

RAISBECK LARA RODRÍGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & MCKENZIE

AVENIDA 82 N° 10 82 Piso 8
TELÉFONO (57-1) 6341500
BOGOTÁ D C COLOMBIA
WWW.BAKERINFO.COM
OFFICE BOGOTÁ@BAKERNET.COM

1/2 108

420

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 01044683 00000001 Folios: 3
Fecha (MD) 2003-01-29 17:11:06
Tramite : 602 PATENTES D 1 REGISTRO/ 536 PETICION
Dependencia 2026 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E S D

Ref Expediente No 01 044 683

Solicitud de Patente de Invención Titulada

"NUEVA FORMA DE SAL Y POLIMORFOS"

Solicitante PFIZER INC

**SOLICITUD DE EXAMEN DE FONDO SEGÚN EL ARTICULO 44 DE LA
DECISION 486, GACETA No 522**

CARLOS R OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D C, identificado según aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado del solicitante, respetuosamente me permito solicitar, dando cumplimiento a lo establecido en el articulo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones, que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma Adjunto recibo por el monto de \$ 335 000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 41687 del año 2002

Atentamente,



CARLOS R OLARTE
C C No 79'782 747 de Bogotá
T P 74 295

Anexos Recibo por \$ 335 000 pesos
FTT7 P2001/000020 200103.DOC

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 02 - 63,090
FECHA : SEPTIEMBRE 23 DE 2002

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01044643 00000001 Folios 3
Fecha (MM) 2003-01-29 17:11 06
Tramite 002 PATENTES 0 1 REGISTRO/ 530 PETICION
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

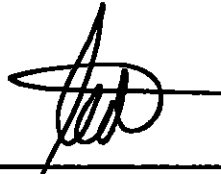
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
JULIAN ANDRES VARGAS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3135146	23/09/2002	38 825,000 00

***** CONCEPTO *****

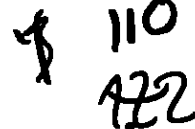
CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30003-01-01	SOLICITUDES	
		05 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	318,000 00
		TOTAL	\$ 318,000 00

SON TRESCIENTOS DIEZ Y OCHO MIL 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



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**SUPER
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO**

Radicación : #1044513 00000000

Folios: 3

Fecha (MM/AA) 2003-01-29 17:11:06

Transit : 002 PATENTER D 1 REGISTRO/ 538 PETITION

Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DECEMBER 25 1977
 10:00 AM

547 " H P T U A C B S L

מספר ת"ד	שם	תאריך	מספר	שם	מספר	שם	מספר
11	מספר ת"ד	שם	מספר	שם	מספר	שם	מספר

DATE	DESCRIPTION	AMOUNT	BALANCE
1964-01-01	OPENING BALANCE	100.00	100.00
1964-01-15	PAYROLL	50.00	50.00
1964-02-01	RECEIVED FROM CUSTOMER	25.00	75.00
1964-02-15	PAYROLL	50.00	25.00
1964-03-01	RECEIVED FROM CUSTOMER	25.00	0.00

רבינו יואל וואס זיך אדערט און דער
קרבן

התאחדות

REF ID: A66744

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

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6 C07D 409/04, A61K 31/47, 31/505, C07D 405/04, 401/04, 471/04, 401/14, 413/04 // (C07D 471/04, 221 00, 221 00) (C07D 471/04, 239-00, 221 00)	A1	(11) International Publication Number: WO 98/30560 (43) International Publication Date: 16 July 1998 (16.07.98)
(21) International Application Number: PCT/EP98/00143 (22) International Filing Date: 6 January 1998 (06.01.98) (30) Priority Data: 9700504.5 11 January 1997 (11.01.97) GB (71) Applicant (for GB only): PFIZER LIMITED [GB/GB] Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ (GB). (71) Applicant (for all designated States except GB US): PFIZER INC. [US/US] 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US). (72) Inventor, and (75) Inventor/Applicant (for US only): FOX, David, Nathan Abraham [GB/GB] Pfizer Central Research Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). (74) Agent: HAYLES James, Richard et al Pfizer Limited European Patent Dept. Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).	(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GR, HU, ID, IL, IS, JP, KR, KG, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU. ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TO). Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments</i>	
(54) Title: QUINOLINE AND QUINAZOLINE COMPOUNDS USEFUL IN THERAPY PARTICULARLY IN THE TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA (I) (Ia) (Ib) (57) Abstract Compounds of formula (I), wherein R¹ represents C₁₋₄ alkyl optionally substituted by one or more fluorine atoms, R² represents H or C₁₋₄ alkyl optionally substituted by one or more fluorine atoms, R³ represents a 5- or 6-membered heterocyclic ring, the ring being optionally substituted, R⁴ represents a 4-, 5-, 6- or 7-membered heterocyclic ring, the ring being optionally fused to a benzene ring or a 5- or 6-membered heterocyclic ring, the ring system as a whole being optionally substituted, X represents CH or N⁺ and L is absent, or represents a cyclic group of formula (Ia), or represents a chain of formula (Ib), and pharmaceutically acceptable salts thereof are useful in therapy in particular in the treatment of benign prostatic hyperplasia.		

(c) 4-Amino-6,7-dimethoxy-5-(2-pyridyl)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,3,7-triazanaphth-7-yl)-quinazoline

The title compound was prepared by the method of Example 12(b) from the product of step
5 (d) and the compound of Example 12(a). The product was purified on silica gel, eluting
with CH₂Cl₂/MeOH (95/5, v/v) to give the title compound (66%) as a light brown solid. R_f
0.20 (CH₂Cl₂/MeOH 95/5, v/v). MS m/z 416 (MH⁺). ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.92 (2H, t), 3.52
(3H, s), 4.00 (3H, s), 4.18 (2H, t), 4.70 (2H, bs), 5.18 (2H, bs), 7.05 (1H, s), 7.41 (1H, m),
7.43 (1H, m), 7.83 (1H, t), 8.50 (1H, s), 8.79 (1H, d), 9.02 (1H, s). Found C, 61.24, H, 4.91,
10 N, 22.35. C₂₂H₂₁N₃O₂ requires C, 61.20; H, 4.96; N, 22.46%.

Example 19

4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline

15

(a) 5-Methanesulfonamidoisoquinoline

Methanesulfonyl chloride (3.2 ml, 42 mmol) was added to a solution of 5-aminoisoquinoline
(5.0 g, 35 mmol) in pyridine (40 ml) and the mixture was allowed to stand for 72 h. The
reaction mixture was then poured into aqueous citric acid (10%, 400 ml) and extracted with
20 EtOAc (2x230 ml). The organic layer was evaporated to give a residue which was purified
on silica gel, eluting with CH₂Cl₂/MeOH to afford the subtitle compound as a solid (3.55 g,
46%). R_f 0.03 (CH₂Cl₂/ether 4/1, v/v). ¹H NMR (D₂O-DMSO) δ 3.07 (3H, s), 7.68 (1H, t),
7.75 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.54 (1H, d), 9.32 (1H, s), 9.79 (1H, bs).

25 (b) 5-Methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride

A solution of the product of step (a) (3.50 g, 15.7 mmol) in EtOH (205 ml) was treated with
platinum dioxide (1.5 g) and 1N HCl (15.7 ml). The mixture was hydrogenated at 414 kPa
(60 psia) for 16 h, after which time the reaction was filtered. The filtrate was evaporated
under reduced pressure and triturated with CH₂Cl₂ to afford the subtitle compound as a
30 colourless solid. The solid residue from the filtration was taken up into MeOH/H₂O (1/2
v/v), the suspension filtered, washed with CH₂Cl₂ (3x) and the filtrate evaporated to afford
a second crop of the subtitle compound (total yield 3.45 g, 84%). R_f 0.21.

