

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00039195 00000003 Folios: 34
Fecha (AMD): 2005-10-20 11:12:00
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 RESPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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.

**RESPUESTA AL OFICIO No. 6200 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA No. 288,
DE FECHA 28 DE JULIO DE 2005, (PRIMER EXAMEN DE FONDO).**

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, según consta en el poder adjunto, me permito dar respuesta al auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

77 70



OLARTER AISBECK

OLARTER AISBECK & FRIERI LTDA.

El Examinador objeta la claridad de la presente solicitud y cita el artículo 30 de la

Decisión 486 y afirma:

“Teniendo en cuenta que un compuesto se caracteriza por su estructura química, no es claro porque (sic) se define el compuesto Maropitant en términos de sus propiedades a lo largo de las cláusulas 1 a 5.

En el caso de la cláusula 1 que caracteriza la molécula en términos de los espacios interplanares determinados al polimorfo A por la técnica de Difracción de Rayos X, es claro que el método analítico permite detectar propiedades inherentes a los cristales mediante una descripción del patrón estructural de la red cristalina de manera detallada, descripción que incluye desde las dimensiones de la unidad de celda, el tipo de retículo y el sistema cristalino hasta la determinación de los posibles grupos espaciales.

En este sentido, se considera que el patrón de difracción adjunto, corresponde a una propiedad inherente al cristal de Maropitant o polimorfo A, motivo por el cual la reivindicación no se ajusta a los parámetros que definen un compuesto, tal es el caso de su estructura, elementos constitutivos o fórmula química.

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

no elucidada
estructura
en prop. física

El patrón de difracción que define el compuesto de la invención hace referencia a una propiedad que corresponde única y exclusivamente al polimorfo A, al igual sucede con parámetros como el hábito cristalino de la red – placas-, la no higroscopicidad de la molécula, la temperatura a la cual volatiliza -116°C- y la temperatura de fusión -152,7°C-; propiedades esenciales y derivadas de la naturaleza del compuesto.

En otros términos, la molécula podrá modificar su hábito cristalino, como producto de un proceso de recristalización, con base en su naturaleza y propiedades de estado sólido y en este sentido no es posible inducir un hábito de cristalización si la naturaleza de la molécula no lo permite; de igual forma sucede con propiedades como higroscopicidad, temperatura de fusión o de volatilización que se derivan directamente de la naturaleza del compuesto y por consiguiente no pueden considerarse parte de un invento ó producto de una actividad verdaderamente inventiva, dado que corresponden a propiedades intrínsecas de la molécula, no inducibles por propósito particular de un investigador.”



3
71
78

Respetuosamente, me permito manifestar mi desacuerdo con los argumentos del Examinador. Evidentemente, todos los compuestos tienen características intrínsecas; sin embargo, es sólo a través de la experimentación en el laboratorio que se logra conocer dichas características. El hecho que las propiedades sean inherentes a un compuesto determinado, no significa en lo absoluto que los valores que definen dichas propiedades sean por tanto obvios y evidentes. ¿Podría acaso una persona medianamente versada en la materia predecir (sin necesidad de experimentación) el valor numérico del punto de fusión de un compuesto dado, por el mero hecho de saber que los sólidos tienen punto de fusión? Indudablemente, la respuesta es no. Cuando el Examinador afirma que la presente solicitud carece de "una actividad verdaderamente inventiva, dado que corresponden a propiedades intrínsecas de la molécula, no inducibles por propósito particular de un investigador", es claro que confunde el objeto de la presente invención. Quiero ser enfático en el hecho que la presente solicitud no pretende reclamar "propiedades intrínsecas" de molécula alguna, sino 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, forma cristalina que se describe para delimitar la invención y poderla reproducir, mediante características como el patrón de rayos X. La estructura bidimensional de un compuesto también es una característica inherente al compuesto, en el sentido que el compuesto tiene esa estructura, pero dicha caracterización no le restaría claridad a la misma. Del igual modo, el patrón de difracción de rayos X es inherente al polimorfo, pero de ninguna manera le resta claridad o hace que dicho polimorfo sea obvio.

≠ entre propiedad inherente y característica inherente

Una forma cristalina se define como la forma poliédrica regular que adquiere un compuesto químico bajo la influencia de sus fuerzas interatómicas cuando pasa, en condiciones apropiadas, del estado líquido o gaseoso al sólido. Muy claramente, la presente invención reclama una forma cristalina de un compuesto químico y las propiedades intrínsecas a las que se refiere el Examinador, tales como el patrón de difracción de rayos X, el hábito cristalino, la temperatura de fusión, la temperatura de volatilización y la higroscopicidad, no son el objeto de la presente invención, sino elementos a través de los cuales el inventor ha elegido describir dicha forma cristalina.

un compuesto se define en términos de sus características

Quiero también señalar que la utilidad de los métodos o técnicas que permiten establecer las propiedades que definen dicho cristal, es posterior al cristal y no previa a él. En otras palabras, tales métodos sólo pueden ser aplicados a un cristal que existe y que es el resultado de un proceso



4
72

exitoso de investigación experimental: el análisis de difracción de rayos X y la microscopia electrónica son inútiles sin un cristal que haya sido previa y exitosamente obtenido.

Teniendo en cuenta lo anterior, es evidente que el patrón de difracción de rayos X, el hábito cristalino, la temperatura de fusión, la temperatura de volatilización y la higroscopicidad, son propiedades perfectamente claras y válidas al momento de definir 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 que reclama la presente invención.

son propiedades

2. a- El Examinador objeta la Reivindicación 7, ya que reclama "... un procedimiento para tratar los estados eméticos, basado en la actividad farmacológica del polimorfo A de formula I ..." la cual "... se encuentra contemplada dentro de las excepciones a la patentabilidad, motivo por el cual no se tendrá en cuenta para los efectos del examen definitivo."

b- Para atender al comentario del Examinador, me permito **DESISTIR** de la Reivindicación 7. En consecuencia, me permito anexar un Capítulo Reivindicatorio Modificado y el recibo de pago por concepto de la modificación de la solicitud en trámite.

? Continúa
contemplando la
reivindicación 7.

c- Adicionalmente, me permito **MODIFICAR**:

(i) El título,

de tal modo que donde se leía:

"FORMA POLIFORMA DEL CITRATO DE (2S, 3S)-N-(METOXI-5-T-BUTILFENILMETIL-2-DIFENILMETIL-1-AZOBICICLO [2,2,2] OCTAN-3-AMINA (CITRATO MONOHIDRATO) Y SUS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS",

ahora se lee:

"FORMA **POLIMORFA** 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".

(ii) La Reivindicación 1,

de tal modo que donde se leía: "*citrato de (2S, 3S)-N-(metoxi-5-t-butilfenilmetil-2-difenilmetil-1-azobicyclo [2,2,2] octan-3-amina*", ahora se lee: "*citrato **monohidrato** de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina*";

(iii) La Reivindicación 8,

de tal modo que donde se leía: "*citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(metoxi-5-t-butilfenilmetil-2-difenilmetil-1-azobicyclo [2,2,2] octan-3-amina*", ahora se lee: "*citrato monohidrato*



80 73

de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina”.

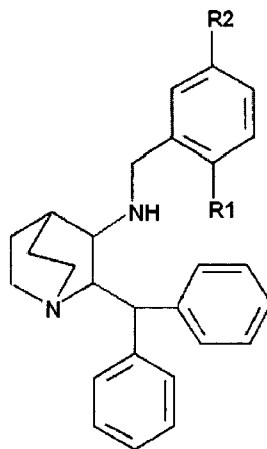
- (iv) El Capítulo Descriptivo, específicamente las páginas 1 (líneas 4-6), 2 (líneas 9-11) y 3 (líneas 11-13), de modo que donde se leía: “*citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(metoxi-5-t-butilfenilmetil-2-difenilmetil-1-azobicyclo [2,2,2] octan-3-amina*”, ahora se lee: “*citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina*”.

Por consiguiente, anexo un Capítulo Descriptivo modificado.

3. a- El Examinador cita los documentos WO92/21677 (**D1**) Y EP0715855 (**D2**) como arte previo que afecta el nivel inventivo de las Reivindicaciones 1 a 10 de la presente invención.

b- El Examinador afirma que:

- (i) “En el caso particular de a (sic) publicación internacional WO92/21677, de ahora en adelante documento **D1**, se señalan compuestos de formula I:



denominados derivados de Quinuclidina, que registran la molécula: (2S,3S)-N-(5-tert-butyl-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-amina y sus sales farmacéuticamente aceptables, como parte de los compuestos de elección.”

- (ii) “El documento D2, enseña compuestos antagonistas del receptor NK-1 y 5Ht3 para el tratamiento de la emesis como: (2S,3S)-N-(5-tert-butyl-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina.



81 74 6

No obstante se reivindica un nuevo estado cristalino o polimorfo A de Maropitant, el polimorfo en mención es producto de un estudio de recrystalización efectuado sobre la molécula y basado en la capacidad intrínseca del compuesto para cristalizar en una estructura determinada, definida en términos de su patrón de Difracción de Rayos X. Es claro entonces que se pretende protección para un estado cristalino de la molécula Maropitant – derivada de la naturaleza del estado sólido de la misma – y de la cual se tienen amplio conocimiento de acuerdo con la materia técnica que los documentos D1 y D2 ya enseñaban al momento de presentación de la solicitud en estudio. En este sentido, dado que no existe una actividad verdaderamente inventiva desarrollada entorno al develamiento de un nuevo estado cristalino de la molécula y que como se mencionó en el aparte *Claridad de la solicitud*, el estado cristalino corresponde a una propiedad inherente a los compuestos, derivada de la naturaleza de los mismos, es claro que tal y como se presenta la solicitud no es susceptible de patentamiento, a la luz de los criterios de evaluación establecidos por esta Dependencia para los estados polimórficos de una molécula.

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 se reconoce un salto cualitativo con respecto a la regla técnica cuando se evalúa la obtención por recrystalización de una nueva estructura cristalina, producto de un ordenamiento específico del estado sólido y derivado de la naturaleza de las moléculas de Maropitant.”

- (iii) “De otro lado, mediante la aplicación de diversas técnicas analíticas (...), 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 microscopia 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



82

75

obtenidas mediante un proceso de recrystalización. En este sentido, vale la pena preguntarse acerca de la verdadera actividad inventiva que envuelve la obtención de un polimorfo, más si se tienen 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 polimorfito de una molécula."

- (iv) "Esta Dependencia tienen 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, 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 fármaco-técnico 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."
- (v) "En cuanto a las reivindicaciones que hacen alusión al proceso de obtención de la molécula, cláusulas 8, 9 y 10, es claro que su fundamentación técnica 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 recrystalización constituyen una herramienta de gran utilidad para obtener moléculas de alta pureza y con mayores rendimientos."

c- Respetuosamente, quiero manifestar mi desacuerdo con los argumentos del Examinador. En primer lugar, atendiendo a la definición que el libro Remington Farmacia hace de polimorfismo:

"... aplicado a cristales, el término se refiere a las diferentes estructuras cristalinas que puede tener el mismo compuesto químico. Usualmente, estas diferentes formas también tienen diferentes patrones de difracción de rayos-X, puntos de fusión, espectros infrarrojos, y lo más importante desde el punto de vista farmacéutico, diferentes solubilidades. Particularmente, en muchos casos en los que la disolución gastrointestinal es el factor limitante de la absorción, diferentes solubilidades pueden tener un gran efecto, **ya sea bueno o malo**. (...) Parece que todos los materiales orgánicos existen en varias formas polimorfitas y que **el número**

83 76⁸

de formas encontrada depende del esfuerzo que se haya hecho en la búsqueda.”¹ (Mi traducción. Negrilla propia).

Con base en lo anterior, queda claro que:

- (i) Los diferentes polimorfos tienen diferentes propiedades, con base en las cuales se puede describir y definir cada una de dichas formas cristalinas.
- (ii) El efecto farmacológico que tendrá cada polimorfo no es predecible (puede ser “bueno o malo”) y por tanto la única forma de conocer el comportamiento de una nueva forma cristalina es efectivamente obtenerla y ensayarla. No se puede saber *a priori* cuales serán las propiedades fisicoquímicas y farmacológicas de un nuevo polimorfo.
- (iii) No hay forma de saber, *a priori*, si determinado compuesto existe en determinada forma cristalina. El número de formas cristalinas encontradas para un compuesto dado, depende del esfuerzo experimental que se lleve a cabo en la búsqueda y obtención de tales formas. Sin embargo, intentar obtener una forma cristalina determinada, no es en absoluto garantía de que efectivamente el compuesto de interés formará tal forma de cristal.

Se puede concluir entonces que no hay forma de saber, *a priori*, (i) cuántas formas cristalinas existen de un compuesto determinado, (ii) si un compuesto determinado existe en una determinada forma cristalina, (iii) cuáles son las condiciones experimentales que deben ajustarse para obtener un cristal específico, (iv) si el compuesto de interés cristalizará en la forma deseada o en una nueva forma, o (v) si una vez obtenido el cristal, éste exhibirá las propiedades fisicoquímicas y farmacológicas deseadas.

¹ “... As applied to crystals, it refers to the different crystal structures the same chemical compound may have. The various forms also usually have different X-ray diffraction patterns, melting points, infrared spectra, and, most importantly from a pharmaceutical standpoint, different solubilities. Particularly, in many cases in which dissolution in the gastrointestinal tract is the rate-limiting factor in absorption, differing solubilities may have a great effect, either good or bad. (...) It appears that all organic materials exist in several polymorphic forms with the number of forms found depending on the effort spent searching.” Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Edited by Gennaro A.R. 20th Edition. 2000. Pages: 181-182



84 77

c- Quiero también señalar lo que el “Manual para el Examen de solicitudes de patentes de Invención”² establece acerca del nivel inventivo:

“Para juzgar si la invención definida por las reivindicaciones realmente se deriva de manera evidente del estado de la técnica, hay que determinar si carece de nivel inventivo cuando se consideran las diferencias entre ésta y el estado de la técnica más cercano. El examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado de la técnica” (Capítulo III. 10.1).

“Para determinar si el objeto de la reivindicación resulta obvio o se deriva de manera evidente del estado de la técnica (...) La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es).

