

PETITORIO



01 50133 0

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 01050133 00000000

Folios: 41

Fecha (NPD): 2001-06-22 17:14:36

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

①

SOLICITUD DE

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC
Dirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340
Teléfono: 570-0010 Fax: 285-6908
E-Mail: _____
Domicilio: Estado de Connecticut, Estados Unidos de
América

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**
(74)

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: CALLE 35 No 7-25 Piso 4
Teléfono: 570-0010 Fax: 285-6908
E-Mail: patente.bogota@baker.net.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número 79 782 747 TP 74.295

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: (1) DAVID JON'AM ENDE
(2) THOMAS CHARLES GRAWFORD
(3) NEIL PHILIP WESTON
Dirección: (1, 2 y 3) Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340, Estados Unidos de América.
Teléfono: _____ Fax: _____
E-Mail: _____
Domicilio: Estados Unidos de América.

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número _____

⑤

Título (54)

METODO DE CRISTALIZACION REACTIVA PARA MEJORAR EL TAMAÑO DE PARTICULA

⑥

Clasificación Internacional (51)

B01D 9/02, B01J 19/10

⑦

Prioridad

SI ☐ NO ☒

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI 1153726
US 6558455

⑧

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los

6 meses ☐

12 meses ☐

18 meses ☒

Otro ☐

⑨

Comprobante de pago No 15,729

Fecha: Marzo 9, 2001

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

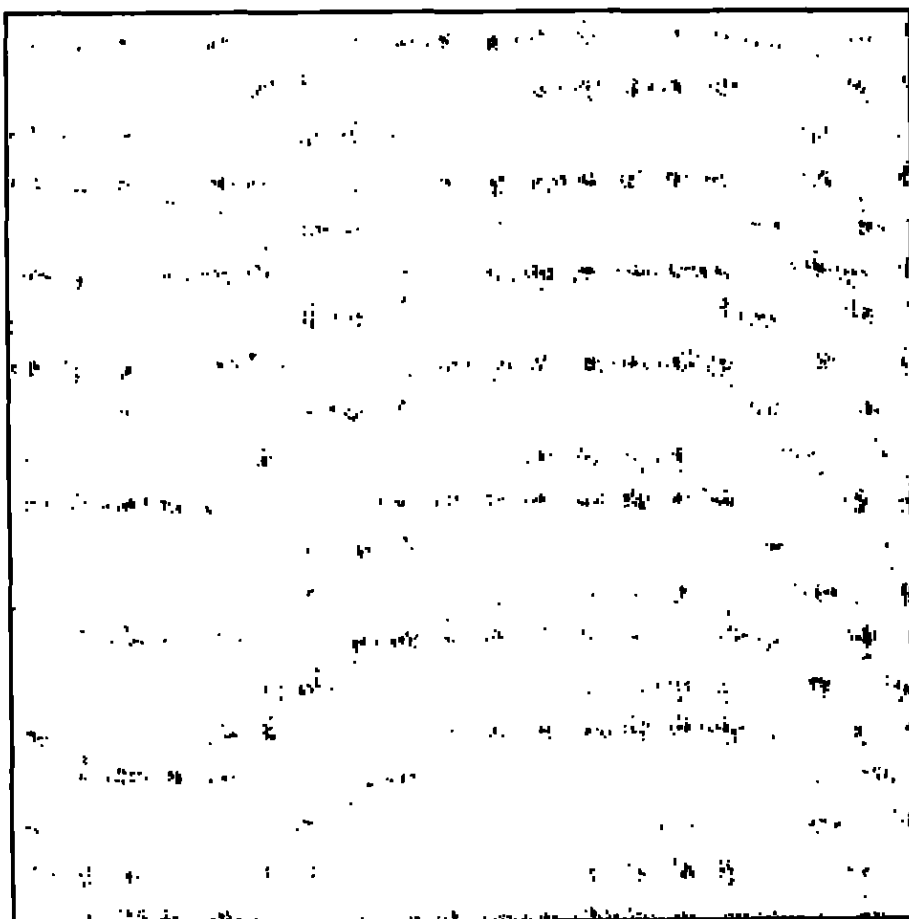
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso Protocolo
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 79.782.747 de Bú T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 15,729
FECHA : MARZO 9 DE 2001

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 01050123 00000000 Folios: 41
Fecha (AM): 2001-06-22 17:14:36
Trámite : 002 PATENTES y 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** C O N S I G N A C I O .

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3292138	08/03/2001	18,363,400.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,6 .00
	TOTAL :	\$ 356,640.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

64

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

PODER DE PFIZER PRODUCTS INC.

CONSULADO DE COLOMBIA EN LONDRES

Fechado el 22 enero, 2001 certifica que Kenneth Greenwood, ejerce funciones de notario de Egham, Surrey Inglaterra, cuya firma fue reconocida por J.M.A. Mason, de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones de Gran Bretaña; Que J. Trevor Lumb es el asesor de patentes de Pfizer Products Inc. sociedad establecida en Nueva York, NY, Estados Unidos. Firma del cónsul: Jairo Berrio.

CERTIFICACION NOTARIAL

El 8 de enero del 2001 el Notario Público da fe:

1. compareció J. Trevor Lumb, domiciliado en Estados Unidos, quien suscribió el anterior documento. 2. Conozco al otorgante y tiene capacidad para el otorgamiento 3. ha suscrito el documento en su carácter de Asistente General Asesor de Patentes de Pfizer Inc, con sede en Nueva York, NY, 4. la compañía está legalmente constituida, con existencia legal actual y que el acto para el cual se otorgó el poder está dentro del objeto social. 5. El otorgante tiene la representación que ostenta y es legítima. 6. Baso las certificaciones 3, 4 y 5 en estos documentos.

Sello:

Certificado, verificado y autenticado en la localidad de Egham en Surrey el 8 enero, 2001. Kenneth Greenwood, Notario Público en el Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte, en la localidad de Egham, Surrey, Inglaterra, en la fecha antes mencionada, me ha presentado el original del documento que he tenido a la vista.

Al reverso:

Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

No. D653464 - Fecha: 8 enero, 2001

Este documento lleva la firma/sello de K. Greenwood, ejerciendo funciones de Notario Público, firmado por J.M.A. Mason.

Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad. Sello redondo: Londres.

Marlén Neira
MARLEN NEIRA CASTO
Traductor e Interpretador
Inglés - Español
Resolución No. 2117 del 1999

PODER DE REPRESENTACIÓN

5
2

Poder de representación otorgado por PFIZER PRODUCTS INC., compañía domiciliada en Eastern Point Road, Connecticut, Estados Unidos, a CARLOS R. OLARTE.

Dado y firmado en Nueva York, el 2 de enero de 2001 por:

J. Trevor Lumb

Vicepresidente

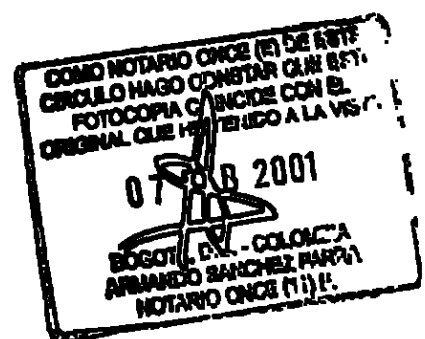
Sello en español:

Ministerio de Relaciones Exteriores No.407608_ certifica las funciones del J. Berrio a la fecha. Bogotá, febrero 2, 2001. Firma el Jefe de Legalizaciones.