(CH₂Cl₂/MeOH/0.88NH₃, 90/10/1, v/v). ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 2.96-3.10 (2H, m), 3.31 (3H, m), 4.21 (2H, s), 7.12 (1H, m), 7.26 (2H, m), 9.24 (1H, s), 9.61 (2H, bs)

(c) 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline

The title compound was prepared by the method of Example 12(b) from the product of step (b) and the compound of Example 12(a). The product was purified on silica gel, eluting with CH₂Cl₂/MeOH (95/5, v/v) to give the title compound (80%) as a light brown solid. R_f 0.21 (CH₂Cl₂/MeOH 95/5, v/v) MS m/z 507 (MH⁺) ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.80 (2H, t), 3.02 (3H, s), 3.53 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.12 (2H, t), 4.67 (2H, bs), 4.97 (2H, s), 6.15 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.10 (1H, d), 7.21 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.42 (1H, m), 7.46 (1H, d), 7.84 (1H, t), 8.79 (1H, d) Found. C, 55.09, H, 4.90, N, 14.94 C₂₃H₂₄N₄O₄S 0.56 CH₂Cl₂ requires C, 55.38, H, 4.93, N, 15.16%.

15 Example 20

4-Amino-6,7-dimethoxy-2-[7-(1-piperazinesulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl]-5-(2-pyridyl)quinazoline

(a) 7-(4-t-Butyloxycarbonyl-1-piperazinesulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

20 The subtitle compound was prepared by the method of Example 16(a) from 1-t-butyloxycarbonylpiperazine and 2-trifluoroacetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-7-sulfonyl chloride. The product was purified on silica gel, eluting with CH₂Cl₂/MeOH (93/7, v/v) to afford the subtitle compound (35%) as a colourless solid. R_f 0.56 (CH₂Cl₂/MeOH 9/1, v/v) MS m/z 382 (MH⁺).

25

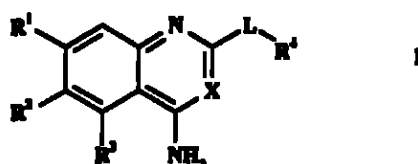
(b) 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-[7-(4-t-butyloxycarbonyl-1-piperazinesulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl]-5-(2-pyridyl)quinazoline

The subtitle compound was prepared by the method of Example 12(b) from the product of step (a) and the compound of Example 12(a). The product was purified on silica gel, eluting with CH₂Cl₂/MeOH (96/4 v/v) to give the subtitle compound (69%) as a colourless solid. R_f 0.25 (CH₂Cl₂/MeOH 96/4, v/v)

30

Claims

1 A compound of formula I,



5

wherein

R¹ represents C₁₋₄ alkoxy optionally substituted by one or more fluorine atoms,

R² represents H or C₁₋₄ alkoxy optionally substituted by one or more fluorine atoms;

10 R³ represents a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing at least one heteroatom selected from N, O and S, the ring being optionally substituted by one or more groups selected from halogen, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkyl and CF₃,

15 R⁴ represents a 4-, 5-, 6-, or 7-membered heterocyclic ring containing at least one heteroatom selected from N, O and S, the ring being optionally fused to a benzene ring or a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing at least one heteroatom selected from N, O and S, the ring system as a whole being optionally substituted by one or more groups independently selected from OH, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, halogen, CONR^aR^b, SO₂NR^aR^b, (CH₂)₄NR^aR^b and NHSO₂(C₁₋₄ alkyl) and when S is a member of the ring system, it may be substituted by one or two oxygen atoms,

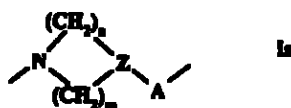
20 R^a and R^b independently represent H or C₁₋₄ alkyl, or together with the N atom to which they are attached they may represent a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing at least one heteroatom selected from N, O and S,

b represents 0, 1, 2 or 3,

X represents CH or N, and

L is absent,

25 or represents a cyclic group of formula Ia,



in which N is attached to the 2-position of the quinoline or quinoxaline ring

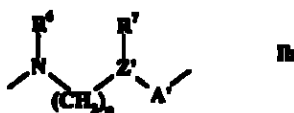
A is absent or represents CO or SO₂,

Z represents CH or N,

m represents 1 or 2, and in addition, when Z represents CH, it may represent 0;
and

n represents 1, 2 or 3, provided that the sum of m and n is 2, 3, 4 or 5,

5 or represents a chain of formula Ib,



in which N is attached to the 2-position of the quinoline or quinazoline ring,

A' and Z' have the same significance as A and Z above, respectively,

R⁶ and R⁷ independently represent H or C₁₋₄ alkyl, and

10 p represents 1, 2 or 3, and in addition, when Z' represents CH, it may represent 0,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof

2 A compound as claimed in claim 1, wherein R¹ and R² each represent methoxy

3 A compound as claimed in claim 1 or claim 2, wherein R³ represents 2-pyridinyl or

15 2-pyrimidinyl

4 A compound as claimed in any preceding claim, wherein X represents N

5 A compound as claimed in any preceding claim, wherein L is absent.

6 A compound as claimed in any preceding claim, wherein R⁴ comprises a saturated 6-membered N-containing ring which is fused to a benzene or pyridine ring

20 7 A compound as claimed in claim 6, wherein the benzene ring is substituted by NHSO₂(C₁₋₄ alkyl)

8 A pharmaceutical formulation including a compound of formula I, as defined in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in admixture with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier

25 9 A compound of formula I, as defined in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a pharmaceutical

10 The use of a compound of formula I, as defined in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of benign prostatic hyperplasia.

Are Crystal Structures Predictable?

ANGELO GAVRESZOTTI*

Dipartimento di Chimica Fisica ed Elettrochimica, Università di Milano, Milano, Italy

Received May 16, 1994

"No" by just writing down this concise statement, in what would be the first one-word paper in the chemical literature, one could safely summarize the present state of affairs, earn an honorarium from the American Chemical Society, and do a reasonably good service to his or her own reputation. In the mainstream of academic tradition, one could then concede a "maybe", or even a conditional "yes", thus making a good point for discussion, and then, in the mainstream of publication policy tradition, proceed eventually to have his or her papers rejected by referees taking the opposite stand.

Fortunately, there is a rhetorical way out of this predicament, known to medieval philosophers as *amplificatio* in plain words it means, when you cannot provide an answer, just rephrase and expand the statement of the question. To this very old trick we will resort in this paper. In fact, the title question is a bit too straightforward and simple-minded, such broad terms as "crystal structure" and "prediction" need be defined in more detail. There are several levels of desirable *a priori* information on a solid, they will be described by posing a number of typical, more restricted questions, in order of increasing complexity. Organic substances only will be considered.

