11X)-C(2X)-C(1X)	109.0(5)
N(13)-C(15)-C(16)	108.6(5)	C(7X)-C(2X)-C(1X)	111.8(5)
C(10)-C(16)-C(15)	108.0(4)	O(11X)-C(2X)-C(3X)	105.6(5)
C(24)-C(17)-C(18)	110.0(4)	C(7X)-C(2X)-C(3X)	111.8(5)
C(24)-C(17)-C(14)	111.6(4)	C(1X)-C(2X)-C(3X)	109.9(5)
C(18)-C(17)-C(14)	112.8(4)	C(4X)-C(3X)-C(2X)	119.5(5)

286293

287²⁹⁴

O(5X)-C(4X)-O(6X)	120.8(6)	O(10X)-C(8X)-O(9X)	114.8(14)
O(5X)-C(4X)-C(3X)	119.8(7)	O(10X)-C(8X)-C(7X)	125.5(15)
O(6X)-C(4X)-C(3X)	119.4(6)	O(9X)-C(8X)-C(7X)	119.5(18)
C(8X)-C(7X)-C(2X)	115.2(9)		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for CJ-11,972. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C(1)	52(4)	43(4)	70(4)	14(4)	0(3)	-2(4)
C(2)	59(4)	42(4)	66(4)	0(3)	3(4)	-4(4)
C(3)	49(4)	49(4)	80(4)	9(4)	5(4)	6(3)
C(4)	59(4)	51(4)	63(4)	6(3)	-9(3)	2(4)
C(5)	53(4)	44(4)	55(4)	6(3)	2(4)	-5(3)
C(6)	38(3)	38(3)	69(4)	7(3)	1(3)	-3(3)
C(7)	50(3)	51(4)	72(4)	11(3)	1(3)	-3(3)
N(8)	47(2)	39(3)	70(3)	0(2)	3(2)	9(2)
C(9)	50(3)	47(3)	43(3)	0(3)	0(3)	-1(3)
C(10)	66(4)	68(4)	55(4)	6(3)	-11(3)	-13(4)
C(11)	79(4)	86(5)	70(4)	7(4)	-28(3)	-3(4)
C(12)	73(4)	66(4)	61(4)	13(3)	-20(3)	-1(4)
N(13)	49(3)	43(3)	62(3)	12(2)	-4(2)	2(2)
C(14)	41(3)	37(3)	56(3)	5(3)	-2(3)	3(3)
C(15)	51(4)	66(4)	87(4)	12(3)	2(3)	18(4)
C(16)	49(3)	79(5)	85(4)	22(4)	-13(3)	3(4)
C(17)	42(3)	40(3)	54(3)	9(3)	-3(3)	4(3)
C(18)	45(4)	40(4)	52(3)	3(3)	-5(3)	-1(3)
C(19)	57(4)	49(4)	72(4)	1(3)	-2(4)	-8(4)
C(20)	55(4)	67(5)	75(4)	5(4)	3(3)	-6(4)
C(21)	81(5)	50(4)	79(4)	6(4)	-19(4)	-13(4)
C(22)	75(5)	54(5)	71(4)	-14(3)	-5(4)	10(4)
C(23)	55(4)	41(4)	66(4)	-6(3)	-3(3)	-4(4)
C(24)	37(3)	52(4)	61(4)	6(3)	-2(3)	-4(3)
C(25)	46(3)	64(4)	85(4)	5(4)	-1(3)	4(4)
C(26)	55(4)	60(5)	136(7)	9(5)	-1(4)	12(4)
C(27)	50(4)	89(6)	135(7)	52(6)	-24(5)	5(4)
C(28)	69(5)	104(6)	93(5)	39(5)	-23(5)	-5(5)
C(29)	58(4)	74(4)	76(5)	9(4)	-13(3)	-2(4)
O(30)	77(3)	70(3)	60(3)	-7(2)	-5(2)	-1(2)
C(31)	90(4)	101(5)	63(4)	-11(4)	-4(4)	-7(4)
C(32)	81(5)	63(4)	72(5)	0(4)	15(4)	1(4)
C(33)	309(15)	156(10)	117(7)	-61(7)	14(8)	75(11)
C(34)	125(7)	286(15)	174(9)	-156(10)	-3(7)	34(9)
C(35)	440(20)	286(16)	142(8)	-135(10)	179(12)	-219(17)
C(1X)	92(6)	63(4)	81(5)	-3(4)	-13(5)	0(4)
C(2X)	67(4)	45(4)	78(4)	-7(4)	13(4)	-7(3)
C(3X)	69(4)	61(4)	74(4)	-2(3)	4(4)	1(3)
C(4X)	95(5)	58(5)	72(5)	-1(4)	-2(4)	2(5)
O(5X)	228(6)	72(3)	96(3)	-27(3)	42(4)	-29(4)
O(6X)	98(3)	77(3)	104(3)	-15(3)	33(3)	-6(3)
C(7X)	69(4)	71(5)	124(6)	-1(5)	-20(4)	-2(4)
C(8X)	125(9)	89(10)	299(19)	54(10)	61(11)	70(8)
O(9X)	204(9)	133(7)	910(40)	-54(13)	-181(15)	82(7)
O(10X)	403(17)	84(5)	124(5)	14(4)	73(6)	71(7)
O(11X)	86(3)	89(3)	139(4)	-11(3)	38(3)	-6(3)
O(12X)	151(5)	118(4)	78(3)	-31(3)	-5(3)	6(4)
O(13X)	68(3)	102(4)	105(3)	-31(3)	2(3)	-21(3)
O(1W)	120(4)	94(4)	178(5)	58(3)	-87(4)	-33(3)