Se debe tener en cuenta que la búsqueda de anterioridades se efectúa a *posteriori*, tomando como punto de partida la misma invención. Por lo tanto el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”. (Capítulo III. 10.2.1).

Del mismo modo, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha establecido lo siguiente, con relación a nivel inventivo:

“Surge por consiguiente un requisito adicional al de la novedad: el nivel inventivo, del cual se desprende que la invención, además de no ser obvia para un experto medio, debe ser siempre el resultado de una actividad creativa del hombre, sin que ello signifique que para alcanzar la regla técnica propuesta, no se puedan utilizar procedimientos o métodos comunes o ya conocidos en el área técnica correspondiente. 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. Por ello, el juicio del nivel inventivo no puede ser elaborado con criterios generales, sino que dependerá de las especiales circunstancias de cada caso.”³ (Negrilla propia).

² Documento preparado por la Oficina Internacional de la OMPI. 2004. ISBN: 9978-43-855-6

³ Proceso 105-IP-2000.



85 78

d- Con base en lo anterior, quiero respetuosamente señalar que al parecer, el Examinador confunde el uso de herramientas conocidas y disponibles para el desarrollo de productos inventivos, con el resultado mismo de la invención; es decir, con el producto. Aunque los métodos de cristalización para intentar esclarecer si existe polimorfismos y los métodos para analizar dichos cristales (en el hipotético caso que el proceso de cristalización sea exitoso y se obtengan cristales) son una herramienta bien conocida en el arte químico, el hecho que tales técnicas sean comunes y conocidas, no hace el resultado cierto *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, ya que es conocido en el arte que pequeños cambios en la estructura química, o en la configuración cristalina, pueden afectar significativamente las características fisicoquímicas y biológicas de un compuesto. En ese mismo orden de ideas, me permito señalarle al Examinador 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 formas cristalinas de un compuesto dado.

En conclusión, el que pueda ser obvio llevar a cabo trabajo experimental para determinar si hay formas polimórficas, no hace el resultado positivo obtenido (es decir la invención), obvio o evidente; si así fuera, el trabajo experimental sería innecesario. El que sea obvio tratar, no necesariamente hace obvia la invención.

e- Específicamente, en relación a los documentos D1 y D2, quiero señalar que ninguno de ellos revela o siquiera sugiere sales **cristalinas** de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina. Todo lo que revelan estas anterioridades es el compuesto *per se* (como base libre) y la posibilidad de que dicho compuesto pueda formar alguna forma de sal. No hay en D1 o D2, enseñanza alguna que llevara a una persona medianamente versada en el arte a preparar una sal no higroscópica y estable de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina. Aun más, si una persona medianamente versada en el arte hubiera deseado preparar 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, estos documentos tampoco le hubiesen permitido llegar a la presente invención, ya que no mencionan o siquiera sugieren si pueden ser preparadas sales cristalinas de este compuesto, o cuáles formas salinas (acetato, butilato, carbamato, citrato, clorhidrato, fosfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, nitrato propionato, oxalato, salicilato,

Succinato, sulfato, tiocianato, tartrato, lactato, glicolato, etc.) pueden ser escogidas para preparar dicha sal.

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 citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina 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.

Si la presente invención fuera obvia como afirma el Examinador, 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 habría 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.

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.

87

80 12

4- a- Adicionalmente, quiero citar argumentos que ese mismo Despacho hizo a favor de la patentabilidad de formas polimórficas de un compuesto, 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 (anexo A).

“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 (...). **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. (...)**

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 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. (...)**

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

Es claro que, aunque algunos compuestos pueden formar polimorfos, dicho fenómeno no enseña de manera general a la persona versada en la materia cuales compuestos pueden



13
88
81

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.(...)

En relación con solicitudes de patente que traten 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 diferencia inequívocamente del compuesto comprendido en el estado de la técnica. (...)**

Así las cosas, la 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 de rayos X como el que se describa. (...)" (Negrillas propias).

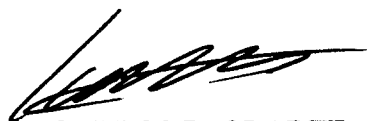
b- Con base en todo lo anterior, queda demostrado que las objeciones del Examinador se alejan diametralmente de la práctica anterior y que en el pasado, ese Despacho ha otorgado privilegio de patente a polimorfos descritos a través de sus patrones de difracción de rayos X (entre otras propiedades).

5. Me permito adjuntar una copia simple de la primera hoja y del Capítulo Reivindicatorio de las patentes concedidas en Estados Unidos de América (número US 6,255,320) y Europa (EP1181290), patentes otorgadas para el mismo concepto inventivo de la presente solicitud. Vale la pena resaltar que, aunque dichas patentes no son vinculantes para la oficina nacional, si permiten establecer un indicio fuerte sobre la patentabilidad de la presente invención, puesto que los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial son requisitos universales y objetivos.

6. De acuerdo con lo anteriormente sustentado, le solicito al Examinador que evalúe su posición y le otorgue el privilegio de patente a la presente invención que cumple con los requisitos de patentabilidad exigidos por el Despacho. En cualquier caso, si el Examinador no

comparte las apreciaciones del solicitante, ruego el favor de que el Despacho emita un segundo Examen de Fondo para formular aclaraciones, efectuar limitaciones o presentar datos adicionales que sean útiles para permitir al Despacho conceder una o más de las reivindicaciones pendientes.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos Nuevo poder
 Capítulo Descriptivo Modificado.
 Capítulo Reivindicatorio Modificado
 Recibo de pago
 Anexo A
 Copia simple de las patentes concedidas en Estados Unidos de América (US6255320) y
 Europa (EP1181290). Primera hoja y Capítulo Reivindicatorio.



Superintendencia de Industrias y Comercio
Giles & Olathe
29382 247 Pl 1 P 2429500

15
90 93

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución
2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER PRODUCTS INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio
de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth
Greenwood certifica que J. Trevor Lumb ejercía funciones de Vicepresidente de la
Compañía Pfizer Products Inc., con sede en Groton, Connecticut, Estados Unidos.

Firma del notario

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham
en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento Público

2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

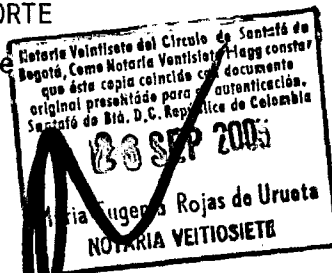
5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210435
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe
presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para
confrontación. Bogotá 25 de julio-2003.

Marlén Neira C.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

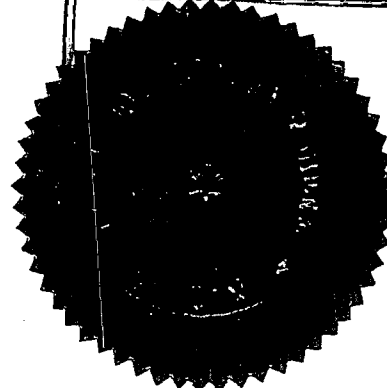
City/Country/Ciudad,País: New York, USA

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

17
9235

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That J. Trevor Lumb
of legal age and domiciled in
NEW YORK, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Vice President
of Pfizer Products Inc.

3. That Pfizer Products Inc.,
having its principal place of business located in
Groton, Connecticut, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

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

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

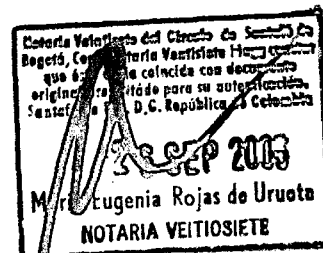
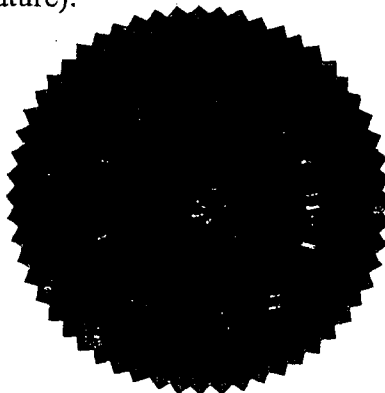
5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This 14 Day Of July
2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **K Greenwood**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le **17 July 2003**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **G210435**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **R. Bawden**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat



If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

26 SEP 2003

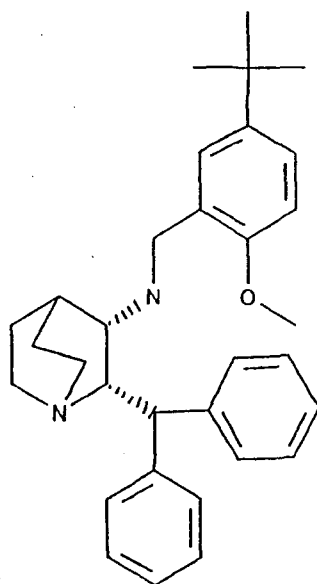
FORMA POLIMORFA DEL CITRATO DE (2S, 3S)-N-(2-METOXI-5-T-BUTILFENIL)METIL-2-DIFENILMETIL-1-AZABICICLO [2,2,2] OCTAN-3-AMINA (CITRATO MONOHIDRATO) Y SUS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS.

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a una sal citrato
5 monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina, a su forma cristalina polimorfa A individual, y a composiciones farmacéuticas que las contienen. La invención se refiere también a un antagonista del receptor NK-1 activo del SNC
10 para el tratamiento de la emesis en un mamífero, incluyendo el ser humano. El término tratamiento se define en el presente documento como prevención y tratamiento.

15

20



La Patente de Estados Unidos Número 5.393.762 y Número de Serie de Estados Unidos 08/816.016, incorporadas ambas
25 como referencias en el presente documento, describen

19
24 87

-2-

composiciones farmacéuticas y el tratamientos de la emesis utilizando los antagonistas del receptor NK-1. El citrato monohidrato presenta una estabilidad significativamente mejor que otras formas de la sal tales como el benzoato, el cual es inestable a 5°C. La forma de mesilato es por su parte delicuescente.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere al citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina. En una realización de la invención, el citrato monohidrato es una forma cristalina individual, estable y no higroscópica. El hábito cristalino predominante son placas, que se caracteriza por el patrón de difracción de rayos X que se da a continuación:

Citrato monohidrato

N° pico	1	2	3	4	5	6	7
espacio, d	13,28	7,70	7,45	6,34	5,33	5,06	4,40

La sal citrato monohidrato cristalina no es higroscópica, y se caracteriza por la pérdida de agua (volatilización) a aproximadamente 116°C y por un punto de comienzo de la fusión de aproximadamente 152,7°C. El citrato anhidro se convirtió

-3-

en el monohidrato en medio acuoso.

Una composición farmacéutica que presenta actividad antagonista del receptor NK-1 activo del SNC comprende la forma polimorfa A en una cantidad eficaz en el tratamiento de la emesis, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un procedimiento de tratamiento de la emesis comprende la administración a un sujeto en necesidad de tratamiento de una cantidad eméticamente eficaz de la forma polimorfa del compuesto.

10 Un procedimiento de producción de la forma polimorfa A de la sal citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-amina comprende la adición de ácido cítrico a una disolución de la base libre en acetona. El sólido se disolvió durante 15 aproximadamente dos horas. La disolución transparente se filtró y se agitó durante toda la noche. Se añadió isopropil éter filtrado seguido de la adición de agua filtrada. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que comenzó la cristalización y se granuló durante 20 aproximadamente 16 horas. La forma cristalina blanca se recogió por filtración y se secó a aproximadamente 45°C a vacío con purga con nitrógeno durante aproximadamente 24 horas.

Descripción detallada de la invención

25 Un procedimiento de producción de la forma polimorfa A

-4-

cristalina citrato monohidrato que comprende la adición de 353,9 g, 1,1 equivalentes de ácido cítrico (anhidro, 99,5+%) a una disolución de la base libre, 785 g en acetona, 7,85 litros. Después de la disolución del sólido durante 5 aproximadamente 2 horas, la disolución transparente se filtró, se agitó durante toda la noche y se añadieron 7,85 litros de isopropil éter seguidos de la adición de agua filtrada, 334 ml. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que comenzó la cristalización y se granuló 10 durante 16 horas más. La sal blanca cristalina formada se recogió por filtración y se secó a 45°C a vacío con purga con nitrógeno durante 24 horas para obtener 992 g, (89,9% de rendimiento). La forma polimorfa de la sal citrato monohidrato resultante se caracterizó por PLM, difracción de 15 rayos X, RMN (resonancia magnética nuclear) de protones, análisis de Karl Fisher, DSC (calorimetría diferencial de barrido) y análisis elemental. La difracción de rayos X y el PLM revelaron que era cristalina. El hábito cristalino predominante encontrado eran placas. Las reflexiones más 20 intensas y espaciados d que se observaron por difracción de rayos X fueron 13,280, 7,702, 7,446, 6,337, 5,332, 5,057, y 4,398 amstrongs. Los cristales mostraban una menor pérdida de agua (volatilización) a 116°C y una temperatura de comienzo de la fusión de 152,7°C con descomposición. Las 25 medidas de higroscopicidad demostraron que un 2,52% en

-5-

peso/peso de agua se absorbía al 90% de RH (humedad relativa). El análisis de Karl Fisher mostró la presencia en un 2,7% de agua (2,66% teórico) verificando que se sintetizó el monohidrato. El análisis elemental demostró la pureza de
5 la sal sintetizada.

Suspendiendo el citrato anhidro en agua se obtiene al monohidrato cristalino que no pierde su agua en condiciones de secado, por ejemplo a 45°C a vacío.

La dosificación eficaz para la composición farmacéutica
10 del citrato monohidrato depende de la vía de administración que se desee, del facultativo, y de la indicación a tratar, así como de otros factores tales como la edad y el peso del paciente. En los siguientes intervalos de dosificación, los términos "mg A" se refieren a los miligramos de monohidrato.
15 Un intervalo recomendado para la dosificación oral es de 5 a 300 mgA/día, preferiblemente de 40 a 200 mgA/día, más preferiblemente de 40 a 80 mgA/día en dosis únicas o divididas. Un intervalo recomendado para la administración oral de formas orales como píldoras o comprimidos es de 2,5
20 mgA/día a 160 mgA/día, preferiblemente de 5 a 80 mgA/día. Esto también es válido para la administración intravenosa.