It is assumed that it need not be explained to the reader why control or prediction of the structure of a solid, at a molecular level, is desirable; there are several self-evident justifications, on both theoretical and practical grounds, for striving to understand the basic factors that dictate the arrangement of molecules in space when they recognize each other at a short distance and eventually coagulate in a rigid configuration. While the present knowledge of intramolecular valence can be considered satisfactory, that of intermolecular "valence" is rudimentary; and the perspective of being able to design molecular solids with predetermined physical properties, which depend on structure, is appealing (an understatement) to applied chemists in the fields of pigments,¹ pharmaceuticals,² magnets,³ conductors,⁴ and photosensitive⁵ or optoelectronic⁶ materials. So one has here a big theoretical challenge going hand in hand with big business.

In the early days of X-ray crystallography, guessing at the crystal structure by minimizing intermolecular repulsions was considered a viable method of solving the phase problem, when cell dimensions and diffraction intensities were available. From such a perspective, knowledge of the cell volume implied that intermolecular attractions had been satisfied, and that only

mutual avoidance between rigid objects had to be accomplished, either by rough (but surprisingly efficient) mechanical devices^{7a} or by computer sieving.^{7b} These procedures were suddenly made obsolete, and dismissed, by the advent of direct methods. Crystal structure prediction resurfaced only in very recent times, and with a much more ambitious connotation, the new problem is to consider an organic compound for which a structural formula has been written on paper, but whose synthesis (presumably expensive in terms of materials or human resources) has not yet been accomplished. In keeping with the rhetorical profile of this paper, typical questions on its future as a solid will now be posed.

1 *Will this compound crystallize at all?* Thermodynamics holds that any substance must crystallize, provided it is pure and the temperature is low (or pressure is high) enough. But organic chemistry thrives in mild temperature-pressure regimes, prone to the much more elusive dictates of kinetics. Dissolution always works in the proper solvent while crystal growth from solution is problematic; melting nearly always occurs at higher temperatures than freezing; a crystal is more readily destroyed than built. The organic solid state ranges from waxes or glasses to disordered, strained, or twinned crystals, to powders, and eventually, to well-shaped single crystals. Chemists often come to grips with tough problems in the control of solidification, crystal growth, and crystal morphology, mainly due to the perverse kinetic control of nucleation, and this is a well-developed research field of its own.⁸

For example, sexithienyl, a compound of great importance in nonlinear optics, has a high melting point, yet no single crystals of this substance could be grown, in spite of considerable effort. A reasonable and stable crystal structure has been predicted⁹ by calculations based on empirical potentials. Recently, a Rietveld analysis of powder specimens (the best that

* New address: Dipartimento di Chimica Strutturale e Stereochimica Inorganica, Università di Milano, Milano, Italy.

(1) Klebe, G.; Grasser, F.; Hädicke, E.; Barndt, J. *Acta Crystallogr* 1993, B49, 68-77.

(2) Halekjian, J.; McCrone, W. *J Pharm Sci* 1968, 57, 911-929.

(3) Miller, J. R.; Epstein, A. J.; Reiff, W. M. *Acc Chem Res* 1988, 21, 114-120.

(4) Hunig, B.; Erik, P. *Adv Mater* 1991, 3, 235-236.

(5) For the structural problems connected with epitaxy and photoconductivity of small molecules on polymers, see: Scourto, R. P.; Farn, R. *J Phys Chem* 1987, 91, 2394-2403 and references therein.

(6) Cholela, D. S.; Eym, J. *Nonlinear Optical Properties of Organic Molecules and Crystals*; Academic Press: Orlando, 1987.

(7) (a) Kitaigorodski, A. I. *Organic Chemical Crystallography*; Consultants Bureau, New York, 1961 (the structure-making apparatus). For a review of Kitaigorodski's work, see also: Struchiner, Y. I.; Fedin, R. I. *Acta Chem Hung* 1968, 120, 159-172. (b) Bakhtovich, D.; Schmidt, G. M. *J Nature (London)* 1968, 217, 1361-1363.

(8) Halliger, J. *Angew Chem, Int Ed Engl* 1994, 33, 143-162.

(9) Gavreszotti, A.; Filippini, G. *Synth Met* 1991, 40, 287-295.

Angelo Gavreszotti (born in 1944) studied chemistry at the University of Milano and graduated in 1968 with a thesis in X-ray crystallography. He has worked in the fields of theoretical and structural chemistry with supervision and friendly advice from M. Simonetta. He spent research terms in Orsay, France (1973), and in Ann Arbor, MI (1977-1978), with L. S. Bartell. He is presently professor of physical chemistry at the University of Milano, and his research interests focus on the structural chemistry of organic crystals. He served a two-year term as Coeditor of *Acta Crystallographica*.

Remington

FARMACIA

TOMO 2

19ª edición

Alfonso R. Gennaro

Presidente del Comité Editorial y Director
Profesor de Química del Philadelphia College of Pharmacy and Science



EDITORIAL MEDICA
panamericana

MARCELO T DE ALVEAR 2145 - BUENOS AIRES
BOGOTÁ CARACAS MADRID MÉXICO SÃO PAULO

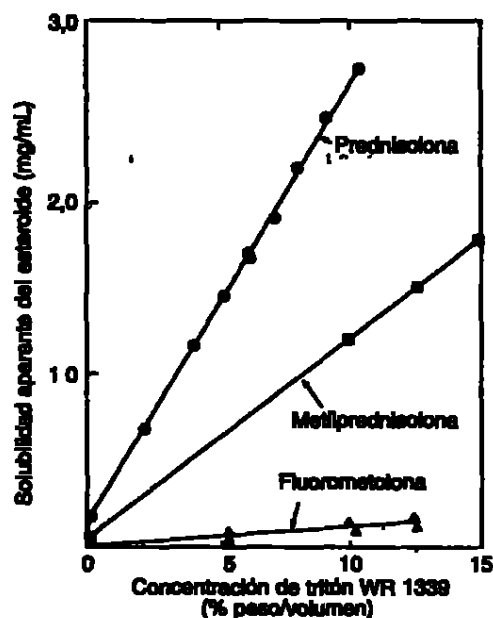


Fig. 83-16. Efecto de concentraciones variables de triton WR-1339 en agua sobre la solubilidad de algunos esteroides antiinflamatorios.⁷

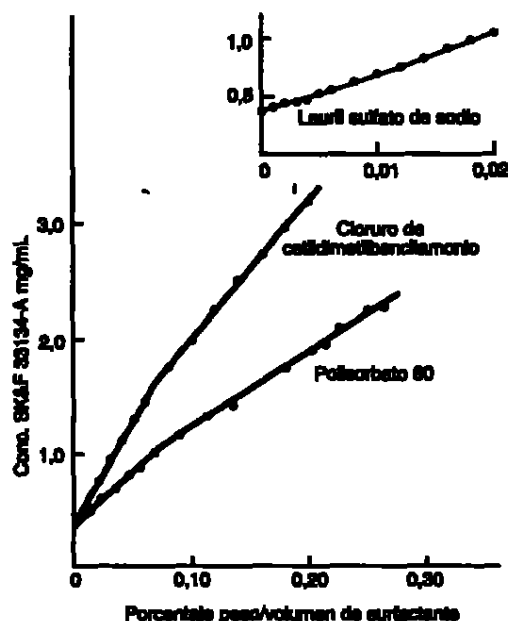


Fig. 83-17. Efectos de la concentración de surfactante sobre la solubilidad del SK&F 33-134-A.