295
288

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for CJ-11,972.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	3778	3118	-1241	80
H(3)	7234	1843	-623	80
H(4)	6844	2579	132	80
H(7A)	2329	4108	-749	80
H(7B)	2552	4163	-174	80
H(8A)	2991	5496	-451	80
H(8B)	4461	5156	-337	80
H(9)	4721	4829	-1183	80
H(10)	2299	4970	-1445	80
H(11A)	2583	5868	-2119	80
H(11B)	4142	5463	-2017	80
H(12A)	4965	6839	-1984	80
H(12B)	3362	7217	-1936	80
H(13A)	4958	7558	-1233	80
H(14)	5966	6038	-1292	80
H(15A)	2337	7523	-1092	80
H(15B)	2964	6978	-646	80
H(16A)	1352	5957	-867	80
H(16B)	1102	6384	-1390	80
H(17)	5159	6462	-311	80
H(19)	8432	6874	-1033	80
H(20)	9666	8222	-1063	80
H(21)	8724	9435	-626	80
H(22)	6518	9298	-174	80
H(23)	5248	7964	-156	80
H(25)	7490	5104	-1035	80
H(26)	9137	4063	-700	80
H(27)	9691	4066	143	80
H(28)	8512	5069	675	80
H(29)	6855	6095	353	80
H(31A)	5416	4003	998	80
H(31B)	6647	3543	676	80
H(31C)	5256	3007	854	80
H(33A)	6777	788	-1738	80
H(33B)	5721	623	-1281	80
H(33C)	7281	1057	-1197	80
H(34A)	4746	1591	-2111	80
H(34B)	3886	2288	-1790	80
H(34C)	3906	1297	-1625	80
H(35A)	6434	2831	-1966	80
H(35B)	7333	1951	-2009	80
H(35C)	7625	2593	-1560	80
H(3X1)	9946	5879	-2562	80
H(3X2)	8613	5908	-2925	80
H(7X1)	10667	4385	-2221	80
H(7X2)	9076	4007	-2173	80
H(11Z)	9740(60)	4700(40)	-3445(19)	80
H(13X)	6780(60)	4450(40)	-2540(20)	80
H(1W1)	6285	8764	-1528	80
H(2W1)	4754	8798	-1709	80

296
289



GLOBAL RESEARCH & DEVELOPMENT
GROTON, CT 06340
X-RAY CRYSTALLOGRAPHY

297
290

PFIZER ID NUMBER:

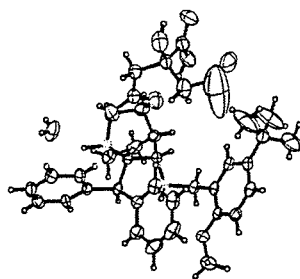
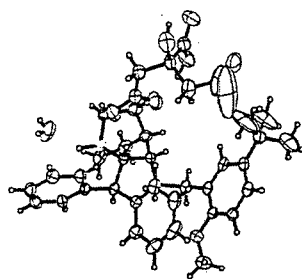
CJ-11,972-10

X-RAY CODE:

F727

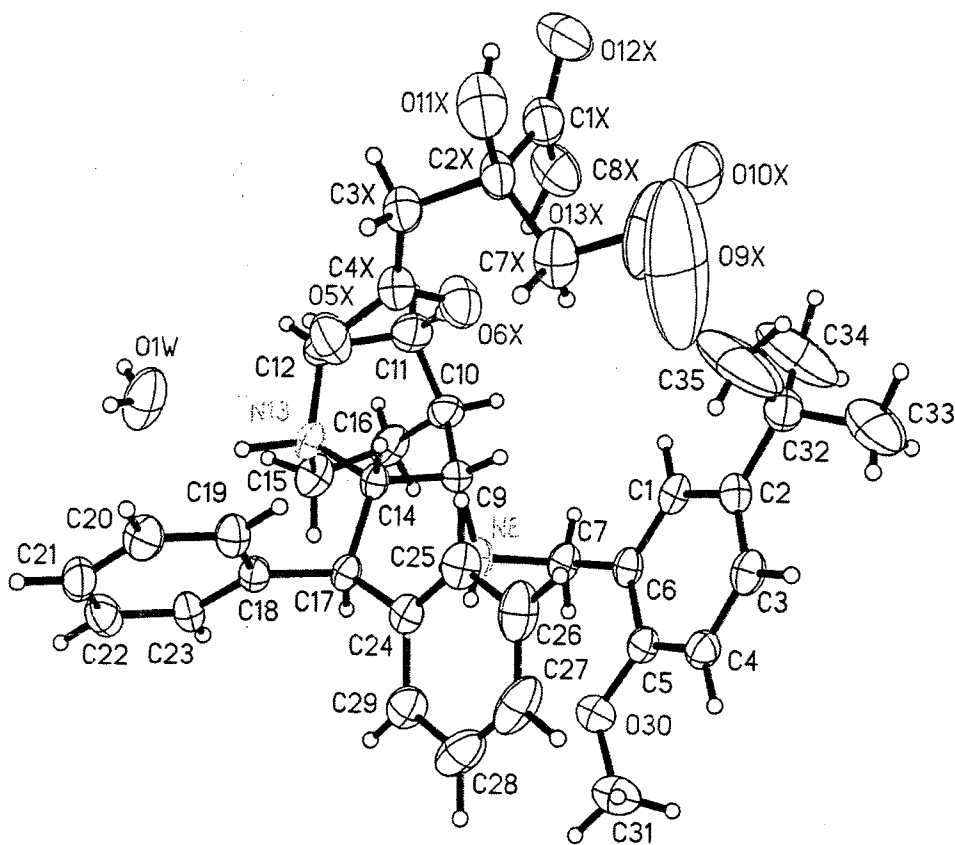
DATE:

January 8, 2001



ADDITIONAL DRAWING(S) ON FOLLOWING PAGE(S)

29/8
20/8



**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación N° 00 39195

Una vez recibido y estudiado el recurso de reposición presentado por el interesado, contra lo que dicta la Resolución N°13279 de 25/05/2006 donde se niega el otorgamiento de Patente de Invención, se emite el siguiente concepto:

1. Documentos estudiados:

- El resumen y el capítulo descriptivo de la solicitud de los folios 36 y 27 a 31 respectivamente.
- El ejemplo ilustrativo de la invención del folio 32.
- Las cláusulas 1 a 10 relacionadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud y que se encuentran en los folios 33 a 35.
- El primer examen de forma realizado a la solicitud y que se encuentra en los folios 41 a 43.
- La copia de la solicitud original mediante la cual se reivindica prioridad de Estados Unidos US60/136,992 de 01/06/1999 en los folios 18 a 26, junto con su traducción correspondiente en los folios 13 a 16.
- La respuesta al primer examen de forma realizado a la solicitud y que se encuentra en los folios 45 a 49.
- El capítulo reivindicatorio modificado, producto del requerimiento técnico correspondiente al examen primero de forma y que cuenta con 10 cláusulas, en los folios 47 a 49.
- El examen técnico de fondo No. 01052 que se encuentra en los folios 59 a 75.
- La respuesta al examen técnico de fondo No. 01052, que se encuentra en los folios 76 a 113.
- El capítulo reivindicatorio, allegado con motivo del requerimiento técnico de fondo No. 01052, que cuenta con diez cláusulas y está presente en los folios 99 a 101.
- El segundo examen técnico de fondo No. 01980 que se encuentra en los folios 114 a 131.
- La respuesta al examen técnico de fondo No. 01980, que se encuentra en los folios 132 a 161.
- El nuevo capítulo reivindicatorio, allegado con motivo del requerimiento técnico de fondo No. 01980, que cuenta con nueve cláusulas y está presente en los folios 153 y 154.
- El examen definitivo de fondo No. 696, realizado en virtud del art. 48 de la Decisión 486, que se encuentra en los folios 162 a 178.
- La resolución No. 13279 de 25/05/2006, mediante la cual se niega el privilegio de patente de invención para la creación y que se encuentra en los folios 179 a 202.
- El recurso de reposición interpuesto por el interesado en la fecha 05/07/2006, en contra de la resolución No. 13279 que negó el privilegio de patente para la creación, y que se encuentra en los folios 203 a 291.

2. Objeto de invención:

La solicitud hace referencia a "**Forma polimorfa del citrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-T-butilfenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2]octan-3-amina**

(citrato monohidrato) y sus composiciones farmacéuticas”.

• Reivindicaciones 1 a 5:

Se reclama una forma cristalina del citrato monohidratado de (2S,3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2,2,2] octan-3-amina de fórmula:

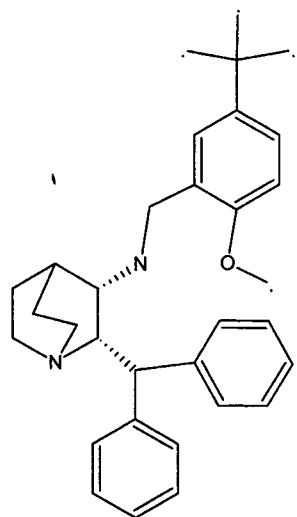


Ilustración 1. Maropitant

En la que dicha forma cristalina es la forma polimorfa A estable que presenta el patrón de difracción de rayos X siguiente:

No. Pico	1	2	3	4	5	6	7
espacios d	13,28	7,70	7,45	6,34	5,33	5,06	4,40

En particular se reclama protección para la forma polimorfa del citrato monohidrato de acuerdo con la reivindicación 1 en la que su hábito cristalino predominante son placas, en la que la forma polimorfa no es higroscópica, en la que la temperatura de volatilización es 116°C y en la que el comienzo de la fusión se da a una temperatura de 152,7°C.

• Reivindicación 6:

Se reclama protección para una composición farmacéutica que presenta actividad antagonista del receptor NK-1 activo del SNC que comprende la forma polimorfa de acuerdo con la cláusula 1, en una cantidad eficaz para el tratamiento de la emesis, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

• Reivindicaciones 7 a 9:

Se reivindica un procedimiento para la producción de la forma polimorfa cristalina de la sal de citrato monohidrato de (2S,3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2,2,2] octan-3-amina que comprende:

- La adición de ácido cítrico a una disolución de la base libre en acetona
- La disolución del sólido durante 2 horas
- La filtración y agitación de la solución transparente durante la noche
- La adición de isopropil-éter filtrado seguido de la adición de agua filtrada
- La agitación de la mezcla resultante a una temperatura ambiente hasta el

- comienzo de la cristalización
- Granulación durante 16 horas
- Recogida de la sal blanca cristalina formada por la filtración y su secado a 45°C en vacío con purga con nitrógeno durante 24 horas