Los siguientes ejemplos ilustran los procedimientos y compuestos de la presente invención. Se podrá entender, no obstante, que la invención no se limita a los ejemplos
25 específicos.

25
98 91

-6-

Ejemplo 1

Preparación de citrato monohidrato cristalino

Una cantidad de 47 gramos de base libre se suspendió en 470 mililitros de isopropil éter en condiciones ambientales.

5 A la suspensión blanca poco densa resultante se le añadieron 21,42 gramos de ácido cítrico anhidro a temperatura ambiente. Esta suspensión se utilizó luego para su conversión al monohidrato mediante suspensión en 150 ml de agua durante 18 horas. Se filtró la suspensión para dar un sólido cristalino

10 blanco. Se obtuvo la configuración mediante rayos X confirmando que el compuesto era el citrato monohidrato.

24
99 92

4-7-

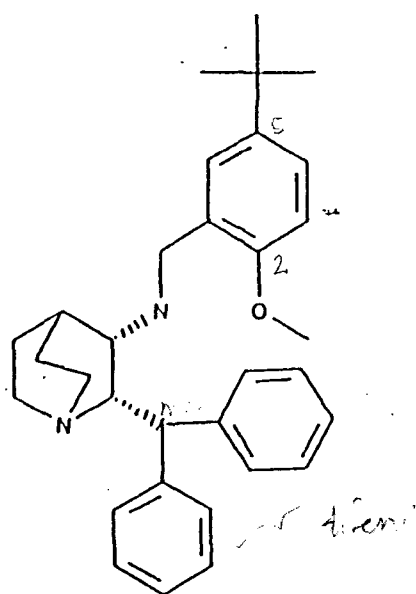
Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes .

Reivindicaciones

- 5 1. 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 de fórmula : *7 dimetiletil*

10

15



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

N° pico	1	2	3	4	5	6	7
espacios d	13,28	7,70	7,45	6,34	5,33	5,06	4,40

93²⁵
100

-8-

2. La forma polimorfa del citrato monohidrato de acuerdo con la reivindicación 1 en la que su hábito cristalino predominante son placas.

3. La forma polimorfa del citrato monohidrato de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el citrato monohidrato no es higroscópico.

4. La forma polimorfa del citrato monohidrato de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la volatilización tiene lugar a ~~aproximadamente~~ 116°C.

10 5. El polimorfo del citrato monohidrato de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la temperatura de comienzo de la fusión es de ~~aproximadamente~~ 152,7°C.

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

7. Un procedimiento de tratamiento de la emesis que comprende la administración a un paciente en necesidad de tratamiento de una cantidad antieméticamente eficaz de la forma polimorfa A del compuesto de la reivindicación 1.

8. Un procedimiento de producción de la forma polimorfa cristalina de la sal citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo
25 [2,2,2] octan-3-amina que comprende:

-9-

la adición de ácido cítrico a una disolución de la base libre en acetona; la disolución del sólido durante ~~aproximadamente~~ 2 horas; la filtración y agitación de la solución transparente durante la noche; la adición de
5 isopropil éter filtrado seguido de la adición de agua filtrada; la agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente hasta el comienzo de la cristalización, granulación durante ~~aproximadamente~~ 16 horas; y la recogida de la sal blanca cristalina formada por filtración y su secado a
10 ~~aproximadamente~~ 45°C en vacío con purga con nitrógeno durante ~~aproximadamente~~ 24 horas.

9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 en el que la suspensión se lleva a cabo en condiciones ambientales durante ~~aproximadamente~~ 1,5 a 72 horas de
15 granulación en isopropil éter, alcohol isopropílico y agua.

10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 en el que el ácido cítrico es anhidro en más del 99,5%.

27
95

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 77,066
FECHA : OCTUBRE 6 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	41777111	05/10/2005	3,010,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

96-28
402

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. ✕

97-29
103

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 analysys of drugs and drug products to unit processes in pharmacy: fundamentals".

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

98-26
104

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.

99 #
105

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 recrystalización 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, *sobresaturación*, 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:

- 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.
- Calentar una muestra del compuesto sobre una placa caliente u observar si durante el calentamiento se produce una transformación sólido-sólido.
- 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.
- 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.
- Recrystalizar 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"

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.

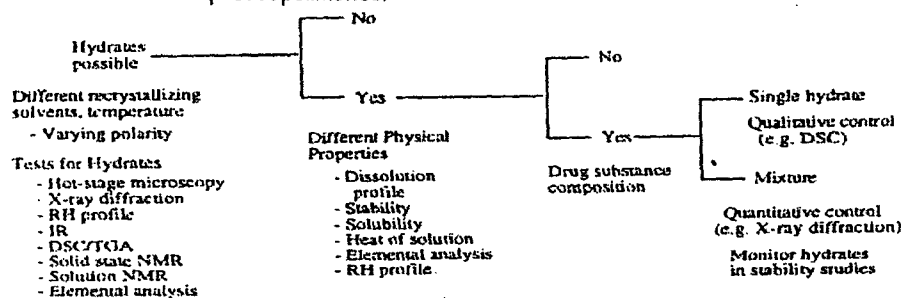
Así entonces, la cristalización puede cambiar radicalmente al variar el solvente, esto es, principalmente al ocurrir un cambio en la polaridad, lo que se da por mecanismos bien entendidos como, por ejemplo, la adsorción selectiva de diferentes moléculas de solvente en las caras específicas de cada polimorfo 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 metotrexato-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.

38
107
103

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 esquiva. 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. ?

Prop inherente.

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

102-24
108

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.

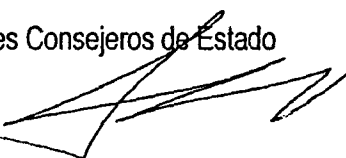
ANEXOS

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., 17 FEB 2003

El anterior escrito fue presentado personalmente

por el signatario Ramón Francisco

Cardenas Ramirez quien exhibió el acta de

la Carta de Notificación No. 19.214.395 de

Bogotá y Carta de Notificación

No. 25742 Anexos 2 y 1

Cardenas Ramirez C. C. No. 19.214.395

(12) **United States Patent**
Quallich et al.

(10) **Patent No.:** **US 6,255,320 B1**
(45) **Date of Patent:** **Jul. 3, 2001**

35
103
409

(54) **POLYMORPHS OF A CRYSTALLINE
AZO-BICYCLO (2,2,2) OCTAN-3-AMINE
CITRATE AND THEIR PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS**

(75) **Inventors:** **George Joseph Quallich**, North
Stonington, CT (US); **Lewin**
Theophilus Wint, Wilmette, IL (US);
Michael James Castaldi, Pawcatuck,
CT (US)

(73) **Assignee:** **Pfizer Inc.**, New York, NY (US)

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) **Appl. No.:** **09/566,307**

(22) **Filed:** **May 8, 2000**

Related U.S. Application Data

(60) **Provisional application No.** 60/136,992, filed on Jun. 1,
1999.

(51) **Int. Cl.⁷** **A61K 31/46; C07D 453/02**

(52) **U.S. Cl.** **514/305; 546/133**

(58) **Field of Search** **514/305; 546/133**

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,939,433 * 8/1999 Ito et al. 514/305

OTHER PUBLICATIONS

Hesketh, P.J. et al. : Randomized phase II study of the
Neurokinin 1 receptor antagonist CJ-11,974 in the control of
Cisplatin-induced emesis. J. Clin. Oncol. vol. 17, pp.
338-343, Jan. 1999.*

Biles, J.A. : Crystallography. Part II. J. Pharm. Sci. vol. 51,
pp. 601-617, Jul. 1962.*

* cited by examiner

Primary Examiner—Charanjit S. Aulakh

(74) **Attorney, Agent, or Firm**—Peter C. Richardson; Paul
H. Ginsburg; Jolene W. Appleman

(57) **ABSTRACT**

A single crystalline polymorphic form (2S,3S)-N-(methoxy-
5-t-butylphenylmethyl-2-diphenylmethyl-1-azobicyclo[2,2,
2] octan-3-amine citrate(citrate monohydrate) and its phar-
maceutical composition. The pharmaceutical composition of
the polymorphic form if the citrate monohydrate has advan-
tageous stability for formulation to treat emesis. The admin-
istration of this pharmaceutical composition is immediate
release, oral dosage form preferably by tablet or capsule or
intravenous.

10 Claims, No Drawings

3

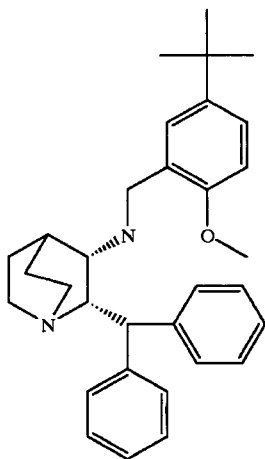
EXAMPLE 1

Preparation of the Crystalline Citrate Monohydrate,

A 47 gram portion of the free base was suspended in 470 milliliters of isopropyl ether under ambient conditions. To the resulting thin white slurry, 21.42 grams of anhydrous citric acid was added at room the temperature. This slurry was then used for the conversion to the monohydrate by suspending in 150 mls water for 18 hours. The slurry was filtered to give a white crystalline solid. An x-ray configuration was obtained confirming that the compound is citrate monohydrate.

What is claimed is:

1. A crystalline forms of (2S,3S)-N-(methoxy-5t-butylphenylmethyl-2-diphenylmethyl-1-azobicyclo[2,2,2] octan-3-amine citrate having the formula



wherein said crystalline form is a stable polymorphic Form A exhibiting the X-ray powder diffraction pattern

Peak No.	1	2	3	4	5	6	7
d space.	13.28	7.70	7.45	6.34	5.33	5.06	4.40

4

2. The citrate monohydrate polymorphic form according to claim 1 wherein its crystalline habits are plates.

3. The citrate monohydrate polymorphic form according to claim 1 wherein the citrate monohydrate is nonhygroscopic.

4. The citrate monohydrate polymorphic form according to claim 1 wherein volatilization occurs at about 116° C.

5. The citrate monohydrate polymorph according to claim 1 wherein melt onset occurs at about 152.7° C.

6. A pharmaceutical composition having CNS active NK-1 receptor antagonist activity comprising the polymorphic Form according to claim 1, in an amount effective in the treatment of emesis, and a pharmaceutically acceptable carrier.

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

8. A method of making the crystalline polymorphic Form of (2S,3S)-N-(methoxy-5-t-butylphenylmethyl-2-diphenylmethyl-1-azobicyclo[2,2,2] octan-3-amine citrate monohydrate salt comprising:

Adding citric acid to a solution of the free base, in acetone; dissolving the solid for about 2 hours; filtering and stirring the clear solution overnight; Adding filtered isopropyl ether followed by the addition of filtered water; Stirring the resulting mixture at ambient temperature until crystallization starts and granulating for an about 16 hours; and collecting the white crystalline salt formed by filtration and drying at about 45° C. under vacuum with a nitrogen purge for about 24 hours.

9. The method of claim 8 wherein the slurrying is carried out under ambient conditions for about 1.5 to 72 hours granulation in isopropyl ether, isopropyl alcohol and water.

10. The method of claim 8 wherein the citric acid is greater than 99.5% anhydrous.

* * * * *

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 1 181 290 B1

105 37
447

(12)

EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent:
02.07.2003 Bulletin 2003/27

(51) Int Cl.7: **C07D 453/02, A61K 31/439,
A61P 1/08**

(21) Application number: **00925528.2**

(86) International application number:
PCT/IB00/00665

(22) Date of filing: **18.05.2000**

(87) International publication number:
WO 00/073304 (07.12.2000 Gazette 2000/49)

**(54) POLYMORPHS OF A CRYSTALLINE AZABICYCLO (2,2,2) OCTAN-3-AMINE CITRATE AND
THEIR PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS**

POLYMORPHE EINES KRISTALLINEN AZABICYCLO(2,2,2) OCTAN-3-AMIN CITRAT UND DIESEN
ENTHALTENDEN ARZNEIMITTELN

POLYMORPHES D'UN AZABICYCLO (2,2,2) OCTAN-3-AMINE CITRATE CRYSTALLIN ET LEURS
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES

(84) Designated Contracting States:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE**
Designated Extension States:
AL LT LV MK RO SI

- **QUALLICH, George Joseph**
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US)
- **WINT, Lewin Theophilus**
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US)

(30) Priority: **01.06.1999 US 136992 P**

(74) Representative: **Hayles, James Richard et al**
Pfizer Limited,
Patents Department,
Ramsgate Road
Sandwich Kent CT13 9NJ (GB)

(43) Date of publication of application:
27.02.2002 Bulletin 2002/09

(73) Proprietor: **Pfizer Products Inc.**
Groton, Connecticut 06340 (US)

(56) References cited:
EP-A- 0 715 855 **WO-A-92/21677**

(72) Inventors:
• **CASTALDI, Michael James**
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US)

EP 1 181 290 B1

Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

106-35
442Detailed Description of the Invention

[0008] A method of making crystalline citrate monohydrate, polymorphic Form A comprises the addition of 353.9 gm, 1.1 equivalents of citric acid (anhydrous, 99.5+%) to a solution of the free base, 785 gm in acetone, 7.85 liters. After dissolution of the solid for about 2 hours, clear solution was filtered, stirred overnight and filtered isopropyl ether, 7.85 liters was added followed by the addition of filtered water, 334 mls. The resulting mixture was stirred at ambient temperature until crystallization started and granulated for an additional 16 hours. The white crystalline salt formed was collected by filtration and dried at 45°C under vacuum with a nitrogen purge for 24 hours to provide 992 gm, (89.9% yield). The resulting citrate monohydrate salt, polymorphic form was characterized via PLM, X-ray powder diffraction, proton NMR, Karl Fisher, DSC and elemental analysis. X-ray powder diffraction and PLM revealed it to be crystalline. The crystalline habit encountered were plates. The most intense reflections, d spacings, observed by X-ray powder diffraction were 13.280, 7.702, 7.446, 6.337, 5.332, 5.057, and 4.398Å. The crystals exhibited a loss of water (volatilization) at 116°C and a melt onset of 152.7 °C with decomposition. Hygroscopicity measurements demonstrated that 2.52% wt./wt. water was absorbed at 90 % RH. Karl Fisher analysis showed the presence of 2.7 % water (2.66 % theoretical) verifying that the monohydrate was synthesized. Elemental analysis validated the purity of the salt synthesized.