--

Traducción certificada, con copia en archivo para confrontación, fechada el 6- 2-2001.

Marlen Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 97



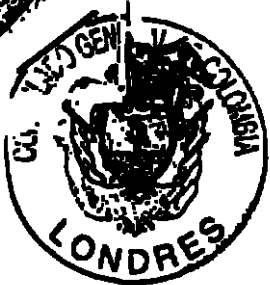
RECEIVED
2011 FEB 10

217010
Charles D. Smith
CHIEF OF POLICE
LOS ANGELES
CALIFORNIA

RECEIVED
2011 FEB 10

2011 FEB 10 11:03
[Signature]
DEPUTY CHIEF OF POLICE
LOS ANGELES
CALIFORNIA

RECEIVED
2011 FEB 10



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR 15-19 GREAT TITCHFIELD STREET LONDON W1W 8HZ
TELEPHONE: 020 7637 8883 TELEFAX: 020 7637 8804
E-MAIL: CONSULCO@CONSULCO.DEMON.CO.UK

El suscrito Cónsul General de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este despacho,

CERTIFICA:

Que el Señor KENNETH GREENWOOD, quien autenticó el documento precedente, ejercía en la fecha las funciones de Notario Público de Egham, Surrey, Inglaterra, y que su firma fue debidamente reconocida por J. M. A. MASON, Funcionario del Departamento de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones de la Gran Bretaña, cuya firma se encuentra registrada en este Consulado General.

Que PFIZER PRODUCTS INC. es una Sociedad debidamente constituida, organizada y existente en New York, N.Y., Estados Unidos de América, y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de ese país.

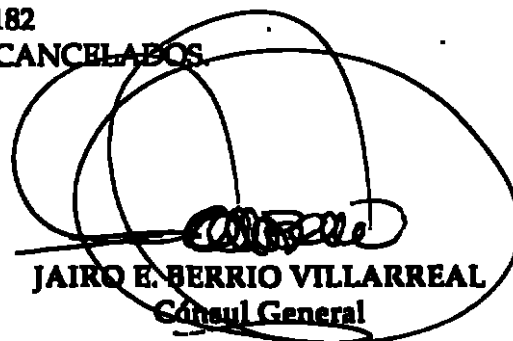
Que el Señor J. TREVOR LUMB, en su calidad de Vicepresidente de la mencionada Sociedad, otorga el Poder precedente y su firma ha sido autenticada por el Notario KENNETH GREENWOOD.

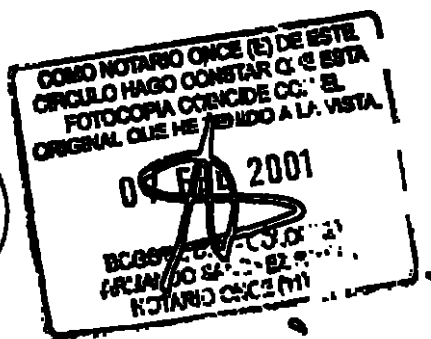
El Cónsul General no asume responsabilidad por el mencionado documento.

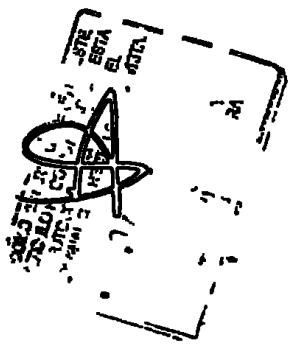
Dado en Londres, Reino Unido de la Gran Bretaña, a los veintidos (22) días del mes de enero del año dos mil uno (2001).

Certificación No. 01/0182

Derechos: US\$106.00, CANCELADOS


JAIRO E. BERRIO VILLARREAL
Cónsul General





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Amo Ben
407608
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

200 FEB -2 P 3 11

JEFE DE REALIZACIONES
SARTOFF DE RETIATA D C

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 285-1488

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of January

19 2001, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That J. Trevor Lumb

of legal age and domiciled in U.S.A.

set his hand on the foregoing document.

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

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant General Patent Counsel

of the juridical person

Pfizer Inc

4. That the juridical person

Pfizer Inc

having its home office in

New York, NY.

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

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

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

Certified Verified And Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This

Day Of

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC

HORNE ENGALL AND FREEMAN
Notary Public

CERTIFICACION NOTARIAL

A los días del mes de

de 19, el suscrito Notario

DA FE

1. Que

mayor y domiciliado en

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

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

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

de la persona jurídica

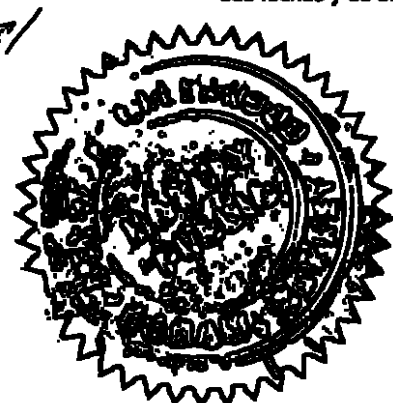
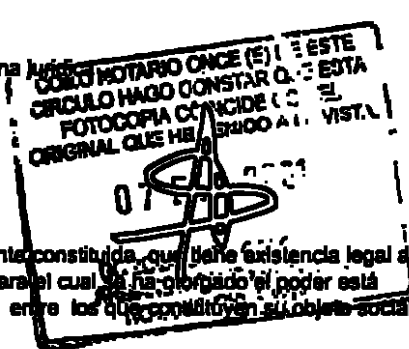
4. Que la persona jurídica

con sede en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

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

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



El Notario Público

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

No. **D653464**

Date **8 January, 2001**

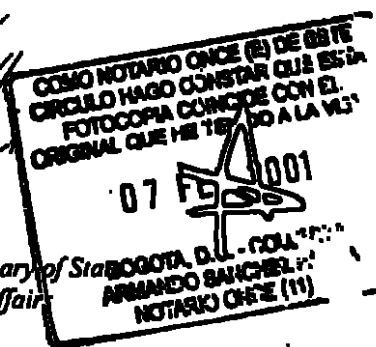
This document bears
the signature / seal of **K Greenwood**

Acting in the capacity of **Notary Public**

Signed by: **J. M. A. Mason**



*For Her Majesty's Principal Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs*



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

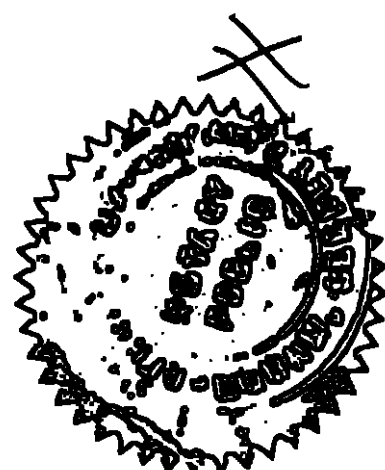
ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 285-1480

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA



POWER OF ATTORNEY

PODER

The undersigned.

La abajo firmada.

PFIZER PRODUCTS, INC.