En particular se reclama el procedimiento de acuerdo con la cláusula anterior en el que la suspensión se lleva a cabo en condiciones ambientales durante 1,5 a 72 horas de granulación en isopropil-éter, alcohol isopropílico y agua. Y en el que el ácido cítrico es anhídrido en más del 99,5%.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC: **A 61K** ³¹/₁₃ // ³¹/₃₉₅

3. Respuesta a los argumentos del señor solicitante:

3.1. Fundamentos con respecto a la objeción de claridad, a partir de la cual se configura la falta de nivel inventivo:

El señor recurrente afirma lo siguiente: “...**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 reclamar únicamente la forma polimórfica caracterizada inequívocamente por el patrón de difracción de rayos X**”(subrayado y negrilla original del texto)

El Señor recurrente es enfático en señalar que no se pretende protección para el compuesto químico sino para una de las formas cristalinas en las que, en el estado sólido, logra organizarse ordenadamente la molécula; pero como bien lo establece el Doctor en química, Señor José Antonio Henao:

“un sólido cristalino puede considerarse formalmente descrito por un sistema de motivos materiales (átomos, iones o moléculas), periódicamente ordenados en el espacio”¹

Es decir, no es posible que exista una configuración dada en las tres dimensiones para un compuesto sin que exista la estructura básica – o forma molecular- a la cual se le atribuye la propiedad de cristalizar en determinado ordenamiento. En pocas palabras, si no existiese el sistema de motivos materiales (átomos, iones o moléculas) no sería posible obtener una configuración tridimensional ordenada. Y como todos los sistemas polimórficos tienen un origen común: la molécula es en atención a ese origen que no es posible desligar la configuración tridimensional del núcleo, el cual es el que hace posible la obtención de una red cristalina particular, porque la capacidad de cristalizar es una propiedad inherente que sólo es atribuible a la estructura molecular.

En consecuencia, por tratarse de un estado sólido acusado a una identidad química, esta Dependencia confirma su decisión de objetar la patentabilidad de la forma tridimensional del compuesto en mención, basándose en el hecho que el estado sólido cristalino corresponde a una propiedad inherente a la estructura molecular del compuesto y en este sentido no puede desligarse de su origen.

¹ HENAO, José A. OPINION DE EXPERTO. Anexo 10. Recurso de Reposición en contra de la resolución 13279. Folios 269 a 278.

Y aunque se pretenda protección sólo para una forma polimórfica como lo afirma el Señor recurrente:

“lo que se reclama no es el compuesto como tal, sino una de sus configuraciones del estado sólido”,

Por tratarse de una propiedad de estado sólido atribuido a un objeto químico, intrínsecamente la protección recae sobre el objeto material, es decir la estructura molecular que hace posible esa configuración tridimensional.

Y es en atención al argumento expuesto con anterioridad que es posible responder la pregunta efectuada por el Señor interesado sobre **“¿cómo podría limitarse la definición de la invención a la fórmula molecular y la estructura química del compuesto?”**, porque ya en oportunidades anteriores se había señalado que por tratarse de una propiedad inherente a un compuesto químico, el cual es posible definir en términos de su estructura y elementos constitutivos, no basta sólo con anexar los datos correspondientes a la determinación del patrón de difracción de rayos X, el cual está midiendo una propiedad particular del compuesto: su capacidad intrínseca de formar redes ordenadas en su estado sólido.

Ahora bien, como se señaló en el concepto técnico que definió la patentabilidad de la creación, y como bien lo argumenta el Doctor en química, Señor José Antonio Henao: **“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 en polvo es definitivamente el mejor método para caracterizar las formas polimórficas cristalinas de un compuesto”**. Esta Dependencia en ningún momento objeta las cualidades de la técnica para la identificación y caracterización de una estructura tridimensional en el ámbito experimental, esta Dependencia objeta la capacidad de los datos anexados en el expediente para definir el objeto real que se reclama, que como bien se dijo en oportunidades anteriores, no se trata sólo de una forma polimórfica –como erróneamente lo afirma el Señor interesado –, muy por el contrario se trata de una propiedad inherente atribuida a un compuesto químico, la que no puede desligarse del objeto material que le da origen – es decir la molécula –, objeto sobre el cual recae finalmente la protección y al cual se le adjudica la propiedad en el estado sólido.

Se debe ser claro entonces en el hecho de que las objeciones sobre CLARIDAD DE LA SOLICITUD, van atadas a las consideraciones sobre inherencia de las propiedades físicas, en este caso particular: polimorfismo, sobre los objetos materiales –entidades químicas –, porque sólo de esta manera se entenderá el alcance de las objeciones formuladas.

En cuanto a la idoneidad de la técnica de difracción de rayos X en el ámbito experimental, esta Dependencia quiere enfatizar en que lo afirmado en el numeral 3 del concepto técnico No. 696, sobre el carácter relativo de la técnica en ningún momento está en contra de lo afirmado por el Doctor en química, Señor José Antonio Henao, por cuanto allí muy bien se afirma que la técnica arroja dos clases de información: a) la estructura química e información parcial de los átomos y la estructura molecular del cristal y b) la unidad de celda, a partir de la cual es posible establecer el hábito cristalino de la estructura molecular. Sin embargo dicha información no es absoluta, porque se requiere la comparación con patrones y posterior mediación de otras técnicas de espectrometría.