[0009] Slurrying the anhydrous citrate in water yields the crystalline monohydrate that does not lose its water under drying conditions, e.g., at 45°C *in vacuo*.

[0010] The effective dosage for the pharmaceutical composition of the citrate monohydrate depends on the intended route of administration, the indicator, the indication to be treated, and other factors such as age and weight of the subject. In the following dosage ranges, the terms "mg A" refers to milligrams of the monohydrate. A recommended range for oral dosing is 5-300 mgA/day, preferably 40-200 mgA/day more preferably 40-80 mgA/day, in single or divided doses. A recommended range for oral administration in oral forms such as pills or tablets is 2.5 mgA/day to 160 mgA/day and preferably 5-80 mgA/day. It can also be given by intravenous.

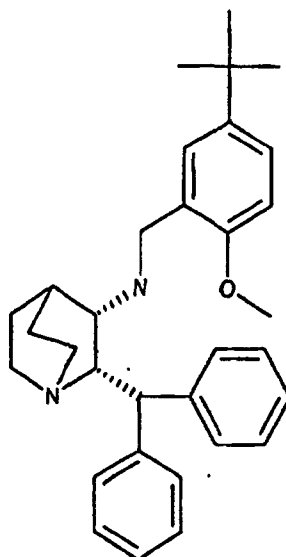
[0011] The following examples illustrate the methods and compounds of the present invention. It will be understood, however, that the invention is not limited to the specific Examples.

Example IPreparation of the Crystalline Citrate Monohydrate,

[0012] A 47 gram portion of the free base was suspended in 470 milliliters of isopropyl ether under ambient conditions. To the resulting thin white slurry, 21.42 grams of anhydrous citric acid was added at room the temperature. This slurry was then used for the conversion to the monohydrate by suspending in 150 mls water for 18 hours. The slurry was filtered to give a white crystalline solid. An x-ray configuration was obtained confirming that the compound is citrate monohydrate.

Claims

1. A crystalline form of (2S, 3S)-N-(2-methoxy-5-t-butylphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amine citrate monohydrate having the formula

743
107

wherein said crystalline form is a stable polymorphic Form A exhibiting the X-ray powder diffraction pattern

Peak No.	1	2	3	4	5	6	7
d space	13.28	7.70	7.45	6.34	5.33	5.06	4.40

2. The citrate monohydrate polymorphic form according to Claim 1 wherein its crystalline habits are plates.
3. The citrate monohydrate polymorphic form according to Claim 1 wherein the citrate monohydrate is nonhygroscopic.
4. The citrate monohydrate polymorphic form according to Claim 1 wherein volatilization occurs at 116°C.
5. The citrate monohydrate polymorph according to Claim 1 wherein melt onset occurs at 152.7°C.
6. A pharmaceutical composition having CNS active NK-1 receptor antagonist activity comprising the polymorphic form according to Claim 1, in an amount effective in the treatment of emesis, and a pharmaceutically acceptable carrier.
7. Use of the polymeric Form A of the compound of Claim 1 for the manufacture of a medicament for the treatment of emesis.
8. A method of making the crystalline polymorphic form of (2S, 3S)-N-(2-methoxy-5-tert-butylphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine citrate monohydrate salt comprising:

Adding citric acid to a solution of the free base, in acetone; dissolving the solid for 2 hours; filtering and stirring the clear solution overnight; Adding filtered isopropyl ether followed by the addition of filtered water; Stirring the resulting mixture at ambient temperature until crystallization starts and granulating for 16 hours; and collecting the white crystalline salt formed by filtration and drying at 45°C under vacuum with a nitrogen purge for 24 hours.

9. The method of Claim 8 wherein the slurring is carried out under ambient conditions for 1.5 to 72 hours granulation in isopropyl ether, isopropyl alcohol and water.
10. The method of Claim 8 wherein the citric acid is greater than 99.5% anhydrous.

111
100

Cristalización

AURELIO R. HERNANDEZ

Operación unitaria de gran importancia por la cada vez mayor cantidad de productos cristalinos que la industria elabora. Desde la producción clásica de azúcar, sal de cocina fertilizantes, materiales cerámicos, productos farmacéuticos, hasta los campos actualmente en desarrollo de metalurgia moderna, estado sólido, virología, son ejemplos de aplicación de los fundamentos de la cristalización. Si bien hasta el presente, en los cálculos de equipos se recurre en alta proporción a técnicas empíricas, es de esperar que un esclarecimiento de los principios involucrados, conduzca a avances espectaculares y necesarios en esta operación.

Cristalización puede tener lugar a partir de soluciones, sólidos fundidos o vapores. Cualquiera sea el proceso, el cristal formado es más puro que la fase homogénea en donde se originó, de ahí su importancia como técnica de separación y purificación de componentes. Es posible así conseguir purezas cercanas al 100% aun para componentes en mezclas de propiedades muy semejantes (separación de isómeros) a temperaturas relativamente bajas (materiales termosensibles).

Vamos a considerar sólo la cristalización a partir de soluciones, por corresponder más específicamente a nuestra área y ser el caso de mayor difusión en la industria.

30.1. ESTADO CRISTALINO

Definimos un cristal como una partícula homogénea de sólido, en donde los elementos químicos constitutivos, átomos, moléculas o iones, están dispuestos según esquemas en el espacio que se repiten regularmente, formando un reticulado característico que puede ponerse en evidencia, por ejemplo, por técnicas de difracción con rayos X. Es así que el cristal aparece como la forma más organizada de la materia no viva. Una sustancia cristalina puede corresponder a uno de los siguientes cinco tipos, de acuerdo a las uniones que mantienen en sus posiciones dentro de la red espacial a las partículas elementales:

— *Cristales metálicos*, formados por átomos de los elementos electropositivos, unidos por fuertes enlaces interatómicos de tipo electrostático, con gran movilidad de electrones (iones positivos-electrones libres). Esa movilidad (vapor o caldo de electrones) les confiere excelentes propiedades conductoras del calor y de la electricidad. En las aleaciones metálicas, que no siguen las reglas de la valencia, puede haber o no una definida orientación de los átomos de cada componente.

- **Cristales iónicos**, resultan de la combinación de elementos fuertemente electronegativos con otros fuertemente electropositivos, como sucede en la sal común. Siguen las reglas de la valencia y los iones resultantes son los que forman el reticulado cristalino, manteniéndose unidos por potentes fuerzas electrostáticas (tipo Coulomb). Pueden incluir agua de cristalización y fundidos son buenos conductores de la electricidad.
- **Cristales de valencia**, formados por combinaciones de los elementos livianos del medio de la Tabla Periódica, como sucede en los carburos y en el diamante. Siguen las reglas de la valencia y están fuertemente unidos por pares de electrones compartidos (covalencia). Ello les confiere gran dureza, pobres clivajes, baja conductividad eléctrica y altos puntos de fusión.
- **Cristales moleculares**, formados por átomos inertes (gases raros) o por moléculas de órbitas exteriores completas (compuestos orgánicos) débilmente unidos por fuerzas residuales del tipo de Van der Waals. Son blandos, con bajos puntos de fusión y no siempre siguen las reglas de la valencia.
- **Semiconductores**, incorporan con facilidad determinadas impurezas, lo que les confiere propiedades particulares muy interesantes que han encontrado aplicación tecnológica (caso del Ge y del Si-transistores-tiristor).

30.2. SISTEMAS CRISTALOGRAFICOS

Los cristales pueden presentarse en gran variedad de formas. Para cada sustancia definida, sus cristales presentan caras que, independientes de su tamaño relativo, forman entre ellas ángulos constantes y característicos. En esa constancia de ángulos se basa el sistema de clasificación cristalográfica (Ley de Haüy).

Se elige un sistema de ejes de simetría, generalmente tres, como intersección de tres planos característicos del cristal. Esos tres ejes, al ser cortados por un cuarto plano nos dan tres segmentos, cuyas medidas re-

lativas caracterizan al cristal. Ellas podrán ser iguales para los tres ejes, iguales para dos y distinto para el tercero, o bien distintos para los tres.

Las combinaciones que resultan de considerar tales tres longitudes de ejes y los ángulos constantes entre caras, permiten reducir las treinta y dos clases de simetría cristalina, que Hassel describiera en 1930, a sólo siete sistemas cristalográficos, que son los siguientes (ver Fig. 30.1 y Cuadro 30.1):

- A. **Sistema triclínico (anórtico)**: tres ejes de distinta longitud, ángulos distintos, ninguno de 90° .
- B. **Sistema monoclinico**: tres ejes de distinta longitud, dos en ángulo recto y el tercero inclinado respecto de los otros dos.
- C. **Sistema ortorrómbico (rómbico)**: tres ejes de distinta longitud perpendiculares entre sí.
- D. **Sistema romboédrico (trigonal)**: tres ejes de igual longitud, igualmente inclinados, ángulos iguales entre sí y distintos de 90° .
- E. **Sistema tetragonal**: tres ejes perpendiculares entre sí, dos iguales en longitud y distintos al tercero.
- F. **Sistema hexagonal**: único sistema con cuatro ejes de simetría. Tres ejes iguales a 60° uno de otro, en un mismo plano. Un cuarto eje perpendicular a los anteriores y de distinta longitud.
- G. **Sistema cúbico (regular)**: tres ejes de igual longitud, perpendiculares entre sí.

Que una sustancia cristalice en el sistema cúbico, no quiere decir que la forma con que se presenten sus cristales sea la de un cubo. El macrocristal que observemos podrá ser un cubo, una aguja, una placa, o una lámina, o incluso un agregado o racimo de cristales imperfectos. Esa disposición final, resulta de un crecimiento relativo distinto para las diferentes caras, tipo de crecimiento que es característico de cada material. Pero, prolongando adecuadamente dichas caras, encontraremos que la simetría que resulta es la correspondiente al sistema cúbico, esto es, tres ejes de igual longitud relativa, perpendiculares entre sí.

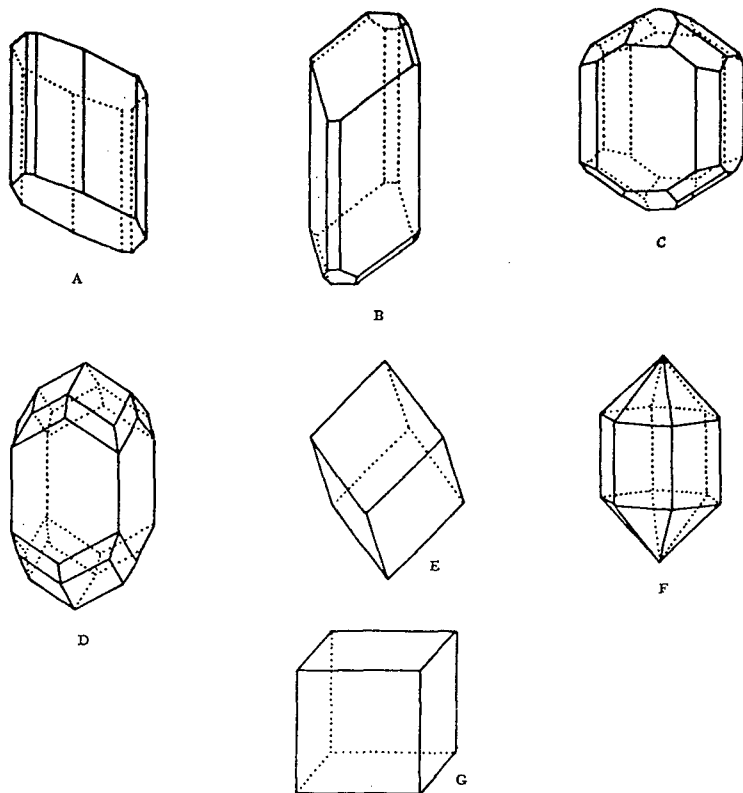


FIG. 30.1. Sistemas cristalográficos. A = triclínico; B = monoclínico; C = ortorrómbico; D = tetragonal; E = romboédrico; F = hexagonal; G = cúbico.

CUADRO 30.I. CARACTERISTICAS DE LOS SISTEMAS CRISTALOGRAFICOS

SISTEMA	PARAMETROS CRISTALINOS		EJEMPLOS
	LONGITUDES AXIALES	ANGULOS CRISTALINOS	
Cúbico	$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	NaCl - SnCl - CsCl - Cu
Tetragonal	$a = b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	SnO ₂ - Sn
Ortorrómbico	$a \neq b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	K ₂ SO ₄ - I ₂
Romboédrico	$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$	Al ₂ O ₃ - As - Bi
Monoclínico	$a \neq b \neq c$	$\alpha \neq \beta = \gamma = 90^\circ$	KClO ₃ - S
Triclínico	$a \neq b \neq c$	$\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$	CuSO ₄ · 5 H ₂ O
Hexagonal	$a = b = c \neq d$	$\alpha = \beta = \gamma = 120^\circ$ $\delta = 90^\circ$	SiO ₂ (cuarzo) - Berilo

30.3. FUNDAMENTOS TEORICOS

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 consideremos. Podrá ser:

- por eliminación de solvente (concentración de la solución por evaporación);
- disminución de la temperatura (enfriamiento);
- 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).

A. Solubilidad y Sobresaturación

Ostwald propuso por primera vez el término "sobresaturación" introduciendo asimismo los conceptos de "estado metaestable" y "labilidad" al exponer su teoría de la formación y crecimiento de cristales.