PFIZER PRODUCTS INC.

located in
Eastern Point Road
Connecticut, United States of America

domiciliada en
Eastern Point Road
Connecticut, Estados Unidos de América

declares that it hereby grants to

declara por el presente otorgar a

CARLOS R. OLARTE

CARLOS R. OLARTE

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

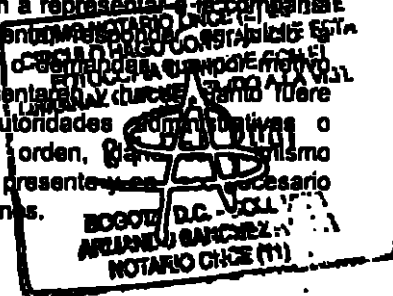
poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de:

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

Solicitudes de Patentes de Invención, cambios de nombre, casiones, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de nombre

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

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistír y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, para que en todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las patentes se presenten y surcan, sean o fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, el mismo facultad para sustituir el presente y sea necesario revocar dichas sustituciones.



Done and subscribed in New York, New York, United States of America.

Dado y firmado en

On the 2nd day of January 2001

A los días del mes de

10X

J. Trevor Lumb
Vice President

19

27/10

-1-

METODO DE CRISTALIZACION REACTIVA
PARA MEJORAR EL TAMAÑO DE PARTICULA

5 Antecedentes de la invención

Esta invención se refiere a un método para sintetizar un compuesto y simultáneamente aislar el producto en un procedimiento de cristalización que controla el tamaño de partícula.

La patente de EE.UU. número 5.314.506, incorporada en la
10 presente memoria por referencia, proporciona un método para hacer colisionar corrientes en chorro de fluidos en un procedimiento continuo de cristalización, con el fin de conseguir micromezcladura de alta intensidad de fluidos para formar una composición homogénea antes del comienzo de la
15 nucleación. Este procedimiento permite la cristalización directa de partículas de elevada superficie específica, con gran pureza y estabilidad. Se puede controlar el tamaño de partícula haciendo variar la concentración de las soluciones, la temperatura y la velocidad de la solución a través de las
20 boquillas. Con este método es posible preparar compuestos de 5 a 1.000 micrómetros.

El documento de patente WO 00/44468, incorporado en la presente memoria por referencia, describe un aparato y procedimiento para cristalizar partículas de tamaño submicro-
25 métrico con la introducción de una sonda sonicadora con chorros colisionantes.

El uso de un dispositivo de chorros colisionantes, opcionalmente con una sonda sonicadora, con el fin de conseguir mezcladura de alta intensidad acoplada con una
30 reacción química para proporcionar un nuevo compuesto químico con tamaño de partícula controlado de materiales cristalinos, es nuevo.

Sumario de la invención

35 La presente invención proporciona un método para preparar y cristalizar compuestos farmacéuticos o sus

intermedios, el cual produce directamente cristales de producto final de elevada superficie específica, con estabilidad y pureza sumamente mejoradas, y elimina así la necesidad de una subsiguiente molienda de alta intensidad para satisfacer los requisitos de biodisponibilidad. Al eliminar la necesidad de molienda, el nuevo procedimiento de chorro evita los problemas asociados de ruido y formación de polvo, reduce las pérdidas de rendimiento, y ahorra el tiempo y los gastos adicionales que se originan en la molienda. También suprime una oportunidad adicional de contacto del personal con un agente farmacéutico sumamente potente, o de efectos adversos en compuestos lábiles. El pequeño tamaño de partícula que se consigue con el procedimiento de chorro es consistente dentro de una misma experiencia, y es reproducible entre experiencias. La reproducibilidad es un atributo de este procedimiento que no es común en los métodos de "adición inversa" que se emplean típicamente para producir cristales pequeños.

Las partículas puras y con elevada superficie específica que se originan del procedimiento de chorro presentan también una estructura cristalina superior cuando se comparan con partículas formadas por métodos tradicionales de cristalización lenta más molienda, que utilicen la misma calidad y tipo de compuesto de alimentación. Las mejoras en la estructura cristalina dan como resultado una disminución en la velocidad de descomposición, y por tanto una estabilidad durante el almacenamiento prolongada para el producto cristalizado o para una composición farmacéutica que contenga el material cristalizado.

Esta invención proporciona un procedimiento para preparar y cristalizar un compuesto químico en un procedimiento continuo.

Más en particular, esta invención se refiere al empleo de chorros colisionantes para conseguir la micromezcladura de alta intensidad, de disolventes que contienen reaccionantes químicos, a fin de producir una reacción química que forma un

producto de reacción en condiciones de elevada sobresaturación, que conducen a una rápida nucleación en un procedimiento continuo de reacción y cristalización.

La nucleación y la precipitación pueden ser iniciadas
5 utilizando el efecto de la disminución de la temperatura sobre la solubilidad del compuesto a cristalizar en un disolvente particular (termorregulación), o aprovechando las características de solubilidad del compuesto en mezclas de disolventes, o mediante alguna combinación de las dos
10 técnicas. Además, usualmente el producto de la reacción será sumamente insoluble en el disolvente final o combinación final de disolventes.

El nuevo procedimiento de esta invención procura la cristalización directa de partículas de elevada superficie
15 específica, con alta pureza y estabilidad.

Esta invención proporciona un procedimiento para sintetizar y cristalizar un compuesto químico, que comprende poner en contacto una o más corrientes en chorro de una solución de un primer intermedio reactivo en un primer
20 disolvente, y una o más corrientes en chorro de una solución de un segundo intermedio reactivo en un segundo disolvente, haciendo colisionar dichas corrientes en chorro a fin de crear elevada turbulencia en su punto de impacto, en condiciones de temperatura y presión que permiten la reacción de
25 dichos primer y segundo intermedios reactivos, para producir un producto; y

seleccionar dichos primer y segundo disolventes para que dicho producto tenga una solubilidad limitada en una mezcla de dichos primer y segundo disolventes; y

30 hacer colisionar dichas corrientes en chorro, a fin de crear elevada turbulencia en su punto de impacto, y teniendo cada corriente en chorro velocidad lineal suficiente para conseguir micromezcladura de alta intensidad de dichas soluciones, seguida de reacción del primer y segundo intermedios reactivos, seguidas de nucleación de dicho producto y de
35 producción de pequeños cristales con tamaño de partícula

~~13~~

controlado.

En otro aspecto, esta invención proporciona también un procedimiento en el cual uno de dichos primer y segundo intermedios reactivos es un intermedio básico, y el otro
5 intermedio es un intermedio ácido.

En otro aspecto, esta invención proporciona también un procedimiento en el cual uno de dichos primer o segundo intermedios reactivos es un zwitterión, y el otro intermedio es un ácido. Esta invención proporciona además un procedi-
10 miento en el cual uno de dichos primer o segundo intermedios reactivos es un zwitterión, y el otro intermedio es una base.

En otro aspecto, esta invención proporciona también un procedimiento en el cual uno de dichos primer o segundo intermedios reactivos es una forma salina orgánica y el otro
15 intermedio es un compuesto ácido neutralizante.

En otro aspecto, esta invención proporciona también un procedimiento en el cual uno de dichos primer o segundo intermedios reactivos es una forma salina orgánica y el otro intermedio es un compuesto básico neutralizante.

20 Esta invención proporciona también un procedimiento en el cual dicha síntesis da como resultado la formación o ruptura de un enlace covalente, y en el cual cristaliza el producto o su forma salina correspondiente.

Esta invención proporciona también un procedimiento en
25 el cual dicha primera solución es una solución de forma salina farmacéutica y dicha segunda solución es una solución que contiene un ácido o que contiene una base. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar una solución de canfosulfonato de Voriconazol con una solución de acetato de sodio para
30 producir Voriconazol base libre con tamaño de partícula controlado. Esta reacción es conocida como conversión en la base libre. El procedimiento se aplica también a la conversión en ácidos libres tratando con ácido una forma salina farmacéutica, para formar el ácido libre.