Como bien se afirma en la opinión de experto: La aptitud de la técnica en el ámbito experimental permite **“definir el cristal de manera explícita e inequívoca, porque**

estos constituyen información distintiva que describe un único tipo cristalino (su huella digital)", y retomando las palabras del Doctor José Antonio Henao, quien más adelante continúa "Los métodos de cristalografía de rayos X, reflejan diferencias en la estructura cristalina y siempre que sea posible debe ser incluida como metodología analítica utilizada para definir un sistema polimórfico".

En ningún momento, la decisión definitiva contradice lo afirmado por el experto, muy por el contrario reconoce el mérito de la técnica en el ámbito experimental, lo cual no quiere decir que la misma sea absoluta para definir el compuesto químico y su propiedad inherente en el ámbito de las patentes. De otro lado, es importante resaltar que el experto siempre señala la aptitud de la técnica para definir la propiedad: llámese tipo cristalino o sistema polimórfico, que recae sobre el objeto material: molécula, y en ningún momento desvirtúa el hecho de que el polimorfismo sea una propiedad de estado sólido, muy por el contrario lo afirma en el folio 272 de su concepto que a continuación se transcribe:

"el polimorfismo se refiere a las diferentes formas o posibilidades de ordenamiento interno de un compuesto químico en el estado sólido"

Así las cosas, no se puede desligar el polimorfismo del objeto material que lo genera, y en este sentido, es que se objeta la condición relativa de la técnica, para describir una estructura molecular, la cual finalmente es la responsable del comportamiento polimórfico. En consecuencia, no se objeta la capacidad de la técnica para definir un polimorfo en el ámbito experimental, lo que se objeta es la capacidad de la misma para definir con absolutismo una estructura molecular que es la responsable del comportamiento polimórfico y a la cual se le atribuye la propiedad en el ámbito de las patentes.

Una vez aclarado esto y teniendo en cuenta que se pretende protección para la propiedad de estado sólido, de acuerdo con lo afirmado por el Señor recurrente, este Despacho no ha pretendido de ninguna manera adoptar una posición arbitraria entorno al tema, muy por el contrario, del análisis juicioso de los datos reportados por las técnicas analíticas utilizadas es posible afirmar que la técnica DRX no es suficiente para caracterizar en el ámbito de las patentes el objeto que realmente se pretende proteger: un compuesto que presenta características polimórficas, que no es lo mismo que afirmar que los datos DRX no son válidos para caracterizar en el ámbito experimental un polimorfo; por esta razón se remite al Señor recurrente a la conclusión emitida sobre la objeción de CLARIDAD Y SUFICIENCIA, realizada en virtud del artículo 48 de la Decisión 486, que se encuentra en el concepto técnico No. 696, en la cual no solamente se señalan los argumentos expuestos en apartes anteriores, sino que se establece la falta de nivel inventivo de las formas polimórficas por considerarse parte fundamental de las propiedades de estado sólido que exhiben las moléculas, como quiera que en el caso particular de Maropitant, se trata de un compuesto ampliamente conocido en el estado de la técnica al cual se le han aplicado técnicas convencionales y sistemáticas con el ánimo de entender con mayor detalle su comportamiento en el estado sólido.

3.2. Fundamentos con respecto a las afirmaciones sobre la actividad inventiva que envuelve el develamiento de una estructura polimórfica:

El señor recurrente afirma lo siguiente: "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? (subrayado y negrilla original del texto)

Como se mencionó en el estudio definitivo, aunque se trate de un trabajo investigativo - y con esto se resuelve el interrogante del Señor recurrente, al reconocerse que no se trata de un descubrimiento en el sentido que él lo afirma² -, 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 las cláusulas 7 a 9 se halla desplegado tal actividad inventiva que amerite la protección por patente de invención de un nuevo cristal de la molécula Maropitant - reclamado en las cláusulas 1 a 6 -, 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 una molécula que ya existía en el estado de la técnica**, 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.

Esta Dependencia no afirmó aisladamente que el investigador no es el creador y responsable del diseño arquitectónico del cristal, muy por el contrario la afirmación se enlazó al hecho innegable de la presencia de la estructura química de Maropitant en el estado de la técnica, mucho antes de la presentación de la solicitud en estudio, lo cual no implica que se desconozca el trabajo de investigación entorno al develamiento de la estructura, muy por el contrario esta Dependencia tiene bastante claro que alrededor de los ensayos de solubilidad y comportamiento polimórfico de los compuestos en los diferentes sistemas de solventes, existe todo un trabajo de investigación y por tanto el develamiento³ de un sistema cristalino no se trata de un descubrimiento químico, entendiéndose por develamiento el estudio y análisis cristalográfico completo que permite identificar el hábito de cristalización de un compuesto.

En este punto lo que se objeta es el verdadero efecto técnico causado por el investigador para que se produzca, alrededor del hábito de cristalización de la molécula, un determinado diseño arquitectónico que necesariamente sea producto de la creatividad e inventiva de él. Lo anterior con el ánimo de enfatizar en el hecho que por tratarse de una propiedad inherente a la molécula, un hábito cristalino no se induce por propósito particular de un investigador, y es en este sentido que se enlaza la objeción con la falta de nivel inventivo, dado que la molécula se encontraba dentro del estado de la técnica y el develamiento de la estructura cristalina corresponde entonces a estudios subsecuentes y de protocolo respecto de las **propiedades físicas de estado**, las cuales no pueden considerarse un objeto patentable, dada la afectación ejercida por las anterioridades citadas en el examen definitivo.