En ocasiones puede recurrirse a los fenómenos de complejación para mejorar las características de solubilidad. Sin embargo, el grado de asociación y la magnitud de aumento de la solubilidad generalmente no son adecuados para su uso en productos farmacéuticos. Además, varios agentes formadores de complejos ejercen actividad fisiológica. El ejemplo más notable de la utilidad de los complejos para incrementar la solubilidad es el complejo PVP-yodo. A veces puede recurrirse a la hidrotropía para incrementar la solubilidad. En repetidas ocasiones se utilizaron con éxito altas concentraciones de urea, salicatos y xantanas. También en estos casos el aumento de la solubilidad normalmente observado no es adecuado para su uso en productos farmacéuticos.

Formación de sales

Los agentes formadores de sales a menudo son seleccionados en forma empírica por el químico farmacéutico, principalmente sobre la base del costo de las materias primas, la facilidad de recristalización y el rendimiento porcentual. Lamentablemente no se cuenta con un método confiable para predecir la influencia de una especie de sal particular sobre el comportamiento del compuesto original en las formas farmacéuticas. Además, aun cuando se hayan preparado muchas sales del compuesto básico, no se cuenta con técnicas de selección efectivas que faciliten la tarea del farmacéutico de selección de una sal. Las principales consideraciones que afectan la selec-

ción de una sal son la estabilidad física y química, la higroscopicidad, el grado de flujo y la solubilidad.

La cantidad de formas salinas disponibles para el químico es amplia. El cuadro 83-2 enumera los catiónes y los aniones presentes en las sales de productos farmacéuticos aprobadas por la FDA y disponibles en el mercado.¹⁰ Los clorhidratos monopróticos representaron la elección más frecuente entre los radicales formadores de sales aniónicas disponibles, mientras que el catión predominante fue el sodio. Durante la evaluación de preformulación es sumamente importante establecer que la forma de sal seleccionada posea propiedades que minimicen los problemas durante el desarrollo de las formas farmacéuticas. Dado que los estudios de toxicidad por lo general comienzan poco tiempo después de que un compuesto haya sido designado para nuevos estudios en el ser humano, es importante que la forma de sal elegida haya sido debidamente evaluada para establecer si sus propiedades son las adecuadas.

Dado que la estabilidad física y química son esenciales para cualquier producto farmacéutico, es imprescindible que el preformulador evalúe ambos parámetros. La determinación sistemática de la estabilidad térmica, de la estabilidad de la solución (en presencia de diversos valores de pH) y la sensibilidad a la luz de la droga proporcionan datos muy importantes para la selección del derivado más apropiado. Los estudios por lo general comienzan en una fase temprana para identificar problemas potenciales. Las muestras de las sales en cuestión por lo general se evalúan en condi-

Cuadro 83-2. Sales aprobadas por la FDA para su comercialización

Anión	Porcentaje ^a	Anión	Porcentaje ^a
Acetato	1,26	Hidroxifenato	0,25
Bencenosulfonato	0,25	Iodato	0,88
Benzoato	0,51	Lactato	0,76
Bicarbonato	0,13	Lactobionato	0,13
Bisulfato	0,63	Malato	0,13
Bromhidrato	1,90	Maleato	3,03
Bromuro	4,68	Maleinato	0,38
Camelato ^b	0,25	Medilato	2,02
Carbonato	0,38	Metilbromato	0,76
Citrato	3,03	Metilbromato	0,38
Clorhidrato	43,98	Metilhidrato	0,88
Cloruro	4,17	Mucato	0,13
Diclorhidrato	0,51	Napato	0,25
Edrato	0,25	Nitrato	0,64
Edrato de calcio	0,25	Pantoato (ambonato)	1,01
Edrato ^c	0,38	Pantoato	0,25
Edrato ^d	0,13	Polygalactonato	0,13
Estato	0,25	Salicato	0,88
Estato ^e	0,13	Subacato	0,38
Fosfato/Ácido	3,16	Succinato	0,38
Fumarato	0,25	Sulfato	7,46
Glicolato ^f	0,18	Tartrato	0,88
Glicolilammonio ^g	0,13	Tartrato	3,54
Gluconato	0,51	Tartrato ^h	0,13
Gluconato	0,25	Triacetato	0,13
Hidroxifenato	0,13	Yoduro	2,02
Hidroxifenato ⁱ	0,25		

Catión	Porcentaje ^a	Catión	Porcentaje
Orgánico:		Mineral:	
Benzilato ^j	0,66	Aluminio	0,66
Cloropropionato	0,33	Calelo	10,49
Colina	0,33	Cinc	2,93
Dietilammonio	0,98	Litio	1,64
Etilediammonio	0,66	Magnesio	1,31
Megilato ^k	2,29	Potasio	10,82
Procaina	0,66	Sodio	61,97

El porcentaje se basa en la cantidad total de sales orgánicas o catiónicas en uso durante el año de 1974. ^a Cationes sulfonatos. ^b 1,3-Etanodisulfonato. ^c Lactato. ^d Lactato. ^e Lactato. ^f Glucosaminato. ^g Glucosaminato. ^h Glucosaminato. ⁱ Glucosaminato. ^j Glucosaminato. ^k Glucosaminato. ^l Glucosaminato. ^m Glucosaminato. ⁿ Glucosaminato. ^o Glucosaminato. ^p Glucosaminato. ^q Glucosaminato. ^r Glucosaminato. ^s Glucosaminato. ^t Glucosaminato. ^u Glucosaminato. ^v Glucosaminato. ^w Glucosaminato. ^x Glucosaminato. ^y Glucosaminato. ^z Glucosaminato.

ciones exageradas de calor y luz en presencia y en ausencia de humedad, y ulteriormente se analizan para determinar el grado de descomposición. En muchos casos puede no disponerse de métodos analíticos que indiquen la estabilidad. En estos casos es necesario recurrir a la cromatografía en capa delgada para establecer una evaluación cualitativa de la estabilidad. Simultáneamente, las muestras se colocan en condiciones de elevada humedad y son pesadas en forma periódica para determinar el grado de higroscopicidad de los compuestos. Los compuestos con tendencia a absorber o adsorber humedad pueden presentar problemas de flujo durante la encapsulación.

También se evalúan las características de solubilidad, cuando una forma dada de sal posee una muy buena solubilidad (mayor del 10%) a veces es difícil preparar un granulado apropiado con un líquido de

granulación acuoso, sobre todo para las dosis altas. Los granulados preparados con estos métodos no secan en forma satisfactoria o no fluyen uniformemente del recipiente alimentador lo que conducirá a amplias variaciones del peso durante la etapa de compresión. Una evaluación crítica de este tipo con diferentes formas de sales demostró ser considerablemente efectiva para permitir al preformulador adoptar la decisión acerca de la forma de sal elegida para el desarrollo ulterior.

Compresión y compactación

Los comprimidos siguen siendo la forma farmacéutica preferida, la información obtenida durante los estudios de preformulación acerca de las posibilidades de comprimir y compactar las drogas en polvo puede ser muy útil para los formuladores. Las posibilidades de compresión y compactación se relacionan directamente con la composición de los comprimidos. La compresión puede definirse como la posibilidad de que un polvo disminuya de volumen bajo presión, mientras que la compactación puede definirse como la posibilidad de que un polvo sea comprimido en un comprimido de una cierta fuerza o dureza. Aun cuando las drogas en polvo generalmente se combinan con excipientes para modificar las propiedades de compresión y compactación, las propiedades de la droga en polvo propiamente dichas pueden ser el principal determinante de su capacidad de ser manufacturado en un comprimido. A menudo pueden observarse diferencias significativas del grado de compresión y compactación en distintos lotes de la misma droga. Por ejemplo, cambios de los procedimientos de cristalización o trituración pueden conducir a diferencias del comportamiento de la droga.