La solubilidad de un soluto en un solvente, a distintas temperaturas, da lugar a la curva de saturación o de solubilidad, en diagramas de concentraciones versus temperaturas. Tales curvas de equilibrio presentan formas diferentes para sustancias distintas y de su observación se puede inferir el grado de dependencia de la solubilidad respecto de la temperatura para cada sustancia. En general, esa relación no se obtendría sin recurrir a determinaciones experimentales que permitan el trazado de las curvas correspon-

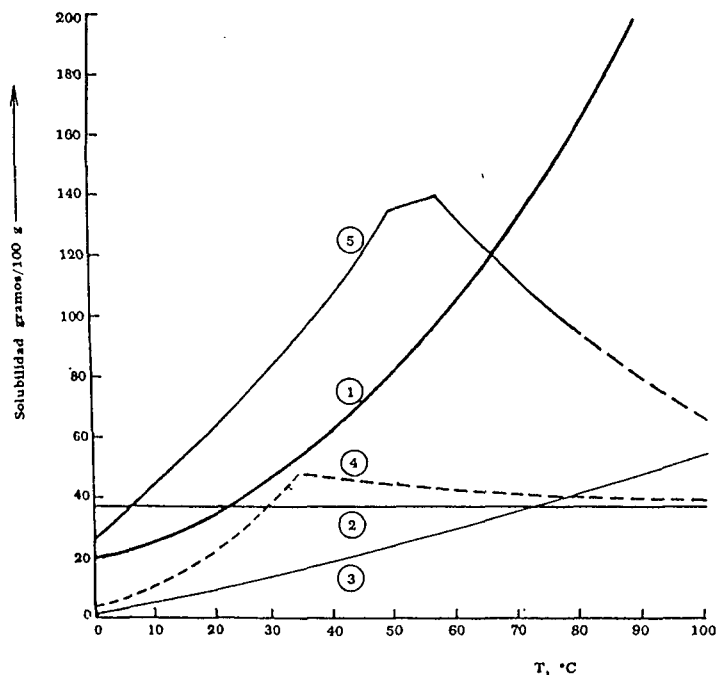


FIG. 30.1. Curvas de solubilidad. 1. KNO₃; 2. NaCl; 3. Na₂SO₄ · 10H₂O/Na₂SO₄; 4. KClO₃; 5. FeSO₄ · 7H₂O.

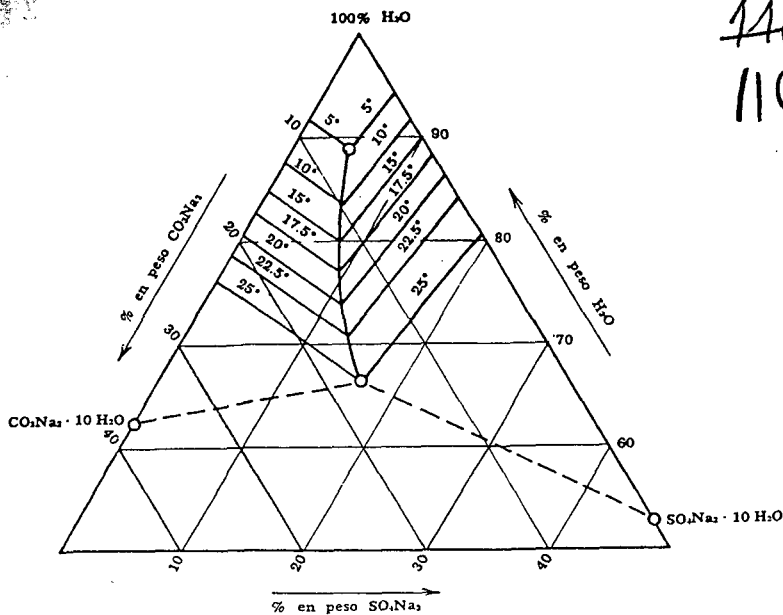


FIG. 30.3. Solubilidad del sistema $\text{Na}_2\text{CO}_3 - \text{Na}_2\text{SO}_4 - \text{H}_2\text{O}$. Diagrama triangular.

dientes. Por otra parte, es evidente que el conocimiento de tales diagramas es imprescindible para elegir la técnica correcta de provocar la cristalización del soluto.

Así podemos ver en la Fig. 30.2 que el enfriamiento de la solución para cristalizar el ClNa disuelto, probablemente no es económico, en tanto, sí sería la técnica indicada para el NO_3K .

Cuando se trata de sistemas con tres componentes o sistemas multicomponentes que pueden considerarse como si fueran sólo tres, los datos de solubilidades mutuas se presentan generalmente en forma de diagramas triangulares. Sobre cada lado se llevan las concentraciones de un componente y los vértices corresponden a componentes puros. Las mezclas binarias están ubicadas sobre los lados, y todo punto interior del triángulo corresponde a un sistema ternario. A tales diagramas son de aplicación los esquemas de adición o sustracción de fases o corrientes, según la regla de la palanca o del centro de gravedad, lo que permite técnicas gráfi-

cas de resolución de problemas de cálculos de diseños industriales en forma elegante y rápida (ver Fig. 30.3).

La teoría de Ostwald (57) y los trabajos confirmatorios de Miers (48) parecen llevar al siguiente esquema para el proceso de cristalización.

En sistemas de sustancias en disolución, el solvente aparece con una cierta capacidad de sobresaturación, lo que hace que la formación y crecimiento de cristales no tenga lugar a partir de la solución, no bien se exceda el valor de saturación. Es necesario alcanzar un cierto grado de exceso respecto a ese valor de solubilidad, teóricamente máximo, para que el fenómeno de cristalización se produzca. Es posible así, encontrar valores de sobresaturación a cada temperatura, para todo sistema soluto-solvente, de manera tal que se puede representar en el diagrama temperatura-concentraciones (Fig. 30.4) una curva llamada de sobresaturación, aproximadamente paralela a la de solubilidad. Esa curva nos indica que no habrá formación de cristales en la solución considerada, hasta

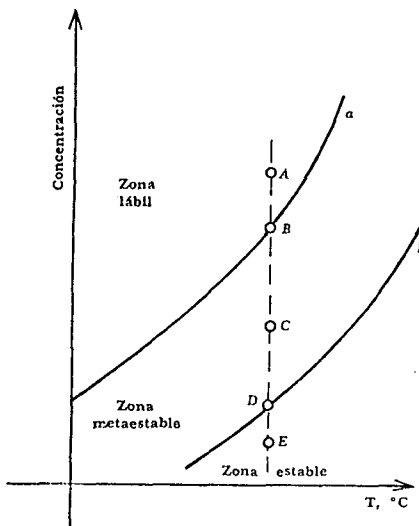


Fig. 30.4. Curva de sobresaturación. Diagrama temperatura/concentración. a, límite de sobresaturación; b, límite de saturación.

que la temperatura o la concentración no se modifiquen de manera de sobrepasar dicha curva de sobresaturación y penetrar en la región lábil. Entre ambas curvas, la de solubilidad y la de sobresaturación, se extiende la zona metaestable, tal que todo punto dentro de ella, como el C, representa un sistema metaestable que no cristalizará el soluto, pero, que permitirá el crecimiento de cristales que se le adicionen (siembra de cristales). Los puntos incluidos en la zona lábil, como el A, corresponden a sistemas inestables que, espontáneamente, generarán núcleos, disminuyendo la concentración hasta el valor correspondiente al punto D al cabo de un cierto tiempo. Como ya se dijo antes, sistemas representados por los puntos D (saturación) o E (no saturación) no darán lugar a la formación ni crecimiento de cristales.

Si bien se ha demostrado últimamente que los límites de sobresaturación, para un determinado sistema pueden variar con las condiciones externas, como ser temperatura inicial, valor del pH, intensidad de agitación, viscosidad de la solución, grado de impurezas, etc., lo que ha restado algo de va-

lidez a los postulados de Ostwald-Miers, el esquema descrito es útil como representación simplificada del comportamiento de soluciones (2, 16, 27, 28, 29, 80, 90).

B. Nucleación—Formación de Centros de Cristalización

En el proceso de cristalización se pueden diferenciar dos etapas fundamentales:

- Nucleación o formación de gérmenes o centros de cristalización.
- Crecimiento de dichos núcleos para formar el macrocristal.

Ambos procesos estarán ocurriendo simultáneamente, pero, para clarificar el problema, comenzaremos por considerarlos por separado (10, 14, 25, 60).

Entendemos por nucleación la formación, a partir de una fase homogénea metaestable, de las más pequeñas partículas capaces de permanecer estables y continuar creciendo en tamaño. Partículas de menor tamaño que los núcleos se disolverán en la solución. El mecanismo es el mismo para la formación de núcleos a partir de una solución, de un sólido fundido, o bien de vapores condensantes. Precisamente, muchos de nuestros conocimientos actuales, que aplicamos a cristalización en soluciones, han resultado de estudios efectuados sobre sustancias fundidas y vapores en condensación (lluvia artificial). La nucleación podrá ser espontánea o indu-

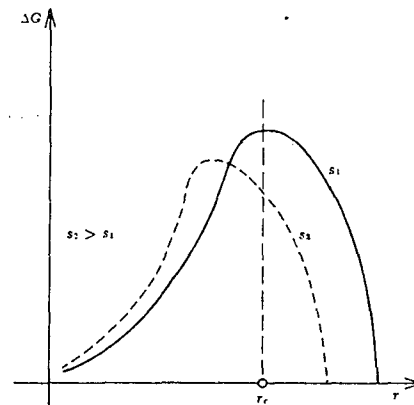


Fig. 30.5. Energía libre de nucleación.

cida. La primera se da raramente y pareciera deberse a variaciones fortuitas de concentraciones o temperaturas en escala molecular.

Para inducir una nucleación podemos recurrir a alguno de los siguientes métodos:

- impacto mecánico, como resultado de agitaciones o choques entre cristales e incluso por efecto de ondas ultrasónicas,
- efectos catalíticos debidos a cristales existentes o agregados, a impurezas sólidas incorporadas al sistema, ya sea, macroscópicas o microscópicas, y a sólidos pertenecientes o entrampados en las paredes del recipiente,
- variaciones locales de concentraciones o temperaturas por deficiente agitación o evaporación superficial.

El trabajo necesario para la formación de un núcleo cristalino puede obtenerse por aplicación de la fórmula de Gibbs [1] considerando el aumento de superficie que se produce:

$$W = \frac{1}{\Sigma} \Sigma (\sigma \cdot A) \quad [1]$$

siendo:

σ = energía superficial

A = superficie de una cara del cristal

$\Sigma \sigma \cdot A$ = energía de todas las caras del cristal

Cuando W es muy grande, la solución es estable y no cristaliza; si W es baja aumenta la probabilidad de formación de cristales (1).

Partiendo de esta ecuación de Gibbs, La Mer (39, 40) ha derivado una expresión que permite calcular el cambio en energía libre, ΔG , que se produce por la formación de núcleos de radio r :

$$\Delta G = 4 \cdot \pi \cdot \sigma \cdot (r^2 - \frac{2}{3} \frac{r^3}{r_c}) \quad [2]$$

La Fig. 30.5 es la representación gráfica de esta ecuación y muestra un máximo que corresponde al valor de r_c (radio crítico del núcleo). Si el agregado de partículas elementales alcanza a sobrepasar dicho valor de r_c , en tamaño, se producirá espontáneamente un crecimiento, ya que a un aumento de r a partir de ese valor crítico, corresponde una disminución de

G . También es cierto que, a partir de r_c y yendo hacia la izquierda, a valores menores para r , la energía libre baja (redisolución del núcleo).

La conclusión más importante que obtenemos de la gráfica de la Fig. 30.5 es que el núcleo debe sobrepasar un cierto valor crítico mínimo para hacerse estable y dar lugar, por crecimiento, a la aparición de cristales. Además, tanto mayor es la sobresaturación, menor el tamaño del núcleo crítico, como muestra la curva S_2 (51, 54, 55, 85, 86).

Las mismas conclusiones se obtienen a partir de la ecuación de Lord Kelvin, mostrando que, en condiciones similares, la presión de vapor de superficies convexas es mayor que la de superficies planas:

$$P_r = P_s + \frac{2 \cdot \sigma}{r} \frac{\rho_v}{\rho_L} \quad [3]$$

siendo:

P_r = presión de vapor en superficies convexas de radio r

P_s = presión de vapor en superficies planas

σ = tensión superficial

ρ_v, ρ_L = densidades del vapor y del líquido

Esto resulta porque las moléculas en gotas grandes están unidas más fuertemente que en las gotas pequeñas, por lo que los agregados mayores tienden a continuar creciendo a expensas de los pequeños.

Si bien esto supone que nunca se podrían formar gotas pequeñas, en la realidad siempre se producirán heterogeneidades localizadas, suficientemente grandes en escala molecular, como para dar lugar a la aparición de cierto número de núcleos.

Lo mismo se aplica al caso de soluciones y núcleos cristalinos.

La expresión de Lord Kelvin permite llegar a la siguiente, propuesta por Frenkel [4] que da el trabajo de nucleación, verdadera barrera energética a superar para que la formación de núcleos tenga lugar:

$$\begin{aligned} \Delta W &= \frac{16}{3} \cdot \frac{\pi \cdot \sigma^3 \cdot V_m^2}{n \cdot R \cdot T \cdot \ln S}^2 \\ &= \frac{4}{3} \cdot \frac{\pi \cdot \sigma^2 \cdot V_m}{n \cdot R \cdot T \cdot \ln S} D_c \end{aligned}$$

siendo:

- V_m = volumen molar fase sólida,
 n = número de iones por molécula de soluto,
 R = constante de los gases,
 T = temperatura en K,
 S = relación de sobresaturación $S = p/p_s$
 $= c/c_s$,
 p = presión de vapor de la gota o núcleo
 p_s = presión de vapor de la solución saturada,
 c = concentración actual de la solución sobresaturada,
 c_s = concentración de la solución saturada, fracción molar,
 D_c = diámetro crítico del núcleo.

En lo que se refiere a la cinética de la nucleación, las fórmulas cuantitativas propuestas son del tipo general:

$$\frac{dN}{d\theta} = \nu \cdot (e)^{-\frac{\Delta G}{kT}}$$

$$= \nu \cdot (e)^{-\frac{16 \cdot \pi \cdot c^3 \cdot V_m^2 \cdot N_a}{3n^2 \cdot (R \cdot T)^2 (\ln S)^2}} \quad [5]$$

El factor dominante en el exponente es el que incluye a S .

siendo:

- σ = tensión superficial
 G = energía libre de activación, trabajo de formar una nueva fase
 ν = factor de frecuencia (velocidad de choque de partículas elementales contra las caras del cristal)
 N = número de núcleos por cm^3 formados en el tiempo θ
 k = constante de Boltzman: 1.3805×10^{-16} erg/mol K
 N_a = número de Avogadro 6.025×10^{23} moléculas/mol
 R = constante de los gases 8.3143×10^7 erg/mol K

El factor de frecuencia ν debe ser determinado experimentalmente (7.15). Se presume que el mecanismo de choque es el de una sucesión de colisiones del germen con átomos individuales, hasta alcanzar el tamaño correspondiente al núcleo hasta estabilizarse.