Prueba del reconocimiento que se le da a la creación por parte de esta Dependencia es la declaración de novedad sobre la propiedad que ha sido estudiada y analizada a la luz de las técnicas de cristalografía y que ha dado como producto el develamiento de una nueva forma cristalina del compuesto Maropitant. No obstante, entorno a la

² "Un descubrimiento se diferencia de una invención en que en el descubrimiento no se crea nada nuevo". Guía para países en desarrollo sobre el examen de las solicitudes de patente. Publicación OMPI No. 624 (S) ISBN 92-805-0081-3. Ginebra 1982. Página 34.

³ Develar: (Del lat. *develāre*, levantar el velo). tr. Quitar o descorder el velo que cubre algo. Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española. URL: <http://www.rae.es/>

sustentación que se hace al interior del capítulo descriptivo de la invención, no se encuentra un resultado inesperado o sorprendente a través del cual definitivamente se esté resolviendo un problema persistente en el estado de la técnica y para ello se remite al interesado a los folios 27 a 32 del capítulo descriptivo, en los cuales no se encuentran los estudios de estabilidad que permitan identificar las características técnicas de la invención, que la hacen diferente con respecto a la anterioridad US08/816.016 y la definición del problema técnico a solucionar sobre la base del estado de la técnica más cercano.

Es por lo anterior, que se recomienda al Señor recurrente no extraer afirmaciones desligadas del concepto sin tomar en cuenta el contexto bajo el cual se están realizando, por cuanto esta Dependencia ya había aseverado que la falta de altura inventiva del corrimiento cristalino del compuesto se debía a que al momento de la presentación de la solicitud en estudio, éste ya formaba parte íntegra del estado de la técnica – para ello se remite al interesado al folio 171 del concepto técnico No. 696 y a las anterioridades relacionadas – y es en atención a esto que se desvirtuó su altura inventiva por ser una propiedad derivada del estado de la técnica y no se cuestionó su condición de descubrimiento o invención.

3.3. Fundamentos con respecto a la individualidad de las solicitudes de patente:

El Señor recurrente afirma: *“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”*. (subrayado y negrilla del texto)

Y más adelante continúa señalando: *“Es inexplicable que ese Despacho desvirtúe 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”*.

Es importante que el solicitante tenga en cuenta que las afirmaciones realizadas por este Despacho en la oportunidad jurídica debida, se realizaron para un caso particular, luego de haber estudiado a cabalidad el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la solicitud a la cual se le interpuso la Acción de Nulidad y Restablecimiento del Derecho en contra de la resolución No. 20167 de 24 de agosto de 2002 que había concedido el privilegio de patente; así las cosas, dado que las condiciones de la presente solicitud no corresponden a las de la solicitud para la cual se emitió tal concepto técnico, es improcedente que se traigan a colación argumentos que privilegiaron a un inventor y que difieren en gran manera del caso en estudio.

Ahora bien, esta Dependencia al realizar un estudio juicioso de las pretensiones y alcance de la solicitud ha considerado que sobre las cláusulas de procedimiento existe afectación ejercida por los conocimientos que una persona versada en el arte adquiere en su formación profesional, hecho que se confirma con las enseñanzas que el capítulo de cristalografía de la Farmacotecnia teórica y práctica del Doctor José Helman contiene respecto del fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad:

“Como en todo proceso de transferencia de materia entre fases, la fuerza impulsora es un gradiente de concentraciones, entre la solución y la cara del cristal del sólido en crecimiento. Esto exige que se alcance una cierta

sobresaturación, o sea que se sobrepase el valor de solubilidad que corresponda a la temperatura y presión del sistema. La manera de obtener esa sobresaturación va a depender del tipo de sistema que se considere. Podrá ser:

- a) por eliminación de solvente (concentración de la solución por 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 la fundamentación técnica de las cláusulas de procedimiento – 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 cristalización - recristalización constituyen una herramienta de gran utilidad para obtener moléculas de alta pureza y con mayores rendimientos; conocimientos que fueron ampliamente aplicados en el diseño del esquema de cristalización de la forma cristalina de Maropitant, motivo por el cual las cláusulas de procedimiento también constituyen una derivación evidente del estado de la técnica.

Lo anterior aunado al hecho de que el compuesto era conocido en el estado de la técnica, no permite que se extrapolen afirmaciones efectuadas para una solicitud particular y se pretenda que en atención a las mismas se modifique el estudio técnico realizado.

3.4. Fundamentos con respecto a la afectación ejercida por D1 y D2:

El Interesado recurre en afirmar: *“Es claro que la presente invención reclama una forma cristalina polimórfica del mencionado compuesto, pero de ninguna manera el compuesto en general per se”*

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.

Y es gracias a este conocimiento que es posible deducir que las propiedades de estado sólido y su búsqueda y pleno conocimiento forman parte del trabajo de investigación que para una persona versada en la materia resulta derivable del estado de la técnica. Es por ello que es importante recalcar que no obstante el interesado aduzca que se trata de la protección sobre una nueva forma polimórfica - y no sobre el compuesto *per se* - cuyo aporte a la regla técnica se basa en el cambio en su hábito de cristalización, generado por la capacidad intrínseca y netamente natural para permanecer en una forma definida, el alcance de la invención continúa estando circunscrito al objeto que cuenta con la propiedad, es decir a la estructura molecular del compuesto Maropitant, el cual es el generador de la propiedad, quien es capaz de cristalizar en un corrimiento particular, **es decir sobre la entidad molecular y no sobre sus propiedades**, hecho que a la luz de los requisitos de patentabilidad, en particular de la evaluación de nivel inventivo, resulta improbable por la afectación ejercida por las anterioridades **D1** y **D2**.