La compresión y la compactación se evalúan con mayor frecuencia midiendo la fuerza tensiional y la dureza de la droga compactada. La fuerza tensiional comúnmente es medida por la compresión diametral de comprimidos redondos, en donde el análisis de la fuerza determina la dimensión del comprimido.¹¹ La compresión transversal de las drogas en compactos cuadrados entre placas más estrechas que la droga compactada arrojaría resultados más reproducibles con una variedad más amplia de polvos.

La dureza puede definirse como la resistencia de un sólido a la deformación local permanente. Las pruebas de dureza con deformación generalmente se basan en métodos de impresión estáticos o dinámicos. El método estático se basa en la formación de una muesca permanente sobre una superficie sólida mediante una carga de fuerza gradual y regularmente creciente. La dureza se determina por la carga aplicada y el tamaño de la muestra y se expresa como fuerza por unidad de superficie. En la prueba dinámica, la superficie sólida se expone a un impacto brusco, por ejemplo con un péndulo oscilante o un indentador que cae sobre la superficie por fuerza de gravedad.

131
119

Los
del

cor
dic
in
ra
co
pr
m
h
n
s
d
s
r
i
c

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

2020/
Bogotá, D C ,

Doctor
Carlos R. Olarte
Apoderado
PFIZER INC

Oficio N° **14406**

REFERENCIA	Radicación	01 44683
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	013

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 01 44683, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica

1 DOCUMENTOS ESTUDIADOS

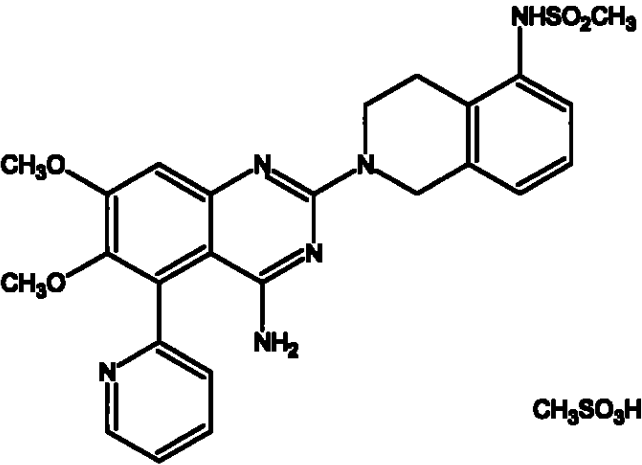
- La copia de la solicitud original mediante la cual se reivindica prioridad del Reino Unido GB0015900 4 de 28/06/2000 en los folios 16 a 24, junto con su traducción correspondiente en los folios 26 a 119
- El resumen y el capítulo descriptivo de la solicitud en los folios 115 y 60 a 80 respectivamente
- Los ejemplos que ilustran la invención en los folios 81 a 87
- Las cláusulas 1 a 22 relacionadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud que se encuentran en los folios 89 a 98
- Los dibujos y diagramas correspondientes en los folios 100 a 110
- La orden de publicación de oficio No 1999, que se encuentra en el folio 119
- La solicitud de examen de patentabilidad junto con el pago de la tasa correspondiente, allegada mediante memorial de fecha 29/01/2003, que se encuentra en los folios 121 y 122

2 OBJETO DE LA INVENCION

La solicitud hace referencia a una ***"Nueva forma de sal y polimorfos"***

- **Reivindicaciones 1 a 3**

Se reivindica el compuesto mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina de fórmula



Se reivindica la sal mesilato caracterizada porque presenta un suceso término endotérmico a aproximadamente 279°C durante la calorimetría de exploración diferencial y porque presenta un modelo de difracción de rayos X de cobre K-alfa, con una longitud de onda de 1,5406Å, que tiene los siguientes picos principales

Angulo 2-Theta°	Intensidad %
7,392	22,9
14,733	22,6
14,813	40,1
17,694	31
18,964	40,5
19,297	57,9
20,265	51
21,414	40
22,136	24
22,934	32,8
23,842	49,4
24,795	100
27,012	30,3
28,673	22,3
29,305	24,6

• Reivindicaciones 4 a 6

Se reivindica una forma de base libre cristalina, anhidra, sustancialmente pura de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-pindil)quinazolina que se caracteriza porque presenta un suceso térmico endotérmico a aproximadamente 198°C durante la calorimetría de exploración diferencial (denominada forma A) y porque presente un modelo de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con rayos X de cobre K-alfa, con una longitud de onda de 1,5406Å, que tiene los siguientes picos principales

Angulo 2-Theta°	Intensidad %
6,002	21,1
8,893	22,9
9,401	25,1
11,105	33,4
12,000	100,0
12,071	50,2
13,060	25,1

17,040	30,0
17,888	33,4
18,872	51,9
21,925	57,5
22,346	94,6
22,821	22,7
23,282	40,8
23,494	37,3
23,884	92,4
24,298	42,7
25,674	30,1
27,641	24,4
30,282	25,8
35,158	21,2
43,943	20,5

• **Reivindicaciones 7 y 8**

Se reivindica una forma de base libre de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada porque presenta un suceso térmico endotérmico a aproximadamente 218°C durante la calorimetría de exploración diferencial (denominada forma B) y porque presenta un modelo de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con rayos X de cobre K-alfa, con una longitud de onda de 1,5406Å, que tiene los siguientes picos principales

Angulo 2-Theta°	Intensidad %
7,860	63,2
12,133	24,3
13,690	37,3
15,008	35,4
15,794	32,6
16,274	27,9
17,488	24,7
18,601	76,6
18,964	32,9
19,727	51,4
20,121	29,0
21,730	100,0
22,310	39,0
22,830	72,0
23,102	27,7
23,598	75,9
23,884	24,7
24,479	50,5
24,777	21,2
25,093	59,3
25,257	52,6
26,283	22,0
26,634	28,5
27,309	20,8
27,574	28,7
29,792	30,7
31,590	22,4

31,939	28,9
38,576	20,2
39,190	23,3

• **Reivindicaciones 9 y 10**

Se reivindica una forma de base libre de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada porque presenta un suceso térmico endotérmico a aproximadamente 147°C durante la calorimetría de exploración diferencial (denominada forma C) y porque presenta un modelo de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con rayos X de cobre K-alfa, con una longitud de onda de 1,5406Å, que tiene los siguientes picos principales

Angulo 2-Theta°	Intensidad %
9,004	37,5
9,725	41,2
10,526	40,7
13,493	30,2
13,897	74,4
15,589	25,2
15,883	48,3
17,122	30,0
18,727	62,9
20,407	62,2
20,919	31,2
22,551	72,7
22,769	20,2
23,418	100,0
23,904	24,9
23,997	24,5
25,049	21,4
25,209	32,4
26,512	36,5
26,758	30,5
26,918	20,7
26,989	25,4

• **Reivindicaciones 11 y 12**

Se reivindica una forma de base libre de acuerdo con la cláusula 4, caracterizada porque presenta un suceso térmico-endotérmico a aproximadamente 229°C (denominada forma D) y porque presenta un modelo de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con rayos X de cobre K-alfa, con una longitud de onda de 1,5406Å, que tiene los siguientes picos principales