35 Las formas salinas incluyen, pero sin estar limitadas a los mismos, compuestos que contienen aniones tales como

[Handwritten signature]

hidrocloruro, acetato, besilato, citrato, hidrobromuro, D- ó L-lactato, mesilato, succinato, canfosulfonato, sulfato, D- ó L-tartrato, estearatos, tosilatos, y cationes tales como calcio, potasio, sodio y etilendiamina.

5 En otro aspecto, esta invención proporciona un procedimiento en el cual dicho compuesto químico a formar es una forma salina farmacéuticamente aceptable con un componente iónico seleccionado del grupo compuesto por: hidrocloruro, acetato, besilato, citrato, hidrobromuro, D- ó L-lactato, 10 mesilato, succinato, sulfato, D- ó L-tartrato, estearato, tosilato; un catión seleccionado de calcio, potasio y sodio; y etilendiamina.

 En otro aspecto, esta invención proporciona un procedimiento en el cual dicho compuesto químico a formar es 15 hidrocloruro monohidrato de Ziprasidona. En otro aspecto, esta invención proporciona un procedimiento en el cual un intermedio reactivo es Ziprasidona base libre y el otro reactivo intermedio es una solución acuosa de ácido clorhídrico.

20 En otro aspecto, esta invención proporciona un procedimiento en el cual dicho producto a formar es Voriconazol base libre. En un aspecto adicional, esta invención proporciona un procedimiento en el cual el intermedio básico está seleccionado de, pero sin estar limitado a los mismos, acetato de 25 sodio, acetato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, y dicho intermedio ácido es sal de ácido R-(-)-canfosulfónico de Voriconazol.

 En otro aspecto, esta invención proporciona un procedimiento en el cual el compuesto a cristalizar es L-tartrato 30 de 5,8,14-triazatetraciclo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno. Además, la invención se refiere a un procedimiento en el cual el intermedio reactivo es 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9- 35 -pentaeno base libre y el segundo intermedio reactivo es ácido L-tartárico.

15
En otro aspecto, esta invención proporciona un procedimiento en el cual el producto deseado está en forma de agregados cristalinos que tienen tamaño controlado. En otro aspecto la invención proporciona un procedimiento en el cual la velocidad lineal de las corrientes en chorro es al menos 5 m/segundo. En un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento en el cual dicho producto está solvatado. En otro aspecto, esta invención proporciona una sonda sonicadora junto con chorros colisionantes para conseguir micromezcladura de alta intensidad.

Breve descripción de los dibujos

Se ha elegido una realización de la invención con fines ilustrativos y descriptivos, y se muestra en los dibujos adjuntos, que forman parte de la memoria descriptiva, y en los cuales:

la Figura 1 es un diagrama esquemático que muestra un sistema de producción de cristales, en el cual están dibujadas la cámara de chorros 3, la línea de transferencia 4, el recipiente agitado 5, el dispositivo agitador 6 y el punto de entrada de dos fluidos 1 y 2 en el sistema.

Después de producirse la micromezcladura en una cámara de chorros, el material abandona la cámara de chorros tal como está dibujado en la Figura 1, viaja hacia un recipiente agitado 5, bien sea directamente o a través de una línea de transferencia 4 y, tras un tiempo de envejecimiento apropiado, la suspensión de producto fluye fuera del recipiente tal como está indicado por la flecha A.

En otra realización, mostrada en la Figura 2, dos fluidos 11 y 12 entran directamente en el recipiente agitado 13 que contiene un líquido que es un disolvente o un antisolvente, en el cual los chorros 16 emiten corrientes en chorro de fluido que colisionan y producen la micromezcladura cerca de la corriente de efluente de la hélice 15.

16
A

Descripción detallada de la invención

El nuevo procedimiento de esta invención implica el empleo de chorros para crear corrientes en chorro de fluido colisionantes, y conseguir de este modo una micromezcladura de alta intensidad y la reacción de los fluidos antes de la nucleación en un proceso de cristalización. Para micromezclar dos o más fluidos se pueden emplear dos o más chorros. Preferentemente se emplean dos chorros para micromezclar dos fluidos. Cuando se emplean dos chorros, las dos corrientes en chorro colisionantes deben estar, preferentemente, opuestas una respecto a la otra de manera sustancialmente diametral, es decir, deben estar dispuestas formando entre ambas un ángulo de 180 grados, o próximo a este valor, vistas desde arriba. La Figura 1 muestra una realización de esta invención en la cual se emplean dos chorros; los fluidos 1 y 2 entran en la cámara de chorros 3 donde tiene lugar la micromezcladura.

Con independencia del número de chorros empleado, las boquillas de los chorros deben estar situadas de manera tal que las corrientes de fluido que emiten colisionen una con otra, sea dentro de la cámara de chorros o directamente en el recipiente agitado. Los chorros de fluido deben colisionar para crear un impacto inmediato de elevada turbulencia; los chorros concéntricos o convergentes crean generalmente turbulencia insuficiente para conseguir la micromezcladura requerida. Cuando se emplean dos chorros con una cámara de chorros, tal como se muestra en la Figura 1, las dos boquillas de chorro están dispuestas preferentemente de manera tal que están opuestas una respecto a la otra de manera sustancialmente diametral, con sus extremos de salida encarados uno frente al otro; es decir, las dos boquillas de chorro están dispuestas formando entre ambas un ángulo de 180 grados, o próximo a este valor, vistas desde arriba. Preferentemente, cada una de las boquillas de salida de chorro puede formar un ligero ángulo hacia abajo apartándose de la horizontal en aproximadamente 10 grados, a fin de ayudar a que el material

17

que fluye se mueva hacia abajo y fuera de la cámara.

De manera similar, dos boquillas de chorro situadas directamente dentro del recipiente agitado están preferentemente dispuestas de manera tal que están opuestas una respecto a la otra de manera sustancialmente diametral, con sus extremos de salida encarados uno frente al otro. Cuando las boquillas de chorro están situadas así, cada boquilla puede formar un ligero ángulo hacia arriba o hacia abajo apartándose de la horizontal desde 0 grados hasta aproximadamente 15 grados, pero preferentemente las dos boquillas forman el ángulo hacia abajo desde la horizontal justamente suficiente (aproximadamente 13 grados) para asegurar que la corriente de fluido de una boquilla no entre en el orificio de salida de la boquilla opuesta, lo que podría posiblemente provocar la cristalización dentro del chorro. El uso de una sonda sonicadora junto con los chorros colisionantes ayuda a conseguir micromezcladura de alta intensidad en un procedimiento continuo.