Y más adelante el Señor recurrente afirma: “Claramente, no hubiera podido ser obvio para una persona versada en la materia que la forma polimórfica reivindicada podría existir o fuera posible su obtención, de ser así ese Despacho debería demostrarlo taxativa y concluyentemente” (subrayado original del texto)

Las anterioridades relacionadas **D1** y **D2** si bien es cierto no determinan la obtención de la forma polimórfica reclamada, si son taxativas al momento de definir el compuesto Maropitant y fue entorno a ellas que se abrió las puertas para el estudio de las propiedades físicas y químicas, estudios que condujeron al develamiento del comportamiento polimórfico de la molécula en el estado sólido, es por ello que esta Dependencia nunca afectó el carácter novedoso del corrimiento cristalino, pero si afectó la derivación evidente del estado de la técnica que constituía la obtención de un resultado positivo entorno al estudio cristalográfico del compuesto porque al formar parte de la naturaleza de los sólidos no son producto de la verdadera actividad creadora e inventiva de un investigador, muy por el contrario son generadas por propiedades intrínsecas de la molécula.

El develamiento del nuevo cristal por tanto, si 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, como 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, no puede afirmarse que envuelve la capacidad de inventar y diseñar la arquitectura cristalina por parte de un investigador ya que como se ha afirmado reiteradamente la misma es producto de las propiedades intrínsecas del estado sólido de la molécula.

Ahora bien de los conocimientos específicos en técnicas analíticas como DSC, DTA Y TG, es posible apreciar diversos cambios de estado cristalino sobre una molécula por efecto de la temperatura, en este sentido, una persona medianamente versada en la materia técnica podría predecir si una sustancia presenta o no polimorfismo observando los cambios en la simetría de los ejes del cristal por acción de la temperatura. Adicionalmente, mediante la aplicación de diversas técnicas experimentales que permiten detectar el polimorfismo en una molécula, como la determinación del punto de fusión, la difracción de rayos X, los métodos espectroscópicos como IR, RMN ¹³C, espectroscopia Raman y técnicas microscópicas como microscopía electrónica de barrido y termomicroscopía es posible definir concomitantemente con las técnicas de análisis térmico (DSC, DTA y TG) las propiedades cristalinas de un polimorfo realizando ensayos sistemáticos a las moléculas obtenidas mediante un proceso de recristalización. En este sentido, esta Dependencia reafirma su posición entorno a la verdadera actividad inventiva que envuelve la obtención de un polimorfo, más aún si se tiene en cuenta que no es posible inducir un determinado ordenamiento cristalino por libre albedrío o propósito de un investigador y que existen diversas técnicas analíticas que permiten inferir el comportamiento polimórfico de una molécula.

De esta manera y contrario a lo que aduce el interesado en el folio 218, si existen formas de discernir *a priori* si un compuesto presenta comportamiento polimórfico mediante la aplicación de técnicas como DSC, DTA Y TG, otra cosa es discernir cuál es el hábito cristalino de las formas polimórficas, hecho que se determina mediante la combinación de diferentes técnicas experimentales.

Obviamente la única forma de señalar sus propiedades fisicoquímicas y su actividad biológica es mediante trabajo investigativo sobre reactivo biológico como bien lo argumentó el interesado en su momento, no obstante, por tratarse de la misma estructura química, los estudios posteriores acerca de la biodisponibilidad y comportamiento farmacocinético de las moléculas con conducta polimórfica, hecho que corresponde a ensayos obligatorios de fase clínica I, II y III, y que hacen parte de los estudios de base para poder comercializar una molécula que cumpla con los

estándares de seguridad y eficacia exigidos por los organismos que avalan su comercialización como medicamentos y como bien se argumentó no cumplen con uno de los requisitos básicos de patentabilidad, como lo es la altura inventiva, por tratarse de una molécula ampliamente conocida en el estado del arte, sobre la cuál se realizan estudios ulteriores acerca de su comportamiento polimórfico, derivado de la naturaleza de su estado sólido.

3.5. Fundamentos con respecto a la connotación del término "estructura":

El Señor recurrente afirma: *"De nuevo, el desconocimiento de la estructura cristalina polimórfica 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	7,45	6,34	5,33	5,06	4,40

Y con las características de volatilización, fusión e higroscopicidad reveladas por la presente invención". (negrilla original del texto)

Como reiterativamente se ha mencionado no se generó una estructura química diferente, se generó un ordenamiento cristalino determinado, a partir de propiedades del estado sólido de la molécula, ordenamiento que tampoco cuenta con la altura inventiva requerida, dada la afectación ejercida por las anterioridades D1 y D2. Sin embargo, se trata de la misma estructura química, y como se dijo en oportunidades anteriores como la protección recae sobre el objeto material y no sobre sus propiedades, el de la molécula Maropitant es producto de una propiedad de estado sólido de las moléculas y en consecuencia la protección recaería sobre el compuesto, es decir la estructura química, que es en este caso particular la que exhibe las propiedades físicas.

Es por ello que esta Dependencia quiere ser enfática en el hecho de que no se está rechazando en ningún momento que en el ámbito químico un compuesto tenga nivel inventivo cuando i) presenta una estructura inesperada, ii) cuando exhibe un uso o un efecto sorprendente, porque de hecho cuando se habla de estructura se está haciendo en términos de los elementos químicos esenciales que constituyen la estructura básica. Ahora bien, a menos que cuando un compuesto cristaliza se cambie su estructura química esencial, estaríamos entonces hablando de una estructura físico-química inesperada, pero al parecer este no es el caso de la solicitud en estudio y del compuesto Maropitant en su estado polimórfico, que es una manifestación del estudio aplicado sobre sus propiedades de estado sólido.