Angulo 2-Theta°	Intensidad %
9,675	23,0
16,914	30,8
19,315	38,5
19,358	42,2
19,444	31,1
19,778	26,6
23,852	100,0

25,280	28,2
32,760	25,8

• **Reivindicación 13**

Se reivindica una formulación farmacéutica que contiene 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-il)-5-(2-píndil)quinazolina en forma de la base libre anhidra o de la sal de mesilato como se define en cualquiera de las cláusulas 1 a 12, en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable

• **Reivindicaciones 14 y 15**

Se reivindica el compuesto 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-il)-5-(2-píndil)quinazolina en forma de la base libre anhidra o de la sal de mesilato como se define en cualquiera de las cláusulas 1 a 12 para su uso como agente farmacéutico

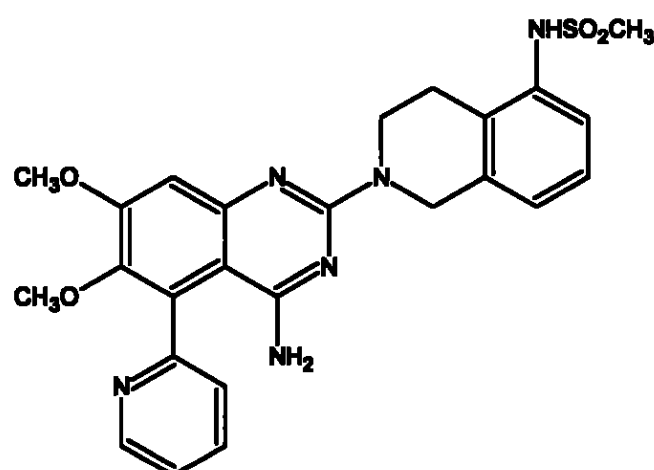
Además se reivindica el uso de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-il)-5-(2-píndil)quinazolina en forma de la base libre anhidra o de la sal de mesilato como se define en cualquiera de las cláusulas 1 a 12, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna

• **Reivindicación 16**

Se reivindica un procedimiento para tratar la hiperplasia prostática benigna, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-il)-5-(2-píndil)quinazolina en forma de la base libre anhidra o de la sal de mesilato como se define en cualquiera de las cláusulas 1 a 12 a un paciente que sufre tal trastorno

• **Reivindicaciones 17 a 22**

Se reivindica un procedimiento para la preparación de mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-il)-5-(2-píndil)quinazolina, como se define en la reivindicación 1, que comprende la adición de ácido metanosulfónico a una suspensión o solución de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-il)-5-(2-píndil)quinazolina de fórmula



En un disolvente adecuado como butanona y agua en mezclas 10/1, el cual se encuentra en una temperatura superior a la temperatura ambiente antes de la adición del ácido metanosulfónico, y la recolección del sólido precipitado

En particular se reivindica el procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19 o la reivindicación 20, que comprende las etapas de

- a) calentar una suspensión de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)-quinazolina en agua/acetona a reflujo,
- b) añadir butanona/agua hasta que se consiga una solución,
- c) enfriar la solución,
- d) añadir ácido metanosulfónico y
- e) recoger el sólido resultante por filtración

Y específicamente se reclama el procedimiento de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 17 a 21 en el que la 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)-quinazolina está presente como la forma E como se define en la cláusula 11 o 12

Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección **A 61 K ³¹/617** de la **Clasificación Internacional de Patentes**

3 CLARIDAD Y SUFICIENCIA DE LA SOLICITUD

El artículo 28 de la Decisión 486 establece "La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información

- a) el sector tecnológico al que se refiere o al cual se aplica la invención,**
- b) la tecnología anterior conocida por el solicitante que fuese útil para la comprensión y el examen de la invención, y las referencias a los documentos y publicaciones anteriores relativas a dicha tecnología,**
- c) una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior,**
- d) una reseña sobre los dibujos, cuando los hubiera,**
- e) una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes, y,**
- f) una indicación de la manera en que la invención satisface la condición de ser susceptible de aplicación industrial, si ello no fuese evidente de la descripción o de la naturaleza de la invención"**

Por su parte 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"

Con respecto a la falta de claridad evidenciada por el alcance de protección reivindicado, esta Dependencia se permite señalar lo siguiente

1)

Al tenor del artículo 30, las reivindicaciones deben definir la materia que se desea proteger de manera clara, conteniendo dentro de su aparte característico los atributos técnicos necesarios para puntualizar el objeto de la invención

Respecto a la forma como se reivindica el objeto reclamado, es necesario señalar que solo se recurre a la definición por parámetros cuando no es posible efectuarla en otros términos, caso que no es el que corresponde al compuesto **4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)-quinazolina**

Lo anterior tiene su asiento en el hecho de que el polimorfismo es una propiedad inherente a un compuesto químico, al cual se le atribuye el diseño arquitectónico de sus formas cristalinas cuando se observa en sus 3 dimensiones y en su estado sólido, de esta forma la estructura química debe continuar definiéndose en atención a los elementos que la constituyen, los cuales son los que le permiten que en el estado sólido pueda adquirir la estructura ordenada de un cristal en sus diferentes formas A, B, C o D o como la sal cristalina del mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)-quinazolina para el presente caso

Como es bien sabido, dentro de las características técnicas esenciales que definen las invenciones relacionadas con productos químicos, se encuentran la estructura y elementos constitutivos de la fórmula química, así las cosas, esta Dependencia recomienda enfáticamente reivindicar el compuesto sólo en atención a sus características esenciales y no en orden de sus propiedades fisicoquímicas porque la definición por parámetros físico-químicos –valores de propiedades mensurables – para el caso particular de la molécula no aplica, ya que esta disposición solamente cursa en el evento en que la invención no pueda definirse de otra manera, es decir cuando no pueda efectuarse en los términos convencionales de su estructura molecular

Es evidente entonces, que el caso en estudio se encuentra fuera de la excepción contemplada para la definición de compuestos químicos, ya que si bien es cierto, un polimorfo es producto de la materialización de una propiedad física de los compuestos químicos, en atención a la capacidad intrínseca de su red cristalina para solidificar con una unidad de celda determinada, el compuesto químico como tal, por su naturaleza, aun se caracteriza por su estructura química y elementos que lo componen y no exclusivamente por parámetros físico-químicos

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

Es por esta razón que aunque exista comportamiento polimórfico como

propiedad de la molécula, se enfatiza que la caracterización del compuesto debe girar en torno a los elementos que componen la molécula, porque los sistemas cristalinos son producto de la naturaleza química del mismo compuesto, lo anterior para el caso de las formas cristalinas A, B, C y D de la base libre de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)-quinazolina

2)

Los patrones de difracción adjuntos, son el resultado de la cuantificación de una propiedad física inherente a las formas cristalinas anhidras A, B, C y D de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)-quinazolina y a la forma monomórfica y no hidratada de la sal de mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)-quinazolina, y en atención a que se reclama protección para un compuesto químico en su forma de sal de mesilato y de base libre y a su capacidad intrínseca en estado sólido de cristalizar, la definición por parámetros sobre la cual se basa la materia reclamada no se ajusta a los caracteres definitorios del compuesto, ya que debería efectuarse en términos directos de la estructura molecular y no sólo en términos relativos a través de meras mediciones de propiedades intrínsecas de los cristales