Una boquilla de chorro es empleada para transportar uno de los dos fluidos desde una fuente externa al interior de la cámara, y la otra boquilla es utilizada para transportar de manera similar el otro fluido. La distancia entre los extremos de las boquillas dentro de la cámara de chorros o el recipiente agitado debe ser tal que la forma hidrodinámica de cada corriente de chorro de fluido permanezca esencialmente intacta hasta el punto de colisión. Por tanto, la distancia máxima entre los extremos de las boquillas variará dependiendo de la velocidad lineal de los fluidos dentro de las boquillas de chorro. Para obtener buenos resultados con fluidos generalmente no viscosos, la velocidad lineal en las boquillas de chorro debe ser al menos aproximadamente 5 metros/segundo, más preferentemente superior a 10 metros/segundo, y muy preferentemente entre unos 20 a 25 metros/segundo, aunque el límite superior de la velocidad lineal está limitado sólo por las dificultades prácticas implicadas en su consecución. La velocidad lineal y el caudal

pueden ser controlados ambos mediante diversos medios conocidos, por ejemplo alterando el diámetro del tubo de entrada y/o el de la salida de la boquilla, y/o variando la intensidad de la fuerza externa que impulsa el fluido hasta la boquilla y a través de ella. Cada aparato de chorro puede ser manipulado independientemente, a fin de conseguir la proporción de composición del fluido final deseada. Cuando el caudal deseado de un chorro respecto al otro difiera de la unidad, con preferencia se compensa la diferencia mediante el dimensionamiento adecuado de los tubos de entrada. Por ejemplo, si se desea una relación volumétrica 4:1 de solución de alimentación respecto a anti-solvente, el tubo de entrada que aporta solución de alimentación debe tener un diámetro doble que el tubo de entrada que suministra anti-solvente. Cuando las corrientes en chorro colisionan dentro de una cámara de chorros, el tiempo de permanencia del fluido dentro de la cámara de chorros es típicamente muy corto, por ejemplo inferior a diez segundos.

Para trasportar la mezcla de fluido a un recipiente agitado 5 desde la cámara de chorros, se puede emplear o no una línea de transferencia 4 tal como se muestra en la Figura 1. Al comienzo del proceso, antes de que los fluidos micromezclados entren en el recipiente agitado, se pueden poner dentro de dicho recipiente agitado disolvente, anti-solvente, o mezclas de los mismos, que contienen opcionalmente siembra; esta técnica es especialmente preferida cuando las corrientes en chorro colisionen una con otra directamente en el recipiente agitado. La digestión de los cristales (maduración de Ostwald, mejora de la estructura superficial) tiene lugar dentro del recipiente agitado.

Se prefiere que los disolventes utilizados en esta invención sean miscibles. El primer disolvente y el segundo disolvente pueden ser idénticos siempre que el producto final tenga una solubilidad limitada en el disolvente común.

En el caso usual, el primer y segundo disolventes no son idénticos, estando adaptado el primer disolvente para

disolver un intermedio reactivo, y el segundo disolvente para disolver el segundo intermedio reactivo. Al menos uno de los disolventes debe ser un "anti-solvente", que es elegido por sus propiedades de solvatación relativamente bajas con respecto al producto. Aunque esta invención ha sido ilustrada para preparar y cristalizar sales farmacéuticas, resultará obvio para los especialistas en esta técnica que el procedimiento descrito en la presente memoria es aplicable a la preparación de muchos tipos de pequeñas moléculas con tamaño de partícula controlado. El procedimiento es particularmente útil para reacciones en un solo paso que transcurren a velocidad elevada en condiciones moderadas, por ejemplo formaciones de sal, conversiones en base libre y reacciones nucleófilas.

En la presente invención, en ciertos casos, el primer y segundo disolventes pueden ser idénticos. Esto ha sido demostrado y se aplica cuando ambos primer y segundo intermedios reactivos son solubles en dicho disolvente, pero su producto de reacción o forma salina resultante es sumamente insoluble en dicho disolvente. En este caso el disolvente actúa como disolvente y también como anti-solvente para el procedimiento de cristalización reactiva.

Los siguientes ejemplos se ofrecen con el fin de ilustrar la presente invención, y no deben ser tomados como limitaciones del alcance o del espíritu de la presente invención.

30

35

20.


Ejemplos

Ejemplo 1

5 Reacción y cristalización de Ziprasidona para conseguir la forma salina deseada

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, con tres bocas, se disolvió Ziprasidona (CAS-138982-67-9) base libre (3,7 gramos) en 200 ml (55 volúmenes) de tetrahidrofurano (THF), y se calentó a reflujo a 65°C durante 20 minutos. Se filtró en caliente la solución a través de un embudo Buchner de vidrio sinterizado. Se añadió la solución saturada a un recipiente de vidrio de 2 litros, encamisado y previamente calentado a una temperatura de camisa de 80°C, y equipado con condensador de reflujo. La salida del fondo de este recipiente está conectada a una bomba mediante la cual el líquido es bombeado a una boquilla de chorro de 1,6 mm de diámetro externo (0,5 mm de diámetro interno). A un segundo recipiente encamisado de 2 litros, mantenido a 25°C, se añaden 200 ml de una solución acuosa al 0,8% en peso de HCl. La salida del fondo del segundo recipiente está conectada a una segunda boquilla de chorro de 1,6 mm de diámetro externo (0,5 mm de diámetro interno). Los chorros estaban fijados dentro de un recipiente colector encamisado, de 1 litro, y se encontraban diametralmente opuestos entre sí, con aproximadamente 1 cm de distancia entre las dos boquillas, de manera que las corrientes líquidas se encontraban en un punto de colisión, creando una película de colisión vertical. Se mantuvo a 20°C el recipiente colector encamisado, de 1 litro, que estaba vacío al comienzo de la experiencia. Se pusieron en marcha los chorros colisionantes con caudales de 120 ml/minuto para la solución en THF y 115 ml/minuto para la solución de HCl. Las velocidades lineales eran 9,9 m/segundo y 9,5 m/segundo para las soluciones en THF y HCl, respectivamente. La suspensión originada por las soluciones se recogía en el recipiente colector, llegando con el tiempo el nivel por encima de los

21
AA

chorros. Se empleó en el colector una hélice de turbina Ruhston a 200 r.p.m. para proporcionar mezcladura. Se dejó que la suspensión envejeciera durante 36 minutos. Se filtraron los cristales, se lavaron con 150 ml de agua desionizada, y se secaron en un platillo cristizador durante una noche.

La difracción de rayos X (XRD) y la calorimetría diferencial de barrido (DSC) indicaron que mediante el procedimiento de cristalización reactiva con chorros colisionantes se había producido la forma correcta de hidrocloruro monohidrato de Ziprasidona. Los cristales en polvo secados fueron tamizados a través de un tamiz de 600 micrómetros como un medio de deshacer los terrones. Se analizaron las partículas mediante un instrumento Malvern, empleando hexano como dispersante. Los resultados del tamaño de partícula indicaron que 90% en volumen de las partículas, D_{90} , eran inferiores a 83 micrómetros, mientras que el diámetro medio en volumen, $D[4,3]$, era 43 micrómetros. No se detectaron partículas con diámetros inferiores a 0,9 micrómetros, lo cual indica que no se produjeron finos.

Ejemplo 2

Reacción y cristalización de Ziprasidona para conseguir la forma salina deseada y obtener el tamaño de partícula preferido

Se llevó a cabo la cristalización por reacción del ejemplo 1 con las siguientes modificaciones: se utilizaron 60 volúmenes de THF respecto a la Ziprasidona base libre. Se mantuvo a 60°C la temperatura de la solución de Ziprasidona base libre en THF. No se efectuó filtración en caliente antes de preparar la solución de Ziprasidona en el recipiente de 2 litros. Se mantuvo a 15°C la solución acuosa de HCl, mientras que se mantenía a 30°C el recipiente colector. Los caudales de la solución de Ziprasidona base libre en THF y la solución acuosa de HCl eran 120 ml/minuto y 100 ml/minuto respectivamente, y se hicieron funcionar durante 3 minutos. El tiempo

de envejecimiento de los cristales fue 2 minutos. Se filtraron con vacío los cristales, se lavaron con 160 ml de agua desionizada, y se secaron al aire.