Becker y Doering (5) han propuesto que ν es proporcional a S^2 , dando como expresión simplificada de tal dependencia:

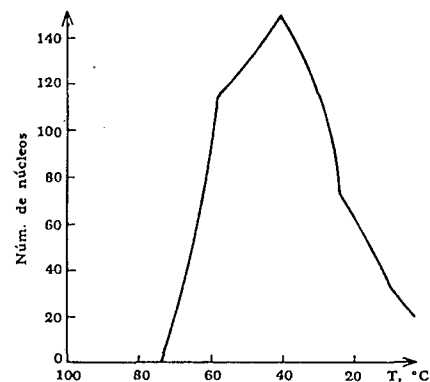


Fig. 30.6. Variación del proceso de nucleación con la temperatura (75).

$dN/d\theta = K_N \cdot S^m$ siendo m el orden del proceso.

La presencia de catalizadores, nucleación heterogénea, como cristales agregados, polvos o impurezas sólidas disminuye apreciablemente la barrera o nivel mínimo

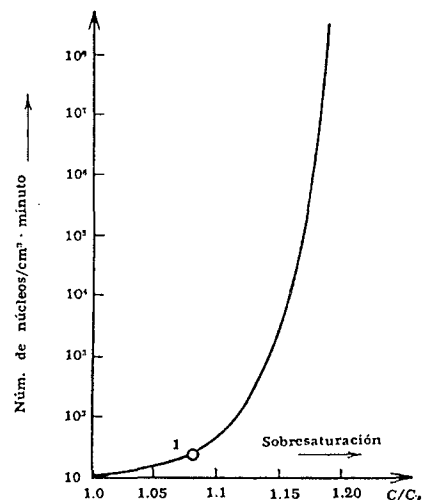


Fig. 30.7. Variación del proceso de nucleación con el grado de sobresaturación.

448
112

energía necesaria para la aparición de núcleos de cristalización, en especial, si al mismo tiempo el sistema es agitado.

El verdadero mecanismo de acción no ha esclarecido todavía (45, 58, 77, 81, 82) y falta mucho trabajo al respecto, por lo que la aplicación práctica de esta técnica es en gran proporción empírica.

Lammann (75) ha estudiado cómo varía la nucleación con la temperatura y con la sobresaturación, (Figs. 30.6 y 30.7).

Se ve que a bajos valores de sobresaturación la velocidad es prácticamente nula, pero, alcanzándose cierto valor de concentración (punto 1), el aumento en la velocidad de formación de núcleos es notable.

En cuanto a la temperatura, si ésta disminuye, el grado de sobresaturación y la fuerza impulsora aumentan, con lo que la velocidad de formación de núcleos se incrementa rápidamente. Se alcanza un máximo luego se produce un descenso, ya que la cinética del proceso es afectada por el descenso de temperatura.

C. Crecimiento de los Cristales

El crecimiento de los cristales en el seno de una solución es un proceso de transferencia de materia (difusión), seguido por una reacción sobre la superficie del cristal.

Efectivamente, las moléculas o iones, luego de difundir a través del líquido adherido al cristal, alcanzan la cara de éste y allí deben ser aceptadas a través de valencias o fuerzas residuales del reticulado cristalino, incorporándose al mismo.

Según sea el plano reticular, será el trabajo necesario para la captación y fijación de nuevas partículas elementales, lo que explica las diferencias existentes en la velocidad de crecimiento de las distintas caras del cristal.

La fuerza impulsora para la difusión a través del líquido es, como siempre, una diferencia de concentraciones (sobresaturación): $c_i - c_s$ (Fig. 30.8).

En procesos de cristalización a partir de soluciones, es posible despreciar los efectos de transferencia de calor (disipación del calor de cristalización) y considerar el proceso como una mera transferencia de materia (lo contrario sucede en procesos de cristalización a partir de sólidos fundidos).

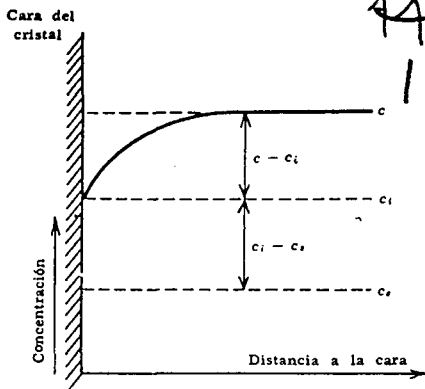


FIG. 30.8. Concentraciones cerca del cristal. c , concentración en el seno de la solución sobresaturada; c_i , concentración en la interfase; c_s , concentración de la solución saturada.

Las experiencias de Berthoud (7) y Valetton (78) han establecido que en la velocidad de crecimiento del cristal, las contribuciones relativas de la difusión a través del líquido y la reacción sobre la cara para incorporar nuevas partículas al reticulado cristalino, varían con el sistema considerado y la temperatura. En general, cuando el proceso de reacción sobre la superficie es el más lento (etapa controlante), la influencia de la temperatura es importante. Por el contrario, cuando la etapa dominante es la difusión, se conseguirá influir sobre la velocidad total de proceso por agitación del sistema (Fig. 30.9).

Las fórmulas propuestas son del tipo:

$$\frac{dm}{d\theta} = \frac{A}{\frac{1}{K} + \frac{\delta}{D}} (c - c_s)^n \quad [6]$$

siendo:

dm = masa de sólido depositada en el tiempo $d\theta$,

A = área de superficie cristalina,

δ = espesor de capa laminar líquida adherida al cristal (disminuye por agitación),

D = difusividad del soluto en solución. Independiente de la cara que se considere,

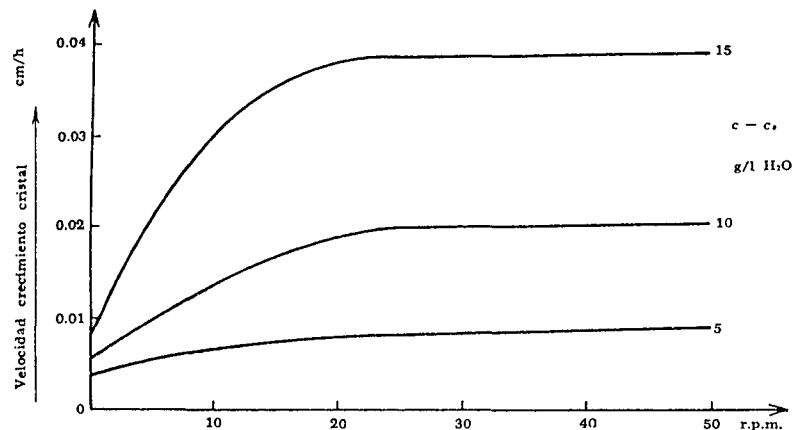


FIG. 30.9. Velocidad de crecimiento de los cristales en función de la velocidad del agitador.

K = constante para el proceso en superficie. Varía para las distintas caras

c = concentración en el seno de la solución,

c_s = concentración de saturación

n = exponente, igual o mayor que uno.

De la expresión anterior (8, 73, 74) y expresando a m y a A en función de una dimensión característica del cristal L , y suponiendo que todos los cristales considerados tienen la misma forma, la que se mantiene constante durante el creci-

miento y, que éste se realiza en condiciones homogéneas y constantes de agitación y temperatura, podemos deducir:

$$\frac{dL}{d\theta} = k\Delta c \quad [7]$$

o sea, "todos los cristales geoméricamente semejantes, de la misma sustancia, suspendidos en la misma solución, crecen con la misma velocidad, independientemente del tamaño inicial". Esta es la llamada Ley ΔL , o Ley de McCabe (43, 44).

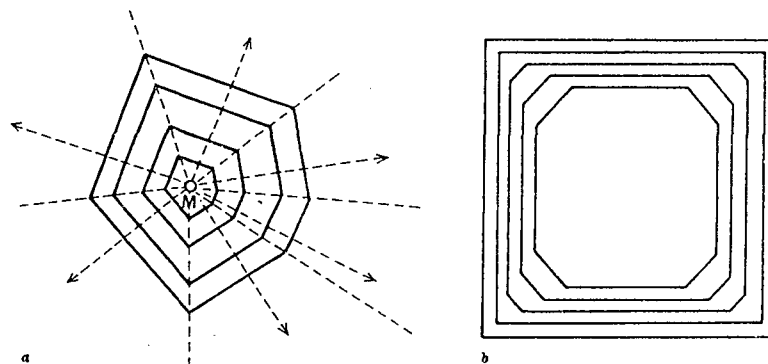


FIG. 30.10. a, crecimiento de las caras de un cristal invariante; b, velocidad de traslación de las caras de un cristal hipotético.

149
113

modificarse la forma del cristal, por crecimiento o disolución, las caras de mayor tamaño deberán crecer más lentamente que las pequeñas. Dicho crecimiento, Fig. 30.10a, sucede según líneas perpendiculares a las caras, partiendo de un supuesto punto M, en el cristal (núcleo original) por la misma velocidad de traslación de la cara. El interior equivale a decir que las caras del cristal se desplazan al crecer, en forma paralela. En la Fig. 30.10b se han marcado las posiciones de las caras de un cristal en tiempos distintos de crecimiento. Podemos ver que, en el crecimiento del cristal, sólo aquellas caras que tienen la velocidad de traslación más baja, persistirán, en tanto que las de mayor velocidad tenderán a desaparecer.

Forma Exterior o Hábito de un Cristal

Con este término se alude al tamaño relativo de las caras de un cristal. El hábito de un cristal depende de las condiciones de crecimiento, en particular de la velocidad de crecimiento y por ello del grado de sobresaturación (Fig. 30.11). Es muy importante también la presencia de determinadas impurezas. Si el cristal crece muy rápidamente, presenta tendencia a formas externas distorsionadas, por ejemplo, agujas en lugar de cubos.

Se ha encontrado que la absorción de sustancias agregadas a la solución (colorantes) sobre las diferentes caras de un cristal, modifican el hábito de éste, llegándose a suprimir algunas caras en beneficio de otras (19).

También deben considerarse las modificaciones que se producen cuando cristales en crecimiento se aproximan y adhieren. Se originan cristales gemelos, con partes de

orientación mutua bien precisa, o racimos o aglomerados, con cristales unidos sin orientación fija totalmente al azar. En general, en la práctica industrial, esto no es conveniente, ya que aumenta la capacidad de retención de aguas madres en los intersticios del aglomerado, desmejora la presentación del producto final y aumenta su tendencia a compactarse.

Este fenómeno no puede predecirse y sólo la experiencia indicará cómo se verá afectado el aspecto de un producto al modificarse las condiciones de cristalización. Se suele recurrir al uso de inhibidores de nucleación superficial, agentes surfactantes para impedir la formación de aglomerados (3, 4, 6, 26, 53, 59, 63, 64; 88).

b. Mecanismo del Crecimiento

Kossel (38) y Stranski (71) han estudiado los valores de energía necesarios para fijar iones en el retículo de un cristal del tipo cloruro de sodio.

Considerando distintas posiciones posibles para fijar un nuevo ion y la ganancia de energía que se obtendría en cada caso, resulta la siguiente escala de posibilidades decrecientes (Fig. 30.12):

Posiciones = 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6

El ión se fija en la posición 1, de modo que se sigue completando la hilera y sólo

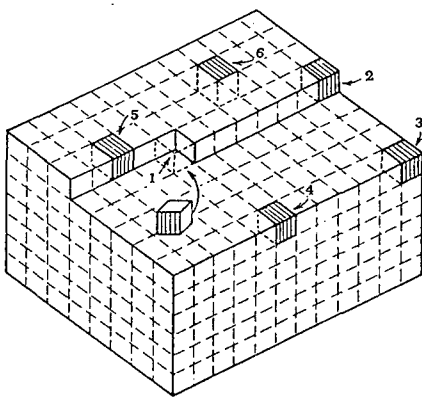


FIG. 30.12. Ganancias de energía al fijarse un ion en un cristal de cloruro de sodio. Posición 1, 0.8738; posición 2, 0.494; posición 3, 0.249; posición 4, 0.180; posición 5, 0.090; posición 6, 0.066.

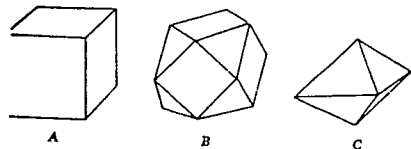


FIG. 30.11. Hábito cristalino en el sistema cúbico. A, caras cúbicas creciendo lentamente (NaCl); B, caras cúbicas y octaédricas creciendo a velocidades iguales (KCl); C, caras octaédricas creciendo más lentamente [alumbre de cromo: $\text{K}_2\text{SO}_4 \cdot \text{Cr}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$].

entonces comienza a formarse una nueva sobre la posición 2.

El esquema resultante sería el de crecimiento capa por capa, con ciertos valores de energía mínima que deben ser superados.

No obstante, los valores de sobresaturación que serían necesarios para dar lugar a la formación de una nueva capa (25 al 50%), según el esquema anterior, no se corresponden con los resultados obtenidos experimentalmente (crecimiento de cristales con sólo 1% de sobresaturación).

Esta dificultad ha sido superada por la teoría de Frank (1949) (22) de dislocación en espiral. La experiencia muestra que los retículos cristalinos de los cristales reales, distan mucho de ser perfectos y las imperfecciones o dislocaciones resultan a menudo en desplazamientos de los planos superficiales e internos del cristal. Una dislocación común es la mostrada en el trabajo

de Fullman (23) equivalente a la disposición que se obtendría si efectuéramos un corte en el cristal y empujáramos una parte hacia arriba y otra hacia abajo, creando una especie de plano inclinado. Esa disposición genera puntos aptos para la captación de nuevas partículas sobre el plano de dislocación, con valores de energía de fijación del orden de los indicados por Kossel para el punto 1 de la Fig. 30.12. Es en estos puntos donde se fijarían las nuevas partículas al llegar a la cara del cristal, de manera de ir completando nuevos niveles o planos reticulares.