De los conocimientos básicos con que cuenta un experto medio en la materia técnica, bien se deriva que la técnica DRX, no puede suministrar datos suficientes para deducir la estructura química y molecular del compuesto porque es una técnica que determina específicamente la estructura del cristal, obviamente en el estado sólido. Este hecho permite concluir que la técnica es de carácter relativo con respecto a la información que suministra, es decir que la estructura molecular y la estructura química de la unidad de celda para un producto determinado no se infieren de manera absoluta mediante la medición de las intensidades de los haces difractados, porque la técnica DRX sólo guarda relación estrecha y directa con la arquitectura espacial del cristal (en tres dimensiones es decir en el estado sólido), pero para determinar la estructura química que participa como protagonista en el ordenamiento cristalino dentro de la celdilla unidad se requiere acoplar más de una técnica de análisis para definir completamente la estructura molecular que da origen a la arquitectura polimórfica

3)

Ahora bien, dentro del enfoque del problema técnico el solicitante afirma

"La 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)-quinazolina presenta algunas propiedades físicas desventajosas. Se sabe que existe en varias formas diferentes. En algunos casos, su solubilidad acuosa es bastante baja y es difícil de preparar una forma reproducible en la misma forma, obteniéndose algunas veces en una forma hidratada. Además se ha descubierto que algunas formas de la base libre son bastante higroscópicas. Estas propiedades suponen un inconveniente para la preparación de un fármaco porque, en particular, tiene que fabricarse de forma reproducible una calidad constante de material"

Y establece como solución al problema técnico

"La sal mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)-quinazolina () tiene una combinación única de propiedades que hacen que sea ideal para la preparación de un fármaco"

La sal mesilato tiene un alto punto de fusión y es un sólido cristalino que no presenta ninguna forma hidratada ni solvatada. Es isomórfica, es decir, existe en una sola forma polimórfica, y presenta una buena estabilidad en una amplia serie de condiciones, por ejemplo, alta intensidad luminosa. Tiene características de solubilidad y disolución aceptables y puede prepararse y procesarse de forma económica para proporcionar formas de dosificación sólidas adecuadas del fármaco. Su higroscopicidad es sustancialmente menor que la de la base libre (ensayada como su polimorfo de punto de fusión de 198°C) en un amplio intervalo de humedades relativas. La sal mesilato es monomórfica y no forma hidratos, estas dos características representan propiedades ventajosas de la sal mesilato en particular.

En atención al problema técnico planteado, esta Dependencia se pregunta por qué si los inconvenientes se relacionan con la alta higroscopicidad de la molécula en sus formas de dosificación sólidas convencionales, no existen ejemplos comparativos que permitan establecer el comportamiento superior de las composiciones que contienen las formas cristalinas A, B, C, D o de la sal de mesilato del compuesto. Cabe destacar que la Decisión Andina es clara al requerir que la materia reclamada se encuentre suficientemente sustentada en el aparte descriptivo de la solicitud, hecho este que no se evidencia claramente en la solicitud en estudio y que origina los cuestionamientos relacionados con las ventajas técnicas reales y el salto cualitativo en la regla técnica atribuido a la materia reclamada.

4)

De otro lado, si se tiene en cuenta que las moléculas son capaces de modificar su hábito cristalino, en respuesta a un proceso de cristalización o recristalización y con base en sus propiedades de estado sólido y su naturaleza física y química, el comportamiento cristalino no puede ser objeto de inducción por propósito particular de un investigador, si la naturaleza de la molécula no lo permite.¹ Como bien lo afirma el investigador en cristalografía A. Gavezzotti, no es posible predecir el diseño arquitectónico de las estructuras cristalinas de una molécula orgánica porque se necesita alcanzar un nivel de conocimiento satisfactorio acerca de la valencia intermolecular para poder llegar a diseñar sólidos con propiedades físicas predeterminadas.

De otro lado, mediante la determinación del espectro IR o la calorimetría diferencial de barrido, es posible inferir el comportamiento cristalino de una molécula, ya que tanto las bandas de absorción como los diferenciales de calor (ΔH) reportados por los difractogramas y por el termograma respectivamente, revelan la aptitud cristalina derivada de la naturaleza del compuesto, por consiguiente no puede considerarse que existe creación o actividad inventiva entorno al develamiento de un nuevo cristal, dado que en primer lugar corresponde a una propiedad natural del estado sólido y en segundo lugar, es posible inferir el comportamiento polimórfico de una molécula mediante la aplicación de estos métodos lo cual es razón suficiente para que la materia reclamada no constituya un invento o el producto de una actividad verdaderamente inventiva en el sentido estricto de la aplicación de los requisitos de patentabilidad. Si bien es cierto, la aplicación simple de los métodos no permite identificar la forma y cristalografía de la molécula si es posible obtener información preliminar sobre el comportamiento polimórfico de una molécula en su estado sólido.

¹ Gavezzotti Angelo. Are Crystal structures predictable? Dipartimento di Chimica Fisica ed Elettrochimica, Università di Milano, Milano, Italy. Acc. Chem. Res. 1994, 27 Pages 309-314 (Folio 128)

Por otro lado, los procesos de cristalización son incapaces de inducir una forma polimórfica particular a partir de un diseño desarrollado entorno al libre arbitrio de un investigador, ya que si la naturaleza de estado sólido de la molécula no lo permite, se tratará solo de una mera aplicación de procedimientos y técnicas de cristalización conocidas, en busca de propiedades particulares de las moléculas

Aunque en el diseño de un proceso de cristalización si se ha aplicado la capacidad e ingenio del investigador mediante el establecimiento y control de las condiciones termodinámicas y cinéticas, sobre el producto a obtener no es posible inducir un diseño particular a priori porque la configuración cristalina solo es deducible e interpretable a posteriori, una vez se ha obtenido la forma cristalina y se conoce con antelación de la estructura molecular del compuesto a través de técnicas analíticas que permiten determinar su estructura química

Cabe aclarar que si bien es cierto la configuración cristalina solo es interpretable en términos físicos y químicos a posteriori, a priori no es posible determinar si un compuesto desarrolla comportamiento polimórfico mediante la aplicación de técnicas como la difracción de rayos X y la calorimetría diferencial de barrido, las cuales permiten inferir el comportamiento cristalino como se había mencionado en apartes anteriores

5)

Se recomienda al interesado además revisar la materia reclamada en la cláusula 22 porque en ninguno de los apartes del capítulo reivindicatorio se hace mención a la forma E y las cláusulas 11 y 12 reclaman la forma D de la base libre de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)-quinazolina, hecho este que no permite una comprensión inequívoca del alcance de la cláusula citada

De igual forma se recomienda hacer precisión en el título de la invención, de tal suerte que sea posible identificar su verdadero objeto, haciendo alusión a la sal y estructuras polimórficas del compuesto químico reclamado

4. ES UNA INVENCION

El artículo 14 de la Decisión 486 contempla *"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"*

Las cláusulas 14 y 15 que hacen referencia al USO del compuesto que presenta comportamiento polimórfico – formas A, B, C, D de la base libre y su sal mesilato - como agente farmacológicamente activo para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna, comprenden un objeto que no se encuentra contemplado dentro del alcance de protección estimado por el legislador andino

El artículo 14 de la Decisión 486 contempla protección para objetos comprendidos en todos los campos de la tecnología siempre que correspondan a productos o procedimientos, excluyendo de esta manera el uso de los mencionados productos o procedimientos como materia susceptible de protección por patente de invención