Ahora otra cosa es que se quiera afirmar erróneamente por el interesado que cuando un compuesto cristaliza se produce una nueva estructura química, porque si bien es cierto al corrimiento cristalino se le denomina ambiguamente estructura, cuando se habla de patentabilidad de los compuestos químicos siempre se hace entorno a los elementos esenciales de la estructura química y no a la configuración en tres dimensiones, porque por el hecho de que se produzcan corrimientos polimórficos diferentes o "estructuras 3-D" diferentes esto no quiere decir que ha cambiado sustancialmente el núcleo central que genera tal propiedad, de lo contrario

estaríamos hablando de un compuesto químico diferente y este no es el caso del polimorfismo de Maropitant.

3.6. Fundamentos con respecto a las evidencias aportadas para argumentar el nivel inventivo de la solicitud:

El Señor recurrente afirma: *"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 alcanzó 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".*

Como se mencionó en el examen definitivo, si el objetivo de la invención es mejorar la estabilidad de la materia contemplada en el estado de la técnica, es lógico que se alleguen estudios y análisis comparativos entre los diferentes corrimientos polimórficos del compuesto, para que se evidencie el comportamiento y estabilidad superior de un corrimiento sólido particular, de tal suerte que fuese factible la concesión del derecho de exclusiva en atención al salto cualitativo en la regla técnica. Este hecho hubiera sido factible en la medida que se hubiera divulgado el objeto real de la invención y el aporte que hacía la investigación al estado de la técnica desde el momento en que se presentó para estudio ante esta entidad.

Teniendo en cuenta que todas las modificaciones y argumentaciones técnicas debieron soportarse en la materia relatada en el aparte descriptivo de la solicitud y adjuntarse desde el momento de su presentación, 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. Y es en este sentido que esta Dependencia objeta las argumentaciones del nivel inventivo arriba mencionadas, porque en ningún aparte del capítulo descriptivo de la solicitud se procedió a afirmar cosa alguna para argumentar el nivel inventivo de la creación y es sólo hasta la respuesta al requerimiento de fondo No. 1052 que el interesado procede a argumentar las ventajas técnicas de la creación con respecto a la materia comprendida en el estado de la técnica, pero sin que existiese sustento en pruebas y estudios de estabilidad comparados, entre formulaciones del compuesto en su estado amorfo y en su estado polimórfico.

Esta Dependencia sólo se permite acoger al artículo 34 de la Decisión en el sentido estricto, el que establece **"El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no**

podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

Del mismo modo, se podrá pedir la corrección de cualquier error material”.

Y es en este sentido que esta Dependencia sigue sin comprender por qué si las afirmaciones arriba mencionadas constituían prueba fundamental, de acuerdo con el interesado, de la altura inventiva de la solicitud, se allegan sólo hasta la respuesta al requerimiento de fondo No. 1052. Ahora bien, esta Dependencia si quiere enfatizar en el aspecto de la aptitud de las afirmaciones de nivel inventivo, por cuanto nunca se adjuntó el análisis cristalográfico completo del polimorfo o un estudio de estabilidad comparativo que incluyera los compuestos comprendidos en el estado de la técnica, para poder determinar que efectivamente se trataba de un cristal con propiedades físicas y químicas mejoradas, reconocidas y traducibles en los procesos de formulación de sustancias químicas con actividad terapéutica o en la comercialización y almacenamiento del producto. Esta Dependencia quiere resaltar la importancia de las pruebas anexadas por el Señor recurrente en el sentido que describen la teoría general de polimorfismo, no obstante se permite señalar que las mismas no controvierten la decisión tomada por la Superintendencia, por cuanto, la derivación evidente del estado de la técnica y la presencia de las anterioridades **D1** y **D2**, así como el hecho de que el polimorfismo constituye una propiedad de estado la cual recae sobre un objeto material previamente conocido en el estado de la técnica, no permite que se atribuya el nivel inventivo a la solicitud, que se requiere para que sea susceptible de protección por patente de invención.

Teniendo en cuenta lo anterior y debido a que los argumentos presentados en el Recurso de Reposición no desvirtúan lo que dicta la Resolución N° 13279 donde se niega el otorgamiento de la Patente de Invención, se recomienda ratificar dicha Resolución donde se niega el Privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 a 9 (folios:153 y 154).

Lo anterior para los efectos legales a que haya lugar.

Bogotá, D.C., 25/08/2006

CONCEPTO TÉCNICO No. 1341	EXAMINADOR TÉCNICO 202044	EXAMINADOR JURÍDICO
---------------------------	------------------------------	---------------------

311

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-39195

EDICTO No. 19610

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió **Resolución** No. 32170 de 29-NOV-2006. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución 13279 de 25 de mayo de 2006 por medio de la cual se negó una patente de invención.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Carlos R. Olarte, en su calidad de apoderado de PFIZER PRODUCTS INC., o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma,

advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D. C., a los 29 NOV. 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JAIRO RUBIO ESCOBAR

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

Secretaría General Ad-Hoc 15-DIC-2006 Este edicto se desfija hoy 29-DIC-2006 a las 4:30 p.m.
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 19610