A medida que el proceso continúa, se va recorriendo un camino en espiral que regenera constantemente la dislocación sin que se termine de formar una nueva cara. El crecimiento puede continuar así, sin necesidad de nueva nucleación en cada capa. Técnicas de observación en el microscopio

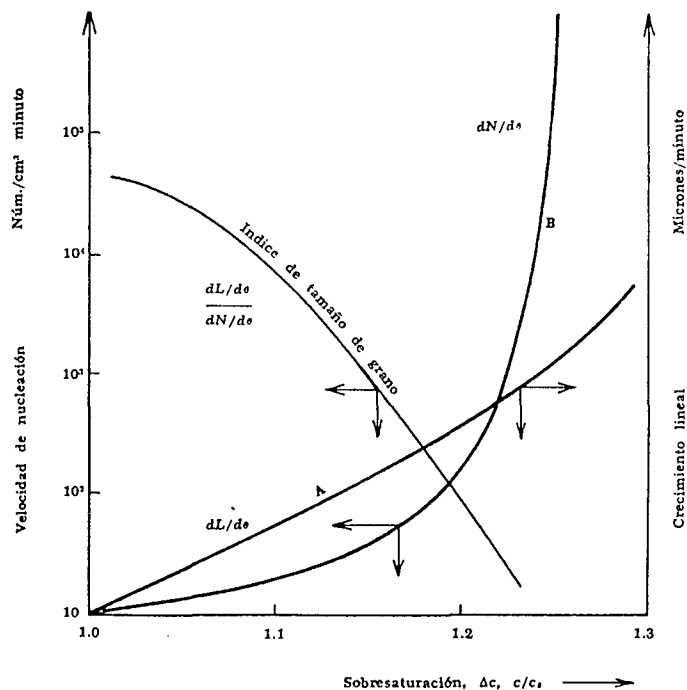


FIG. 30.13. Formación y crecimiento de cristales. Las curvas muestran el comportamiento hipotético del sistema (21). (Reproducido con autorización de American Institute of Chemical Engineers).

electrónico (23, 89) y otros métodos han confirmado en apariencia este mecanismo del crecimiento en espiral (53, 61, 62, 69, 70, 91).

c. Formación y Crecimiento Simultáneos de Cristales

En la práctica se dan simultáneamente los procesos de nucleación y crecimiento de cristales. Por ello son de difícil aplicación los esquemas cuantitativos que hemos visto para ambos mecanismos por separado (42, 46, 47, 49, 50).

Es así que sólo es posible describir cualitativamente la operación y el diseño de equipos y la predicción del comportamiento del sistema se basa en ecuaciones empíricas. No obstante, de los conocimientos logrados hasta el presente, es posible extraer y fijar normas generales que deben aplicarse a los equipos industriales para obtener determinados resultados.

Las curvas de la Fig. 30.13 describen el comportamiento hipotético del sistema. La curva A de crecimiento del cristal según la ecuación lineal

$$\frac{dL}{ds} = f \Delta c$$

(reacción de primer orden)

La curva B, de la velocidad de formación de centros de cristalización, muestra bajos valores en la zona metaestable, aumentando rápidamente al penetrar en la zona lábil. Aparece también una tercera curva, relación de las dos velocidades:

$$\frac{dL}{ds} \bigg/ \frac{dN}{ds}$$

denominada "índice del tamaño del grano" que presenta una progresión característica. De estas curvas deducimos que, a bajas sobresaturaciones el crecimiento predomina sobre la formación de nuevos cristales, pero con bajos valores de velocidad para ambos procesos. A altas sobresaturaciones, en especial más allá del punto C, la situación se invierte y la nucleación predomina fuertemente sobre el crecimiento de los cristales.

Podemos establecer entonces las siguientes reglas prácticas (52, 65, 66, 76, 79):

— si el tamaño del grano cristalino no interesa en nuestra operación (índice

de tamaño pequeño), ésta podrá ser conducida con altos valores de sobresaturación (formación de gran número de núcleos). El proceso resultará en gran número de granos cristalinos de alta área específica y pequeño tamaño. Esto es lo que sucede generalmente en los cristalizadores más simples y pequeños;

— si el proceso exige cristales grandes, cobra importancia el control de la sobresaturación, de modo de trabajar con los valores mínimos compatibles con la producción que se necesita. Generalmente este requerimiento se traduce en un tiempo de larga permanencia para los cristales, de manera de asegurar su crecimiento hasta los valores necesarios. Por la imposibilidad de cálculos cuantitativos, el diseño de equipos que aseguren una producción elevada de cristales de gran tamaño obliga a recurrir a modelos experimentales que suministren las soluciones aproximadas a nuestro problema.

Las curvas anteriores van a ser influidas por cambios en las variables operativas como velocidad de agitación, temperatura, concentración, viscosidad; por el tamaño y número de cristales presentes en el sistema, y muy importante, por la presencia de impurezas.

30.4. PUREZA DEL PRODUCTO

El cristal que se forma durante el proceso de cristalización es prácticamente puro, pero debido a su propiedad de absorber y ocluir cantidades importantes de las aguas madres, va a aparecer contaminado cuando se lo separe del recipiente. La experiencia muestra que un kilogramo de cristales puros puede llevar consigo de uno a diez kilogramos de licor madre impuro, dependiendo ello de su tamaño, forma y presencia o no de agregados cristalinos (11, 13, 17, 18, 20, 41).

Esas cantidades apreciables de líquidos pueden hallarse como resultado de mecanismos diversos:

— Como capas adsorbidas: todo cristal, aun luego de someterlo a cuidadosas técnicas de lavado, quizás lleva adherido, una fina capa, monomolecular, de líquido sujeto por fuerzas de adsor-

ción. Esa cantidad retenida es relativamente más importante en los cristales pequeños que para los grandes. Salvo que el cristal se haya formado con una estructura porosa, la presencia de esa capa de líquido no causa una contaminación grave, a menos que se deseen alcanzar purezas que excedan el 99,98%.

— *Contenido en bolsones dentro del cristal:* al formarse el cristal, pueden ocurrir anomalías en el crecimiento que lleven a la creación de espacios interiores que contengan licor madre. Este fenómeno es en particular notable con aquellos cristales que presentan tendencia a formar aglomerados. En tales casos, sólo rompiendo dichos aglomerados, ya sea mecánicamente o por fusión, va a ser posible separar el líquido entrampado. El agregado de determinadas impurezas a la solución a partir de la cual se va a cristalizar el producto, puede modificar de modo favorable el hábito de éste y evitar la formación de aglomerados. La experiencia es necesaria para encontrar qué productos y en qué proporción conviene usar con tal fin.

— *Retenido en el cristal por capilaridad:* las caras de los cristales en contacto unas con otras, dejan entre sí, pequeños canales que pueden actuar como finos capilares, reteniendo firmemente al líquido madre. Las técnicas de lavado, centrifugado y secado a presión o al vacío se muestran ineficaces para separar por completo al líquido retenido en tales capilares (33, 34, 35).

Como ilustración de la impureza que puede comunicar al producto de un cristizador el líquido retenido, se pueden tomar los siguientes valores como promedios aceptables:

• Pureza

Masa cristalina separada por simple decantación	50%
Masa cristalina filtrada al vacío	70%
Masa cristalina separada por centrifugación	85%
Masa cristalina separada por filtración, seguida de soplado de aire caliente de modo de fundir parte de los cristales	95%

En todos los casos se puede incrementar la pureza obtenida por técnicas adecuadas de lavado buscando de disolver la cantidad mínima de cristales.

En trabajos de Pfann (94, 95, 96) desarrollados en los laboratorios de la Bell Telephone, se ha introducido una técnica promisoría de purificación de productos por cristalización. Desarrollada en principio para purificar el Germanio necesario para los transistores, se ha extendido a otros metales y sustancias orgánicas e inorgánicas. Es la denominada fundición por zonas y permite alcanzar purezas del orden de 99.999% (97, 98). Consiste en someter el material a purificar, que en forma de barra está contenido dentro de un cilindro refractario, a un proceso de fusión en movimiento, de tal manera que la zona de fusión se desplaza lentamente a lo largo de la barra y la recorre en toda su longitud. Cuando la zona fundida deja una sección, provoca la cristalización del material en un estado de mayor pureza, y arrastra con el líquido las impurezas. Al sucederse el pasaje de zonas fundidas, el material es recristalizado cada vez a partir de soluciones más ricas y va incrementando así su pureza. Las impurezas se acumulan en un extremo de la barra y son fácilmente separadas. Se han desarrollado técnicas basadas en el mismo esquema, pero utilizando zonas viajeras de congelación en vez de fusión (99).

Otro dispositivo, apto para trabajo continuo, ha sido propuesto por Arnold (92, 93) y desarrollado con apoyo de la Phillips (100, 101, 102).

Se trata de la purificación continua en columnas a contracorriente, que consiste en esencia en desplazar la masa cristalina en contracorriente de la fase líquida, dentro de una columna, provocando la fusión y formación de los cristales allí mismo. La alimentación líquida es introducida en el centro de la columna, y ésta posee en un extremo, medios de congelar y en el otro, medios de fundir los cristales. Un tornillo o cualquier otro medio mecánico dentro de la columna, va empujando el material cristalino desde el extremo donde se formó hacia el extremo caliente, donde se fundirá. Ese movimiento en un sentido de los cristales, origina un movimiento inverso de la fase líquida y crea así el contacto en contracorriente de ambas fases. A medida que los cristales se mueven de la zona fría a la caliente, el líquido entrampado dentro de

La cristal, tiende a disolver las paredes, quedando liberado y abandonando el sólido. La capa líquida adherida a cada cristal, tiende a desaparecer por el contacto entre fases cada vez más ricas. La columna es equivalente a una serie de etapas de contacto con una alta eficiencia, cercana al 100%, y por ello permite separaciones muy buenas con sólo controlar el tiempo de residencia dentro del equipo (103, 104).

30.5. RENDIMIENTO DE LA OPERACION

El rendimiento de una operación de cristalización resulta de balances materiales a través del conocimiento de las curvas de solubilidad y aprovechando, que en tales diagramas se cumple la regla de la palanca o centro de gravedad.

Si el proceso en estudio es de aquellos en que, por el largo contacto de cristales con los licores madres, se puede admitir equilibrio de fases, el rendimiento se obtendrá a partir de los datos de concentraciones en la solución al principio y al final de la operación. Para aquellos otros casos en que alcanzar una situación de equilibrio exigiría un tiempo muy largo (soluciones muy viscosas) o bien no se dan las condiciones para que establezca (recolección de la masa cristalina en el fondo del recipiente con muy poca superficie de contacto entre líquido y sólido), los rendimientos calculados con la técnica anterior van a ser altos con respecto a los reales.

Otra complicación se presenta cuando los cristales contienen agua de cristalización o cuando hay una excesiva evaporación de líquido. En tales casos, los balances materiales conviene que sean hechos con referencia al agua en exceso para hidratar toda la sal, o al agua remanente, luego de descontar la evaporada.

Algunos ejemplos permitirán aclarar lo anterior.

Ejemplo 1

Una solución al 30% de carbonato de sodio es enfriada lentamente hasta 15°C, separándose cristales de carbonato de sodio decahidrato. La solubilidad del CO_3Na_2 a 15°C según resulta de tablas es de 17.5 g de sal anhidra por cada 100 g de agua.

En el proceso de cristalización se evapora un 4% del peso original de la solución. Si la alimentación es de 10 000 kg de solución, ¿cuál será la masa de decahidrato obtenida?

Solución: la fórmula a usar resulta de un balance material aplicado al equipo, con referencia a la sal anhidra, según la siguiente deducción:

Sean:

W = peso de cristales al finalizar el proceso (kg de decahidrato)

R = relación de pesos moleculares de hidrato o anhidro $\left(\frac{PM \text{ hidrato}}{PM \text{ anhidro}} \right)$

C = solubilidad del producto en solución final (kg soluto anhidro/100 kg agua)

W_o = peso soluto en alimentación (kg anhidro)

S_o = peso solvente inicial (kg agua)

ΔS = peso de solvente perdido por evaporación (kg de agua)

Balance material para el soluto anhidro: peso soluto anhidro que ingresa = peso cristales anhidros + peso soluto en solución final

$$W_o = \frac{W}{R} + \frac{C}{100} \left[S_o - \Delta S - (W - \frac{W}{R}) \right]$$

(restando a la masa inicial de solvente la pérdida por evaporación y el agua incorporada a los cristales como agua de cristalización)

$$100 W_o = 100 \frac{W}{R} + C(S_o - \Delta S) - CW + C \frac{W}{R}$$

$$100 W_o - C(S_o - \Delta S) = W \left(\frac{100}{R} - C + \frac{C}{R} \right)$$

$$W = R \frac{100 W_o - C(S_o - \Delta S)}{100 - C(R - 1)} \quad [8]$$

En nuestro caso,

$$R = 286.2/106 = 2.70$$

$$C = 17.5 \text{ kg/kg}$$

$$\Delta S = 0.04 \times 10\,000 = 400 \text{ kg}$$

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctor
Carlos R. Olarte
Apoderado
PFIZER PRODUCTS INC.

Oficio N° 13056

REFERENCIA	Radicación	00 39195
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	010

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 39195, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

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.
- Primer examen de forma realizado a la solicitud y que se encuentra en los folios 41 a 43.
- 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.
- 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.
- Respuesta al examen técnico de fondo No. 01052, que se encuentra en los folios 76 a 113.
- El nuevo 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.

2. OBJETO DE LA INVENCION

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 reivindica 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 I:

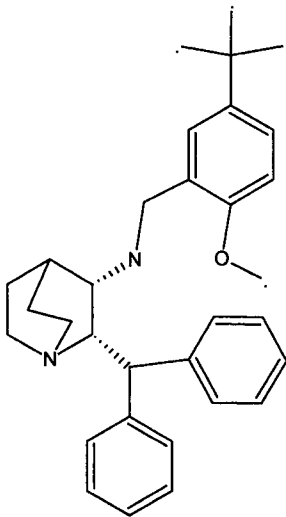


Ilustración 1. Maropitant

En la que dicha forma cristalina es la forma polimorfa A estable que presenta el patrón de difracción de rayos X siguiente y cuyo hábito cristalino son placas:

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

Además se reivindica la forma cristalina A del citrato monohidratado de Maropitant que no es higroscópica y cuya temperatura de volatilización es 116°C y su temperatura inicial de fusión es de 152.7°C

• Reivindicación 6:

Se reivindica 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 cantidades eficaces para el tratamiento de la emesis, y que se encuentra en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

• Reivindicación 7:

Se reivindica un procedimiento para el tratamiento de la emesis que comprende la administración a un paciente de una cantidad antiemética eficaz de la forma polimorfa A.

• **Reivindicaciones 8 a 10:**

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

- a) Adición de ácido cítrico a una disolución de la base libre en acetona.
- b) Disolución del sólido durante 2 horas.
- c) Filtración y agitación de la solución transparente durante la noche.
- d) Adición de isopropil-éter y agua.
- e) Agitación de la mezcla a temperatura ambiente hasta el comienzo de la cristalización.
- f) Granulación durante 16 horas y recogida de la sal blanca cristalina formada por filtración y secado a 45°C con purga de nitrógeno durante 24 horas.

Se reivindica el procedimiento 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 anhidro es más del 99.5%.

Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K** ³¹/₁₃ // ³¹/₃₉₅ de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

1. CLARIDAD DE LA SOLICITUD:

El artículo 30 de la Decisión 486 contempla que *“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción”*

En atención al requerimiento técnico de fondo efectuado por esta Dependencia con motivo de la falta de claridad del capítulo reivindicatorio allegado y en particular sobre la caracterización del compuesto en términos de sus propiedades a lo largo de las cláusulas 1 a 5, esta Dependencia reitera el argumento mediante el cual objeta la materia reclamada.

En el caso de la cláusula 1 que caracteriza la molécula en términos de los espacios interplanares determinados al polimorfo A por la técnica de Difracción de Rayos X, es claro que el método analítico permite detectar propiedades inherentes a los cristales mediante una descripción del patrón estructural de la red cristalina de manera detallada, descripción que incluye desde las dimensiones de la unidad de celda, el tipo de retículo y el sistema cristalino hasta la determinación de los posibles grupos espaciales. En este sentido, se considera que el patrón de difracción adjunto, es producto de la medición de una propiedad inherente al cristal de Maropitant o polimorfo A, motivo por el cual la reivindicación no se ajusta a los parámetros mediante los cuales es posible definir un compuesto, tal es el caso de su estructura, elementos constitutivos ó fórmula química.

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

El patrón de difracción que define el compuesto de la invención hace referencia a una propiedad que corresponde única y exclusivamente al polimorfo A, igual sucede con parámetros como el hábito cristalino de la red – placas -, la no higroscopicidad de la molécula, la temperatura a la cual se volatiliza -116°C – y la temperatura de fusión -152,7°C –; propiedades esenciales y derivadas de la

naturaleza del compuesto. En otros términos, la molécula podrá modificar su hábito cristalino, como producto de un proceso de recristalización, única y exclusivamente con base en su naturaleza y propiedades de estado sólido, en este sentido no es posible inducir de manera caprichosa un hábito de cristalización si la naturaleza de la molécula no lo permite; de igual forma sucede con propiedades como higroscopicidad, temperatura de fusión o de volatilización que se derivan directamente de la naturaleza del compuesto y por consiguiente no pueden considerarse parte de un invento ó producto de una actividad verdaderamente inventiva, dado que corresponden a propiedades intrínsecas de la molécula, no inducibles por propósito particular de un investigador.

Ahora bien, otra cosa es que sea posible medir tales propiedades o detectar el comportamiento polimórfico de una molécula a través de diversas técnicas como las mencionadas, tal y como lo afirma el señor Ramón Francisco Cárdenas, en la defensa presentada con relación a la resolución No. 20167 del 24/08/2002 proferida por el señor Superintendente de Industria y Comercio, folio 104. La misma afirma *"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"*, precisamente, esta Dependencia se había referido al hecho de que una estructura polimórfica no puede predecirse o programarse por propósito particular de un investigador y solamente puede observarse en el entorno experimental, de acuerdo con la naturaleza y hábito cristalino de la molécula estudio. Así las cosas, no puede considerarse, como se afirma en el folio 107, que en el diseño e ingeniería de sustancias polimórficas sea factible el desarrollo de nuevos polimorfos con propiedades cristalinas específicas obtenidas por libre albedrío del investigador, precisamente porque esas propiedades son determinadas por el ensamblaje cristalino y la organización molecular del estado sólido, y en este sentido solo será factible obtener aquellas estructuras que formen parte de la naturaleza cristalina de la molécula y no todas aquellas que sean producto del propósito particular del investigador. Así las cosas, aunque se realicen investigaciones acerca de la naturaleza del estado cristalino de una molécula y se pretenda obtener una estructura polimórfica determinada, si la naturaleza de la misma no se lo permite, no será factible obtener un compuesto con arquitectura definida y determinada por el investigador.

Ahora bien, una cosa es la estructura química que se dibuja en dos dimensiones y mediante la cual puede definirse a cabalidad un compuesto y otra en sentido estricto es la definición de las características estructurales, de orden químico, en términos del patrón de difracción de Rayos X, que calcula las intensidades de los haces difractados del cristal, es decir una propiedad física de los sólidos de tipo cristalino y que puede medirse mediante un detector adecuado, a fin de reconstruir matemáticamente la distribución electrónica en la celdilla unidad, cuyos máximos corresponden de forma aproximada a las posiciones atómicas, proporcionando de esta manera información de la estructura en el estado sólido junto con la descripción geométrica en términos de distancias, ángulos de enlace y ángulos de torsión, información que no es suficiente para construir la estructura molecular de un compuesto y que requiere de otras técnicas, a fin de que pueda determinarse con la información de conjunto la totalidad de la estructura química de una sustancia.

2. EXCEPCIONES A LA PATENTABILIDAD:

El artículo 20 en su literal (d) contempla: "No serán patentables los métodos

terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”.

No obstante el interesado argumenta que “Para atender al comentario del Examinador, me permito DESISTIR de la reivindicación 7. En consecuencia, me permito anexar un Capítulo Reivindicatorio Modificado y el recibo de pago por concepto de la modificación de la solicitud en trámite”, cuando se estudia el nuevo capítulo reivindicatorio allegado, nuevamente se encuentra la cláusula 7 que reclama:

“Un procedimiento de tratamiento de la emesis que comprende la administración a un paciente en necesidad de tratamiento de una cantidad antiemética eficaz de la forma polimorfa A del compuesto de la reivindicación 1”.

De acuerdo con la normatividad Andina vigente, la cláusula 7 que hace alusión a un procedimiento para tratar los estados de eméticos, basado en la actividad farmacológica del polimorfo A de fórmula I, se encuentra contemplada dentro de las excepciones a la patentabilidad, motivo por el cual se reitera que no se tendrá en cuenta para los efectos del examen definitivo.

3. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de presentación de la solicitud en estudio - 01/06/1999 -, relacionados con la materia técnica reivindicada:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO92/21677	Quinuclidine derivatives	10/12/1992
D2	EP0715855	NK-1 receptor antagonists and 5HT3 receptor antagonists for the treatment of emesis	12/06/1996

4. EVALUACIÓN DE LOS REQUISITOS DE PATENTABILIDAD:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: "Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

4.1 Evaluación del NIVEL INVENTIVO

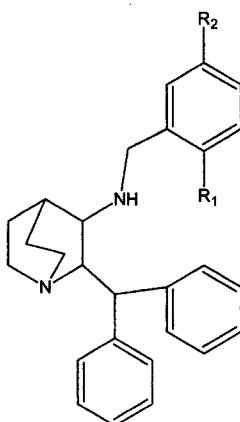
El artículo 18 de la decisión 486 dispone "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la Materia

técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"

Como se mencionó en la etapa de examen inmediatamente anterior, para efectos de la evaluación de la solicitud, ésta Dependencia encontró los documentos **D1** y **D2** que señalan el compuesto reivindicado por la invención y que afectan la altura invención en el siguiente orden:

A. De la naturaleza polimórfica de la molécula:

- En el caso de la publicación internacional WO92/21677, de ahora en adelante documento **D1**, se señalan compuestos de fórmula I:



denominados derivados de Quinuclidina, que registran la molécula: (2S,3S)-N-(5-tert-butil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina y sus sales farmacéuticamente aceptables, como parte de los compuestos de elección.

- El documento **D2**, enseña compuestos antagonistas del receptor NK-1 y 5HT₃ para el tratamiento de la emesis como:

(2S, 3S)-N-(5-tert-butil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina

No obstante se reivindica un nuevo estado cristalino o polimorfo A de Maropitant, el polimorfo en mención es producto de un estudio de recrystalización que se efectúa sobre la molécula y se basa en la capacidad intrínseca del compuesto para cristalizar en una estructura determinada, que se define en términos de su patrón de Difracción de Rayos X. Es claro entonces, que se pretende protección para un estado cristalino de la molécula Maropitant - derivado de la naturaleza del estado sólido de la misma - y del cual se tiene amplio conocimiento de acuerdo con la materia técnica que los documentos **D1** y **D2** ya enseñaban al momento de presentación de la solicitud en estudio. En este sentido, dado que no existe una actividad verdaderamente inventiva desarrollada entorno al develamiento de un nuevo estado cristalino de la molécula y que como se mencionó en el aparte **Claridad de la solicitud**, el estado cristalino corresponde a una propiedad inherente a los compuestos, derivada de la naturaleza de los mismos, es claro que tal y como se presenta la solicitud no es susceptible de patentamiento, a la luz de los criterios de evaluación establecidos por esta Dependencia para los estados polimórficos de una molécula.

Bajo este respecto, es importante enfatizar que, aunque 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 cláusula 8 se

halla desplegado tal actividad inventiva que amerite la protección por patente de invención de un nuevo cristal de la molécula 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 en 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, no obstante, el hecho de encontrar un nuevo polimorfo de una molécula no se produce por el despliegue de la actividad creadora del investigador alrededor del diseño arquitectónico de la estructura del cristal, por el contrario, se trata de una propiedad del estado sólido de ciertas moléculas que les permite cristalizar en formas ó 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 la 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, cuando el interesado aduce *"el que pueda ser obvio llevar a cabo trabajo experimental para determinar si hay formas polimórficas, no hace el resultado positivo obtenido (es decir la invención) obvio o evidente, si así fuera, el trabajo experimental sería innecesario"*, es claro que supone que el resultado obtenido es producto de la capacidad creadora e inventiva del investigador, cuando por el contrario el develamiento de un nuevo cristal, es producto de la naturaleza del sólido y no de la aplicación de los conocimientos del investigador para diseñar un nuevo cristal, ya que no depende de la capacidad creadora de la persona versada en la materia sino de las propiedades intrínsecas de la molécula. 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 en 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.

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.

- De otro lado y como ya se mencionó, mediante la aplicación de diversas 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 se interroga nuevamente acerca de 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 83 y 85, 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 argumenta el interesado, 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.

- Esta 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 farmacotécnico 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. Así pues, aunque se argumente el efecto marcado de una propiedad intrínseca de la materia sobre el comportamiento farmacocinético de la molécula maropitant, molécula ampliamente reconocida en el estado del arte, dichos estudios hacen parte de los ensayos obligatorios de fase clínica que permiten determinar el efecto de dicho comportamiento sobre la seguridad y eficacia del medicamento y no cumplen con los requisitos mínimos para que se conceda el derecho de exclusividad sobre la misma.

B. Del procedimiento para la obtención del polimorfo.

En cuanto a las reivindicaciones que hacen alusión al proceso de obtención de la molécula, cláusulas 8, 9 y 10, es claro que su fundamentación técnica se deriva de los conocimientos que una persona 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.

Como bien se establece en la "Farmacotecnia Teórica y Práctica" del Doctor José Helman¹ (ver folios 114 a 121) para obtener cristales es posible recurrir a la sobresaturación de una solución mediante las siguientes modalidades:

- a) 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).

Así las cosas, cuando se evalúa la afectación ejercida por los conocimientos de conjunto que un técnico de nivel medio versado en la materia puede aplicar, para la obtención de sustancias con comportamiento polimórfico y al tenor del capítulo reivindicatorio allegado a esta Dependencia, es claro que el proceso reclamado a lo largo de las cláusulas 8, 9 y 10 resulta de la adición de un tercer componente a la solución, que es capaz de modificar las relaciones de solubilidad, caso particular del isopropil éter cuando se adiciona a la disolución de la base de maropitant en acetona/ácido cítrico. De otro lado, se aplica también el efecto de la temperatura sobre la solubilidad del sólido, con el ánimo de conseguir la formación de los núcleos o centros de cristalización junto con el crecimiento de los mismos. Esta técnica, como se observa, se deriva de manera evidente del estado del arte y es producto de la aplicación de conocimientos comúnmente utilizados en síntesis orgánica para la eliminación de impurezas o en los procesos de obtención de sustancias con comportamiento polimórfico, así las cosas, no puede atribuirse altura inventiva a un procedimiento ejecutado constantemente en la práctica experimental, por cuanto forma parte del conocimiento de conjunto con el que cuenta un investigador para obtener diferentes hábitos cristalinos de una molécula, cuando se tiene indicios de su comportamiento polimórfico.

¹ HELMAN, José. Farmacotecnia Teórica y Práctica. Tomo IV. Editorial Continental. México. 1982. Capítulo 30. Páginas 1103 a 1117.

En efecto, los argumentos mencionados demuestran que la materia reivindicada en esta solicitud es una derivación evidente 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 al momento de la presentación de la solicitud en estudio, por cuanto se trata de la aplicación de procedimientos ampliamente acreditados, que no son producto de la creatividad o ingenio del investigador ya que se trata del develamiento del hábito cristalino de una estructura sólida cuando ya se tenía indicios de la naturaleza del comportamiento polimórfico de la molécula, y todo lo anterior a partir de procedimientos que no constituyen un salto cualitativo en lo que respecta a la regla técnica de la obtención de polimorfos a través de procedimientos de recristalización de sustancias con actividad farmacológica.

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

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO92/21677	1 a 10	Nivel Inventivo
D2	EP0715855	1 a 10	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2,literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001


Clara Cecilia Castellanos de Jaimes
Jefe de la División de Nuevas Creaciones [E]

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 29 DIC. 2005

CONCEPTO TÉCNICO Número 01980	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202044
----------------------------------	-------------------------------------