5 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"*

La cláusula 16 que hace referencia a un procedimiento para tratar la hiperplasia prostática benigna mediante la administración de cantidades eficaces de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)-quinazolina se encuentra contemplada dentro de la exclusión legal que descarta de protección por patente de invención los objetos relacionados con métodos de tratamiento terapéutico o quirúrgicos, es por ello que se recomienda al interesado eliminar la cláusula en comento del alcance de protección reivindicado

6 DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA.

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontró el siguiente documento, anterior a la fecha de presentación de la solicitud en estudio - 28 06 2000- y relacionado con la materia técnica reivindicada

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO98/30560	"Quinoline and quinazoline compounds useful in therapy, particularly in the treatment of benign prostatic hyperplasia"	18/07/1998

Anterioridad D1 en los folios 123 a 127

7 EVALUACIÓN DE LOS REQUISITOS DE PATENTABILIDAD

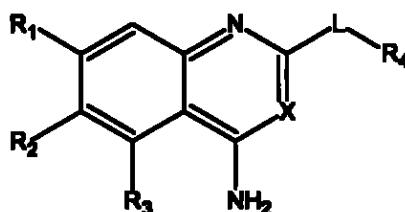
El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación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

7.1 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"*

Con el ánimo de evaluar la actividad inventiva entorno a la obtención de una nueva forma cristalina se estudió el alcance de la publicación D1 - WO98/30560 – que señala compuestos de fórmula I. La anterioridad contempla compuestos derivados de quinolina y quinazolina, que se utilizan en la farmacoterapia de la hiperplasia prostática benigna y que presentan el núcleo estructural



Y en particular revela el compuesto 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)-quinazolina y sus sales farmacéuticamente aceptables

Para esta Dependencia es claro que aunque se trata de nuevos estados cristallinos de dicha estructura – en su forma de base libre A, B, C y D y de su sal metanosulfonato -, los polimorfos obtenidos son producto de un estudio de cristalización 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 y de otros parámetros físico-químicos

El develamiento de una nueva estructura cristallina, 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 se halla desplegado tal actividad inventiva que amente la protección por patente de invención de nuevas formas cristallinas de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)-quinazolina, puesto que se trata de ensayos sistemáticos entorno a las condiciones cinéticas y termodinámicas que facilitan la generación de una serie de cristales, condiciones que no son enteramente reproducibles y dependen ciento por ciento de la naturaleza de la molécula

Como ya se ha mencionado, siendo que la generación espontánea de una estructura polimórfica es producto de la materialización de una propiedad intrínseca del estado sólido de las moléculas, el investigador no interviene en calidad de creador y responsable de los diseños arquitectónicos del cristal porque la configuración tridimensional que toman las moléculas en el estado sólido aún no es posible predecir ², por cuanto se trata de una aptitud propia del sólido el hecho de presentar determinados hábitos de cristalización y técnicas como DSC o IR tan sólo ofrecen meros indicios del comportamiento polimórfico de una molécula

Ahora bien, como se trata de evaluar la obviedad derivada de la obtención de una sal de metanosulfonato del compuesto 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)-quinazolina, esta Dependencia recurre a los conocimientos básicos adquiridos en los cursos básicos de síntesis orgánica, en los que el proceso de formación de una sal es considerado dentro de los menos complejos, tanto así que para la inclusión de una especie iónica al interior de la estructura química de un compuesto orgánico, basta con poner en contacto la especie ionizada – en este caso del ácido metanosulfónico - en un medio acorde con la base libre que permita que la base también sufra ionización para que sea posible la integración de las especies con cargas opuestas

De esta forma, y si se estudian las sales aceptadas por la FDA para compuestos farmacológicamente activos, se encuentra que la sal reivindicada y su proceso se deriva evidentemente de los conocimientos que una persona versada en la materia

² Bernstein Joel M. Polymorphism in molecular crystals. Chapter 5 "Conformational polymorphism intra and intermolecular energetics" (Gavezzotti 1994a)

URL [http://books.google.com.co/books?id=Rg97h45j1IkC&pg=PA94&lpg=PA94&sig=mp-Mo8Bu7DF8Ot-M\\$ixKbb0XZWw#PPA151,M1](http://books.google.com.co/books?id=Rg97h45j1IkC&pg=PA94&lpg=PA94&sig=mp-Mo8Bu7DF8Ot-M$ixKbb0XZWw#PPA151,M1)

adquiere cuando se estudian los procesos de preformulación farmacéutica 3

Además del estudio de las anterioridades puede deducirse que la publicación internacional D1 ya revelaba la existencia y reconocimiento de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)-quinazolina desde 1998, cimentando sus propiedades biológicas, utilización y ventajas terapéuticas con respecto a otros compuestos utilizados en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna. Es por ello que no es posible reconocer un verdadero salto cualitativo con respecto a la regla técnica cuando se evalúa la obtención de una sal farmacéutica y cristalina de metanosulfonato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)-quinazolina y de las nuevas estructuras cristalinas de la base libre A, B, C y D, las cuales son producto de un ordenamiento específico del estado sólido y se derivan de la naturaleza del compuesto.

Con respecto al problema técnico que se pretendía resolver, el interesado no argumenta el verdadero salto en la regla técnica, mediante el análisis cristalográfico comparativo y el estudio de las propiedades físico-químicas de diferentes muestras 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)-quinazolina amorfo o cristalino en forma de su base libre y en forma de su sal metanosulfonato, a través de las cuales se pueda atribuir una estabilidad mejorada, traducida en términos del comportamiento a nivel de composiciones farmacéuticas o estabilidad frente a factores medio ambientales. En consecuencia, no basta con afirmar que las nuevas formas cristalinas de la base libre o de la sal metanosulfonato son más o menos estables o que cuenta con mayor o menor higroscopicidad, si no se aportan las pruebas suficientes, que permitan evidenciar el verdadero salto cualitativo en la regla técnica.

Si el objetivo de la invención es mejorar la estabilidad de la materia contemplada en el estado de la técnica y su comportamiento en sistemas farmacéuticos, es lógico que se alleguen estudios y análisis comparativos entre las diferentes estructuras polimórficas del compuesto, para que se evidencie el comportamiento y estabilidad superior de un sólido particular, de tal suerte que fuese factible la concesión del derecho de exclusiva en atención al salto cualitativo en la regla técnica.

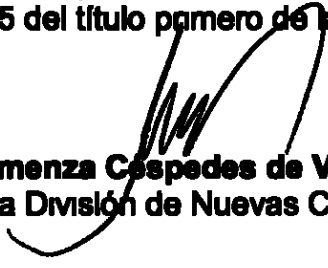
En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO98/30560	1 a 13 y 17 a 22	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 Unica N° 10 de 2001


Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 14 DIC. 2006

CONCEPTO TÉCNICO Número 01877	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202044
---	--

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN 1-44883

EDICTO No 6509

**LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER**

Que esta Superintendencia profirió Resolución No 8747 de 28-MAR-2007 Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud correspondiente a "NUEVA FORMA DE SAL Y POLIMORFOS"

ARTICULO SEGUNDO Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Carlos Reinaldo Olarte García o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Pfizer Inc. entregándole copia de la misma advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C. a los **28 MAR 2007**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E)


CARLOS MARCENARO JIMENEZ

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

Secretaría General Ad-Hoc 16-ABR-2007
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No 6509

Este edicto se desfija hoy 27-ABR-2007 a las 4.30 p.m.