La XRD y la DSC indicaron que mediante el procedimiento de cristalización reactiva se había producido la forma correcta de sal de HCl de Ziprasidona. Los cristales fueron tamizados a través de un tamiz de 600 micrómetros para deshacer los terrones, y se analizaron las partículas mediante un instrumento Malvern, empleando hexano como dispersante. Los resultados del tamaño de partícula indicaron que 90% en volumen de las partículas eran inferiores a 41 micrómetros, mientras que el diámetro medio en volumen, D[4,3], era 22,5 micrómetros. No se detectaron partículas inferiores a 1,0 micrómetros, lo cual indica que no se produjeron finos. De acuerdo con el documento de patente europea EU 0 965 343 A2 (08.06.1999), el tamaño medio de partícula más preferido para el hidrocloreuro monohidrato de Ziprasidona se sitúa en el intervalo de 5-30 micrómetros, obtenido mediante operaciones de molienda, lo cual es conseguido mediante la presente invención sin necesidad de molienda de alta intensidad. Los tamaños de partícula especificados en la presente memoria y en las reivindicaciones se refieren a tamaños de partícula determinados mediante dispersión luminosa Malvern.

En una muestra comparativa de 15,6 kg producida mediante el método de procedimiento de cristalización discontinua típico, seguido de molienda por medio de un molino de púas a 10.000 r.p.m, el diámetro medio en volumen, D[4,3], era 23,6 micrómetros, midiendo 90% en volumen de las partículas menos de 51 micrómetros, mientras que 5,4% del lote, según la distribución por volumen, tenía un tamaño de partícula inferior a 1 micrómetro, lo cual indica una cantidad de finos mucho mayor. En ambos ejemplos 1 y 2, el material de la cristalización por reacción, producido mediante los chorros colisionantes, mostró una distribución más estrecha del tamaño de partícula, con una producción menor de finos, al

23
~~26~~

tiempo que se eliminaba la operación de molienda.

Ejemplo 3

5 Reacción y cristalización de Ziprasidona para conseguir la
 forma salina deseada, pero con tamaño
 de partícula superior

10 Se modificó la cristalización por reacción del ejem-
 plo 1, con el fin de demostrar la posibilidad de controlar
 selectivamente la distribución de tamaños de partícula, y
 conseguir un tamaño de partícula superior. Las modificaciones
 respecto al ejemplo 1 fueron: a) se utilizaron 3,1 g de
 Ziprasidona base libre disueltos en 65 volúmenes de THF,
15 b) no se efectuó filtración en caliente durante la prepara-
 ción de la solución de Ziprasidona base libre en THF, y c) el
 tiempo de envejecimiento para los cristales resultantes,
 después del período de colisión, fue de 55 minutos antes de
 la filtración. Se filtraron con vacío los cristales, se
 lavaron con 150 ml de agua desionizada, y se secaron al aire.
20 Las partículas de hidrocloreuro monohidrato de Ziprasidona
 seco fluían libremente. La microscopía reveló la formación de
 una distribución uniforme de agregados cristalinos que
 proporcionaban propiedades de filtración y del polvo superio-
 res, tales como la capacidad de fluir libremente. Por tanto,
25 este método puede influir en el grado de agregación y
 proporcionar beneficios en cuanto a las características de
 manipulación del granel. No se tamizó el polvo antes de la
 dispersión luminosa Malvern, ya que no se precisaba deshacer
 terrones. El tamaño medio de partícula en volumen, $D[4,3]$,
30 era 104 micrómetros, con el 90% en volumen, D_{90} , inferior a
 210 micrómetros. No se detectaron partículas inferiores a
 1 micrómetro, lo cual indica que no se produjeron finos.

24
27

Ejemplo 4

Reacción y cristalización de Voriconazol sal de ácido canfosulfónico para dar Voriconazol base libre (patente de EE.UU. 5,567,817; CAS-137234-62-9)

5

En 120 ml de una mezcla de etanol y agua desionizada en proporción 50:50 se disolvieron 28,75 g de sal de ácido R-(-)-canfosulfónico de Voriconazol, y se dispusieron en un recipiente encamisado, de 2 litros, equilibrado a 30°C. En un
10 recipiente a presión de acero inoxidable se dispusieron 4 litros de una solución acuosa de acetato de sodio (al 3,4% en peso), y se estableció una presión de 1,8 bares con nitrógeno. Se conectó cada uno de los recipientes a boquillas individuales dispuestas en una cámara similar a la configuración dibujada en la Figura 1. Las boquillas tenían 1,6 mm de
15 diámetro externo y 0,5 mm de diámetro interno. Se inició el flujo de solución de acetato de sodio a través de la boquilla, con un caudal de 115 ml/minuto, controlado mediante la presión de nitrógeno. A continuación se inició el paso de la
20 solución de sal de ácido canfosulfónico de Voriconazol a través de la boquilla, con un caudal de 115 ml/minuto. El flujo de las dos soluciones creó una zona de colisión entre los dos chorros, y se observó que se formaba material cristalino blanco en la cámara de colisión, que bajaba hacia
25 el recipiente colector, que estaba equilibrado a 5°C.

Se mantuvieron los chorros hasta que se hubo consumido la solución de sal de Voriconazol. Se envejeció la suspensión durante 10 minutos, y después se filtró en vacío y se lavó con 70 ml de agua desionizada.

30

Se secaron durante 24 horas los cristales en una estufa de vacío a 50°C y 254 mm Hg, con una purga de aire. Se tamizó a través de un tamiz de 30 mallas (600 µm) el material
35 secado, como medio de deshacer los terrones. La calorimetría diferencial de barrido y la difracción de rayos X confirmaron la conversión completa en Voriconazol base libre. No se detectó canfosulfonato de Voriconazol sin reaccionar.

El análisis de tamaño de partículas en seco (SympaTec) indicó un diámetro medio en volumen de 22 micrómetros, con 90% de las partículas (D[v, 0,9]) inferiores a 41 micrómetros y 50% de las partículas (D[v, 0,50]) inferiores a 18 micrómetros; la especificación de producto obtenido convencionalmente mediante molienda por chorro es 90% inferior a 130 micrómetros y 50% inferior a 50 micrómetros.

Ejemplo 5

10 Cristalización reactiva de 5,8,14-triazatetraciclo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno para conseguir la forma salina y el tamaño de partícula deseados, empleando chorros colisionantes sumergidos

15 En un tubo de centrífuga de forma cónica se disolvieron, en 30 ml de acetato de etilo y 5 ml de metanol, 1,006 gramos de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno base libre, y se mantuvieron a temperatura ambiente. En un tubo de centrífuga de forma
 20 cónica, separado, se disolvieron 0,96 g de ácido (L)-tartárico en 40 ml de metanol a temperatura ambiente.

Un recipiente de recogida contenía 250 ml de metanol y 250 ml de acetato de etilo a los cuales se habían añadido, como siembra, 20 miligramos de (L)-tartrato de 5,8,14-
 25 -triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno molida por chorros. La siembra tenía un diámetro medio en volumen de 2,7 micrómetros. El recipiente de recogida estaba equipado con un agitador magnético para suspender la siembra en el sistema de disolventes metanol-
 30 acetato de etilo. Se sumergió en el recipiente de recogida el aparato de chorros colisionantes, teniendo ambas boquillas diámetros internos de 0,18 mm.

Se inició el flujo de metanol y acetato de etilo puros a través de sus respectivas boquillas, con un caudal de
 35 20 ml/minuto y durante 5 segundos, desde depósitos separados, a fin de establecer un flujo en estado estacionario. Mediante

26
A

dos válvulas de tres vías se dio paso a las soluciones de
5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-
-2(11),3,5,7,9-pentaeno base libre y de ácido (L)-tartárico,
de manera que colisionaran entre sí con el mismo caudal de
5 20 ml/minuto. Las velocidades a través de las boquillas
ascendían a 13,4 metros/segundo. Después de 1 minuto de
colisión se detuvieron los flujos y se dejó que la suspensión
resultante envejeciera durante 5 minutos en el recipiente
agitado de recogida. Se filtró con vacío la suspensión, y se
10 secó a 40°C durante una noche, y se deshicieron los terrones
a través de un tamiz de 500 micrómetros. La caracterización
del polimorfo mediante difracción de rayos X reveló que se
trataba de la forma polimórfica deseada. El análisis de
tamaño de partícula (Aerosizer) dio como resultado un
15 diámetro medio en volumen de 10 micrómetros, con una estrecha
distribución de tamaños de partícula: 5% de las partículas
median menos de 5 micrómetros, y 95% de las partículas median
menos de 15 micrómetros.

20

25

30

35

27

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para sintetizar y cristalizar un
5 compuesto químico, que comprende poner en contacto una o más
corrientes en chorro de una solución de un primer intermedio
reactivo en un primer disolvente, y una o más corrientes en
chorro de una solución de un segundo intermedio reactivo en
un segundo disolvente, haciendo colisionar dichas corrientes
10 en chorro a fin de crear elevada turbulencia en su punto de
impacto, en condiciones de temperatura y presión que permiten
la reacción de dichos primer y segundo intermedios reactivos,
para producir un producto; y

seleccionar dichos primer y segundo disolventes para que
15 dicho producto tenga solubilidad limitada en una mezcla de
dichos primer y segundo disolventes; y

hacer colisionar dichas corrientes en chorro, a fin de
crear elevada turbulencia en su punto de impacto, y teniendo
cada corriente de chorro velocidad lineal suficiente para
20 conseguir micromezcladura de alta intensidad de dichas
soluciones, seguida de reacción de primer y segundo interme-
dios reactivos, seguidas de nucleación de dicho producto y
producción de pequeños cristales con tamaño de partícula
controlado.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el
25 cual uno de dichos primer y segundo intermedios reactivos es
un intermedio básico, y el otro intermedio es un intermedio
ácido.

3. El procedimiento según la reivindicación 1, en el
30 cual uno de dichos primer y segundo intermedios reactivos es
un zwitterión, y el otro intermedio es un ácido.

4. El procedimiento según la reivindicación 1, en el
cual uno de dichos primer y segundo intermedios reactivos es
un zwitterión, y el otro intermedio es una base.

5. El procedimiento según la reivindicación 1, en el
35 cual uno de dichos primer y segundo intermedios reactivos es

una forma salina orgánica y el otro intermedio es un compuesto ácido neutralizante.

5 6. El procedimiento según la reivindicación 1, en el cual uno de dichos primer y segundo intermedios reactivos es una forma salina orgánica y el otro intermedio es un compuesto básico neutralizante.

10 7. El procedimiento según la reivindicación 1, en el cual dicha síntesis da como resultado la formación o ruptura de un enlace covalente, y en el cual cristaliza dicho producto o su forma salina correspondiente.

15 8. El procedimiento según la reivindicación 1, en el cual dicho compuesto químico es una sal farmacéuticamente aceptable seleccionada del grupo compuesto por: hidrocloruro, acetato, besilato, citrato, hidrobromuro, D- ó L-lactato, mesilato, succinato, sulfato, D- ó L-tartrato, estearato, tosilato, de calcio, de potasio, de sodio y de etilendiamina.

9. El procedimiento según la reivindicación 1, en el cual el producto deseado está en forma de agregados cristalinos que tienen un tamaño controlado.

20 10. El procedimiento según la reivindicación 2, en el cual un intermedio reactivo es Ziprasidona base libre y el otro intermedio reactivo es solución acuosa de HCl.

25 11. El procedimiento según la reivindicación 1, en el cual dicho compuesto químico es hidrocloruro monohidrato de Ziprasidona.

12. El procedimiento según la reivindicación 1, en el cual dicho producto es Voriconazol base libre.

30 13. El procedimiento según la reivindicación 2, en el cual el intermedio básico está seleccionado de, pero no limitado a, acetato de sodio, acetato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, y dicho intermedio ácido es sal de ácido R-(-)-canfosulfónico de Voriconazol.

35 14. El procedimiento según la reivindicación 1, en el cual al menos una de dichas corrientes en chorro está dirigida aproximadamente 10° hacia abajo para evitar la

cristalización de dicho producto en dichas boquillas.

15. El procedimiento según la reivindicación 1, en el cual dicho producto producido al cristalizar está solvatado.

16. El procedimiento según la reivindicación 2, en el cual un intermedio reactivo es 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno base libre y el otro intermedio reactivo es una solución de ácido L-tartárico.

17. El procedimiento según la reivindicación 1, en el cual dicho compuesto químico es (L)-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno.

18. El procedimiento según la reivindicación 1, en el cual la velocidad lineal de las corrientes en chorro es al menos 5 m/segundo.

19. El procedimiento según la reivindicación 1, en el cual está incluida una sonda sonicadora con dichas corrientes en chorro colisionantes.

20

25

30

35

FIG.1

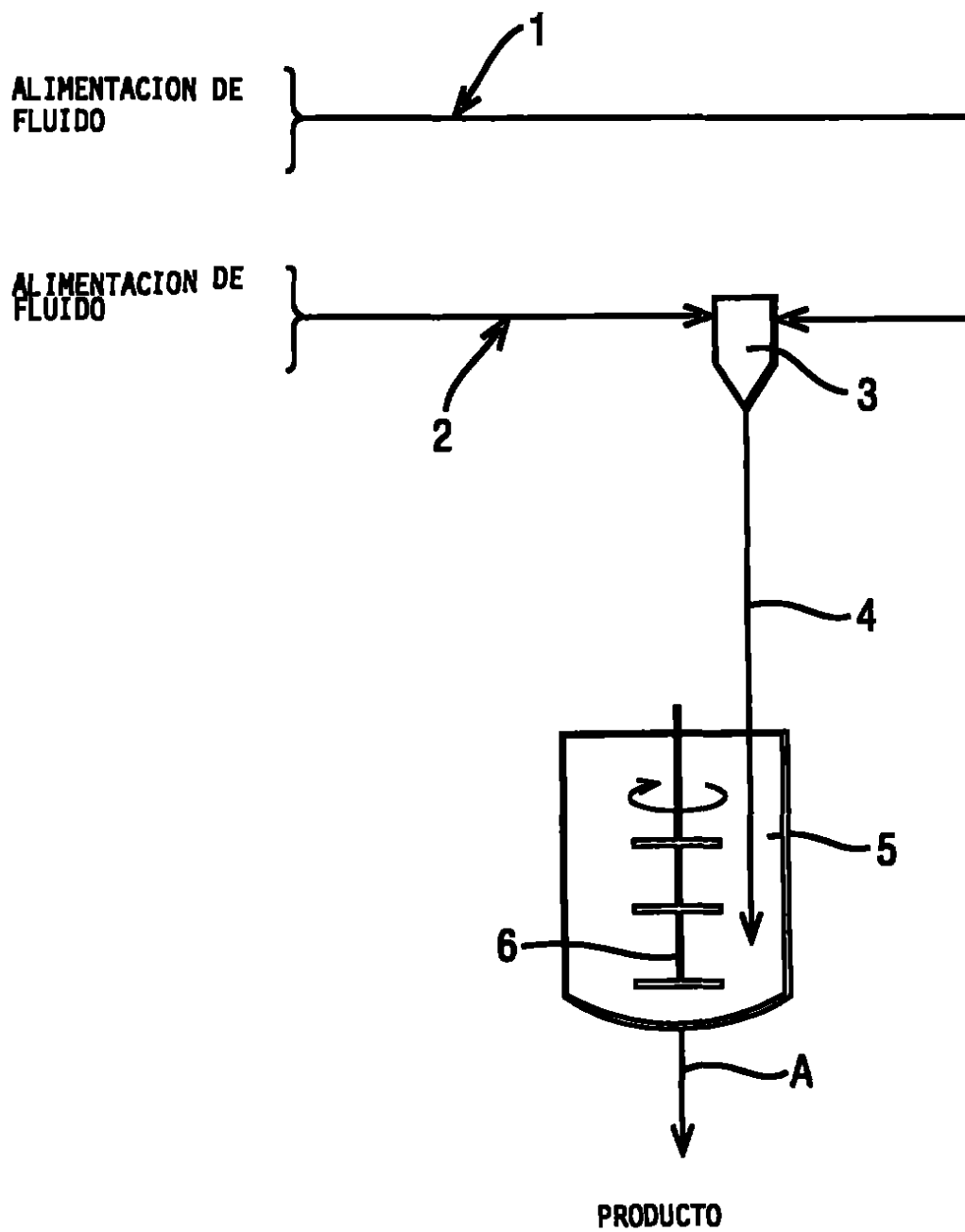
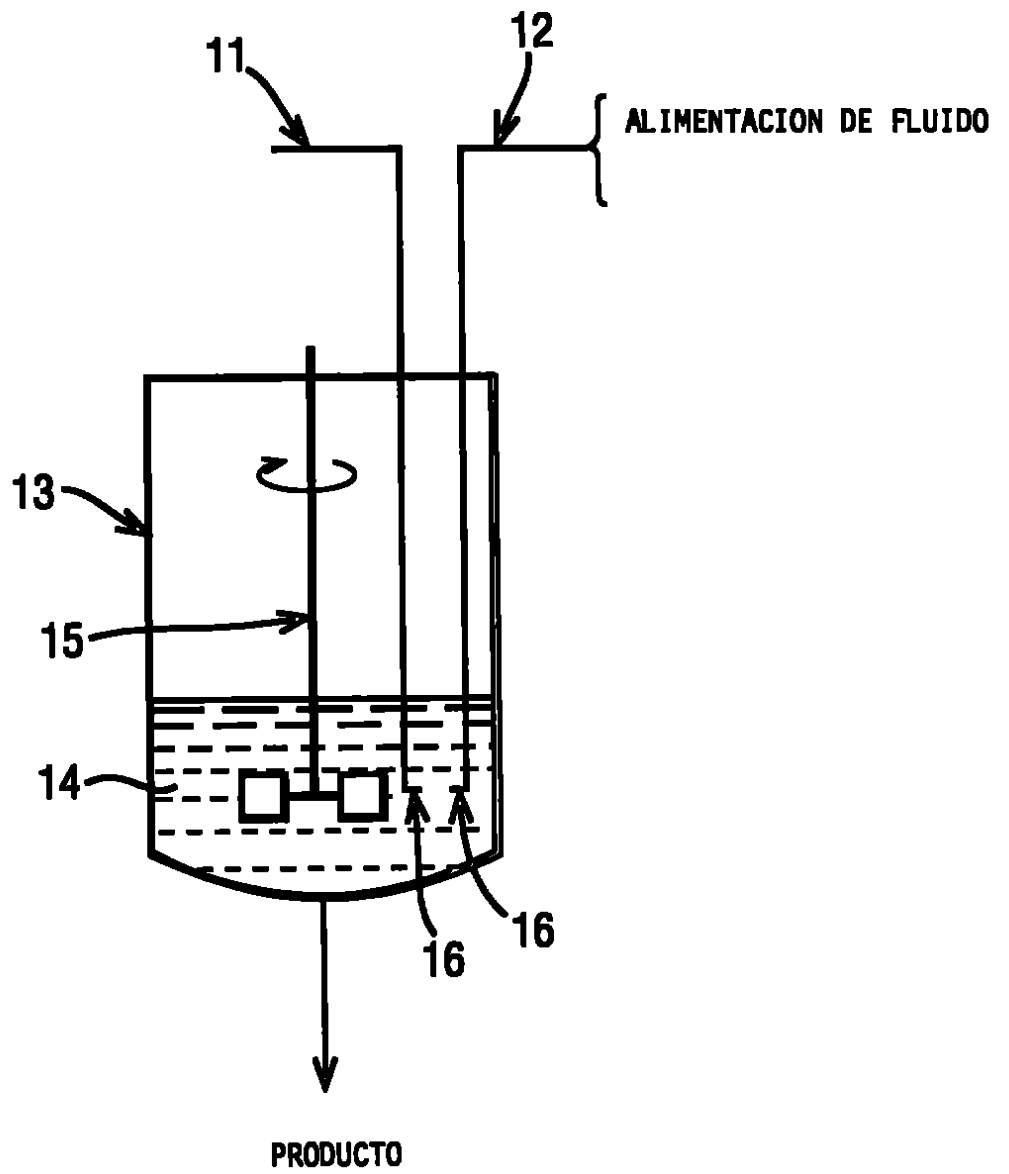




FIG.2



32
R

METODO DE CRISTALIZACION REACTIVA
PARA MEJORAR EL TAMAÑO DE PARTICULA

5

Resumen

10 Esta invención proporciona un método para llevar a cabo
una reacción química y una cristalización controlada del
producto simultáneas, empleando corrientes en chorro de
fluido colisionantes, que contienen reaccionantes capaces de
producir el producto con características de tamaño de
partícula deseadas.

15

20

25

30

35

Industria y Comercio

SECRETARÍA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN

Radicación : 01050133 00000000
Fecha (MD): 2001-06-22 17:14:36
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 41

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD

[] []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- Descripción de la invención
- Dibujos de ser estos pertinentes
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas

[X] [X]
[X] [X]
[X] [X]
[X] [X]
[X] [X]

COMPLETA [X]

INCOMPLETA

[] []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño.
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.

[] []
[] []
[] []
[] []

COMPLETA []

INCOMPLETA

[] []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado.
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.
- Representación gráfica del esquema de trazado
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.

[] []
[] []
[] []
[] []

COMPLETA []

INCOMPLETA

[] []



Firma Responsable

Fecha: _____

Av. 13 No. 27-01 Piso 2 Mezclero
Computador. 362 00 40
Fax. 360 52 20 e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

NOTA: Se retira el pto 4.1
correspondiente al anexo
para publicación
20246.
8-01-2003



34 B

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
CARLOS R OLARTE

REFERENCIA:	Radicación No.	01- 50133
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	2207
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enuncados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMEN A. OSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

26 JUL. 2001

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.

202030

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia