

197
197

1

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

2622/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-008248-00009-0000

Fecha: 2008-11-14 15:40:00 Dep: 2020 NULCRACIONE
Tra: 11 PATENTELIYI Lvs: 379 PASLNACIONALI
Act: 444 RE SPULSTARLOJUL Folios: 40

Re: Expediente No. **04.008.248**

Solicitud de patente a nombre de **ORTHO-MCNEIL
PHARMACEUTICAL INC.**

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL INC.**, domiciliada en Ratiran, New Jersey, Estados Unidos, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 10742 notificado por fijación en lista el 22 de agosto de 2008, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 2307, me permito manifestar:

1. Nivel Inventivo

El examinador objeta la altura inventiva de la presente solicitud a la luz de la anterioridad WO 00/50020 (en adelante D2), argumentando que la misma ya enseñaba las sales de topiramato, así como también un proceso para su elaboración. Al respecto, el solicitante quisiera hacer las siguientes anotaciones:

En primer lugar, el solicitante quisiera llamar la atención al hecho que el oficio no es claro ya que se cita solamente una referencia D2 pero en el escrito el examinador menciona una referencia D1 sin proporcionar mayor información al respecto. De tal manera, resulta imposible dar respuesta total a los argumentos presentados por dicha oficina, ya que no se logró identificar el texto citado como anterioridad D1.

Ante este hecho, la no definición del documento mencionado como D1 a lo largo de el concepto técnico conlleva una falsa motivación y una violación al debido proceso, toda vez que se le ha negado al solicitante su derecho a conocer las pruebas que conducen a la negación de la solicitud por ende, ha impedido que el solicitante defienda su derecho a solicitar la patente de manera correcta.

Por otro lado, respecto a los argumentos por falta de altura inventiva, el solicitante quisiera anotar que el examinador ha realizado una evaluación incorrecta del objeto de la solicitud. En dicho oficio, el examinador plantea el

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

problema de la solicitud como “[...] proporcionar una sal de TOPIRAMATO con actividad anticonvulsionante, para el tratamiento de la epilepsia”, nada más lejano de la verdad. El objeto de la solicitud es proporcionar una forma cristalina novedosa de TOPIRAMATO, la cual tiene un mejor desempeño que las conocidas por el estado del arte.

Debido a esta interpretación errónea del objeto de la solicitud, el examinador establece de manera incorrecta que la anterioridad D2 afecta la altura inventiva de la invención en estudio porque revelaba de manera previa sales de topiramato con la actividad anticonvulsionante reivindicada.

Por un lado, la anterioridad D2 menciona las sales de Topiramato pero no especifica ninguna sal en particular, ni mucho menos como obtener sales cristalinas de dicho compuesto. Respecto a la obtención de sales cristalinas, el solicitante no esta de acuerdo con los argumentos del examinador, relacionados con la obviedad del proceso. [Cualquier técnico sabe como desarrollar cristales de un compuesto específico una vez se obtiene el cristal madre, el problema radica en la obtención de dicho cristal madre o semilla. En este contexto resulta pertinente citar lo establecido por el Manual Andino de Patentes en la página 74: “La cuestión para el examinador es si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia. La existencia o la falta de cualquier ventaja técnica no es un criterio absoluto para reconocer o no un nivel inventivo. **El examinador no debe determinar qué “cantidad” de nivel inventivo existe. El nivel inventivo existe o no, no hay respuestas intermedias**”.

[El técnico con habilidad ordinaria en la materia sabe que la formación de estructuras cristalinas requiere de ciertas propiedades inherentes a la sal, así como también de ciertas condiciones termodinámicas y de proceso que dependen del compuesto que se desea cristalizar.] No se trata simplemente de poner un cristal semilla en una solución supersaturada y esperar al crecimiento de los cristales, se debe primero establecer la mejor manera en la que se logra la formación de dicho cristal semilla.

Formar cristales es un proceso tan complejo que, por ejemplo, los cristales de algunas proteínas solo se forman bajo condiciones de ingravidez. Lo cual claramente evidencia que el examinador está errado respecto a la obviedad de los cristales de la presente solicitud. De hecho, el solicitante ha realizado experimentos en los cuales las sales de sodio y de potasio de topiramato si forman estructuras cristalinas, pero las sales de litio y magnesio solo forman estructuras amorfas. Lo anterior no resulta obvio ni evidente a partir de lo divulgado por el documento D2.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

3

Si el examinador considera que la anterioridad D2 afecta la altura inventiva de la presente solicitud, debe demostrar que los procesos divulgados en dicha anterioridad también permiten llegar a las formas cristalinas de Topiramato de la invención. Refiriéndonos nuevamente al Manual Andino de Patentes, página 74, queda claro que: “El examinador no debe basarse en apreciaciones personales ^{en} toda objeción respecto a la falta de nivel inventivo de una invención debe probarse a partir del estado de la técnica”.

Así las cosas, el examinador no debe simplemente afirmar que lo divulgado por D2 permite derivar la presente invención debe demostrar, como le corresponde, que el técnico con habilidad ordinaria en la materia puede tomar la información de D2 y desarrollar el proceso divulgado por la presente solicitud, el cual da como resultado formas cristalinas de Topiramato. Si el examinador no puede demostrar que D2 sugiere un proceso para la obtención de formas cristalinas de Topiramato, entonces se puede concluir que la presente solicitud es inventiva.

Lo que se debe buscar en D2 es la divulgación de los solventes, las sales y condiciones de proceso que permiten obtener formas cristalinas de topiramato. No basta con afirmar que “[...] *ya se conocían en el estado de la técnica, diversas sales de topiramato, como las de sodio y potasio, de las cuales aun cuando no tengan específicamente la estructura cristalina reivindicada, se puede esperar su obtención en forma de cristales por parte de un experto en la materia, ya que la obtención de formas cristalinas es una tarea rutinaria y elemental dentro del sector químico* [...]”. Nada más lejano de la verdad, el técnico con habilidad ordinaria en la materia sabe que la obtención de formas cristalinas requiere de un estudio profundo de las condiciones termodinámicas que llevan a la formación del cristal, las cuales no son obvias ni evidentes para todas las sales. Al parecer el examinador está confundiendo la formación de cristales con el desarrollo de las formas cristalinas.

A modo de aclaración, el solicitante quisiera anotar que el desarrollo de formas cristalinas de un compuesto es un proceso altamente complejo. En primer lugar, el técnico con habilidad ordinaria sabe que no todas las sales forman compuestos cristalinos y dicho técnico también sabe que no es posible predecir cuales sales en particular permiten obtener estructuras cristalinas. Como se vio arriba, las sales de topiramato magnesio no forman cristales, en tanto que las sales de topiramato de sodio si. Si el examinador considera que esto es tan obvio el solicitante le pide, respetuosamente, sustentar su afirmación con argumentos técnicos que lo demuestren. Ya sea por medio de citas textuales o por cálculos matemáticos y termodinámicos empleando los conocimientos que posee, como técnico con habilidad ordinaria en la materia.

4-2000
2CO

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

4

[En segundo lugar, las estructuras cristalinas no se forman de manera espontánea,] es necesario desarrollar un proceso en el que se proporcionan las condiciones termodinámicas suficientes necesarias para que las moléculas se dispongan en una red cristalina estable, porque todo técnico con habilidad ordinaria en la materia sabe que si la estructura no es estable el compuesto regresará a su forma amorfa. Es bien sabido en el campo técnico correspondiente que los compuestos orgánicos son más dados a reordenarse en estructuras amorfas que en estructuras cristalinas, particularmente cuando la molécula orgánica es grande como en el caso particular. Lo anterior significa que las sales de topiramato de sodio y de potasio tienden a ser amorfas en estado natural, no cristalinas, por lo que no se puede esperar su obtención como cristales.

Tercero, [Las condiciones termodinámicas son únicas para cada sal, las que permiten obtener formas cristalinas de topiramato de sodio o de potasio no son aceptables para obtener formas cristalinas de sales de sodio o potasio de otros compuestos. Si cualquier técnico con habilidad ordinaria en la materia pudiera desarrollar formas cristalinas de cualquier compuestos de manera rutinaria, no sería necesario llevar proteínas al espacio exterior solo para obtener la forma cristalina de las mismas.

Con el fin de sustentar la dificultad que representa la obtención de sales cristalinas, particularmente de topiramato, el solicitante adjunta una declaración del inventor en el que se explica en mayor detalle porque lo que el examinador considera obvio, no lo es para el técnico con habilidad en la materia.

En resumen, me permito decir que gracias a los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con el requisito de altura inventiva respecto a la formulación expuesta en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
CC. 39.779.452 de Usaqué
TP 68228
Cód. 5376

5-201
201

Docket No. ORT-1639

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicants : Abdel-Magid, Ahmed
Serial No. : 10/188,924 Art Unit: 1623
Filed : July 3, 2002 Examiner: T. C. McIntosh III
For : NOVEL ANTICONVULSANT DERIVATIVE SALTS

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

DECLARATION UNDER 37 C.F.R. RULE 1.132

Dear Sir:

I, AHMED F. ABDEL-MAGID, hereby declare as follows:

(1) That, my professional experience is as follows:

EDUCATION:

1980	Temple University Philadelphia, PA	Ph.D.	Organic Chemistry
1973	Cairo University Cairo, Egypt	M.S.	Organic Chemistry
1969	Cairo University Cairo, Egypt	B.S.	Chemistry & Applied Chemistry

SECRETARIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 04-008248 - 00009-0000
Fecha 2008-11-14 15:40:36 Dep. 2020 NUL CRI ACIONE
LUGAR 11 PATENTILLY LUGAR 379 PASL NACIONAL II
ACT 444 RESPULSTARLOU FOLIOS 40

8 202
202

ORT-1639

EMPLOYMENT HISTORY:

1988- Present	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. Spring House, Pa/USA 1998-present Senior Research Fellow, DE, Chemical Development 1995-1997 Research Fellow 1991-1994 Principal Scientist 1988-1990 Senior Scientist
1986-1987	Wyeth Laboratories (Currently Wyeth Research) West Chester, Pa/USA 1986-1987 Senior Chemist \
1985-1987	Drexel University Philadelphia, Pa/USA 1985-1987 Teaching/Research Associate
1983 -1985	SmithKline Beckman Pharmaceuticals (Currently Glaxo SmithKline) Philadelphia, Pa/USA 1983-1985 Postdoctoral Scientist
1981-1982	University of South Caroline, Chemistry Department Columbia, South Carolina 1981-1982 Post-Doctoral Associate
1969-1976	Cairo University, Faculty of Science, Chemistry Department Cairo, Egypt 1969-1976 Instructor/Assistant Lecturer

ACADEMIC APPOINTMENTS:

1985 – Present:	Drexel University Richard C. Goodwin College of Evening and Professional Studies 2000-Present Adjunct Professor 1994-2000: Adjunct Associate Professor 1985-1994: Adjunct Assistant Professor
1969 – 1976:	Cairo University Faculty of Science - Chemistry Department 1973-1976 Assistant Lecturer 1969-1972 Instructor

7-103
203

ORT-1639

PROFESSIONAL AFFILIATIONS:

Member, American Chemical Society (ACS)
Member, Division of Organic Chemistry of the ACS
Member, Executive Committee of the Division of Organic Chemistry of the ACS
Member, Philadelphia Section of the ACS.
Executive Officer, The 39th National Organic Symposium
Member, International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)
Member and Past Officer, Philadelphia Organic Chemist's Club (POCC)
Organizer / Chair at 6 Organic Chemistry Symposia

PATENTS AND PUBLICATIONS:

Author or co-author of 35 publications (including manuscripts and book chapters) and 17 abstracts. Editor or author of 3 technical books. Inventor or co-inventor on 20 patents or applications.

(2) THAT, over the course of my career in the pharmaceutical industry, I have worked on numerous projects for the preparation of salts, including pharmaceutically acceptable salts, of pharmaceutical agents;

(3) THAT, based on my experience and knowledge in making salts of pharmaceutical agents, there is no way to predict whether a prepared salt will be crystalline;

(4) THAT, as part of my responsibilities at Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, L.L.C., I carried out or directed the completion of experiments to prepare pharmaceutically acceptable salts of topiramate with the following: primary amines (benzylamine, ethylenediamine and tromethamine), secondary amines (piperazine and benzathine) and tertiary amines (2-

8-20-76
204

ORT-1639

(dimethylamino)ethanol and triethanolamine), according to the general experimental procedure described in attached Exhibit A;

(5) THAT, the ^1H NMR spectra of the isolated products of the experiments described above were measured to determine if the corresponding topiramate salts were formed;

(6) THAT, a comparison of the ^1H NMR spectra of topiramate and the ^1H NMR spectra of the isolated products of the experiments described above, shown in attached Exhibit C, showed no shift in the topiramate peaks (as would be expected if a salt had been formed), indicating that the corresponding topiramate salts were NOT formed;

(7) THAT, rather, the ^1H NMR spectra of the isolated products of the experiments described above, indicated the presence of a mixture of topiramate and the corresponding amine;

(8) THAT, for the isolated products from the experiments with benzathine, piperazine, tromethamine, benzylamine, (2-(dimethylamino)ethanol) and triethanolamine, I carried out or directed the completion of experiments as described in attached Exhibit B, which utilized the difference in solubility of topiramate and the amine to confirm the presence of a mixture of starting reagents (i.e. topiramate and amine), rather than a salt; with ^1H NMR spectra of the components, where measured, attached in Exhibit C;

(9) THAT, based on the results of these experiments with representative amines, previous experiments preparing salts of sodium, potassium, lithium, magnesium and choline (as described in the present specification) and my professional experience making salts of pharmaceutical agents, I would expect that diethylamine, triethylamine, tributylamine, procaine, chlorprocaine, benethamine, ethanolamine, 2-amino-2-methyl-

9-205
205

ORT-1639

1,3-propanediol, tris(hydroxymethyl)aminomethane, 2-amino-2-pentylpropanol, arginine, histidine, lysine and N-methylglucamine would also NOT form salts with topiramate;

(10) THAT, all statements made herein of my own knowledge are true, and all statements made on information and belief are believed to be true, and I understand that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 10001 of Title 18 of the United States Code, and I understand that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patents issuing thereon.

Declarant's full name is AHMED F. ABDEL-MAGID

DATE: 2/25/2005


Ahmed F. Abdel-Magid

10-2006
206

ORT-1639

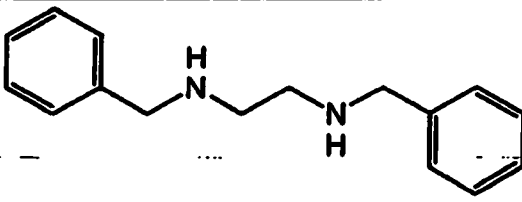
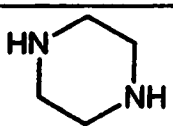
EXHIBIT A

General Procedure: Reacting Topiramate with Amine

Topiramate (1.0 g, 2.95 mmol) was mixed with the selected amine as listed in Table 1, below, (2.95 mmol) in methanol (5-7 mL) to form a clear solution (either at room temperature or with gentle heating). The solvent was then evaporated under reduced pressure to leave an oily residue.

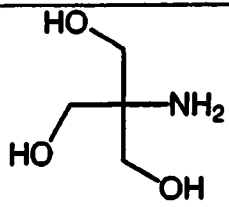
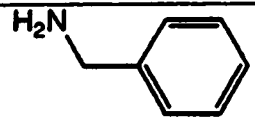
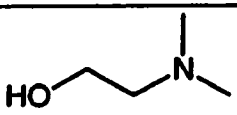
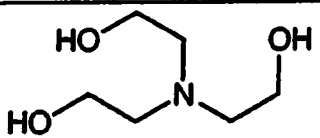
The residue was analyzed by ^1H NMR in DMSO-d_6 and the spectrum was compared to that of pure topiramate in DMSO-d_6 . The absence of a shift of the ^1H NMR proton peaks of either topiramate and / or the amine was an indication that there was no salt formation; rather, the oily residue was a mixture of starting reagents (topiramate and the corresponding amine).

Table 1 – Amines

<u>Example ID</u>	<u>Amine</u>	<u>Type</u>	<u>MW</u>
A	 Benzathine	Secondary	240.35
B	 Ethylenediamine	Primary	60.10
C	 Piperazine	Secondary	86.14

4-204
267

ORT-1639

D	 Tromethamine	Primary	121.14
E	 Benzylamine	Primary	107.07
F	 2-(Dimethylamino)ethanol	Tertiary	89.14
G	 Triethanolamine	Tertiary	149.19

12 208
208

ORT-1639

EXHIBIT B

Procedure and Results: Experiments Separating Components of Isolated Products from Example A (Benzathine), C (Piperazine), D (Tromethamine), E (Benzylamine), F (2-(Dimethylamino)ethanol) and G (Triethanolamine)

Example A

The oily residue from Example A was mixed with warm heptane and stirred, then allowed to stand at room temperature for 30 min. The resulting solid was collected by filtration and washed with heptane. The solid and the residue obtained after evaporation of heptane filtrate were analyzed by ^1H NMR in DMSO-d_6 . The solid was topiramate and the residue from heptane was benzathine.

Example C

The oily residue from Experiment C was mixed with D_2O and stirred, then filtered. The resulting solid was determined by ^1H NMR in DMSO-d_6 to be topiramate; by ^1H NMR in DMSO-d_6 , the filtrate was determined to contain mostly piperazine with some topiramate.

Example D

The oily residue from Experiment D was mixed with methanol and stirred, then filtered. The resulting solid was determined by ^1H NMR in DMSO-d_6 to be tromethamine; by ^1H NMR in DMSO-d_6 , the filtrate was determined to contain a mixture of tromethamine and topiramate.

Example E

The oily residue from Experiment E was mixed with heptane and stirred, then filtered. The resulting solid was determined by ^1H NMR in DMSO-d_6 to be topiramate; by ^1H NMR in DMSO-d_6 , the filtrate was determined to contain benzylamine.

13209
209

ORT-1639

Examples F and G

In the case of the tertiary amines (experiments F and G), allowing the oily residue to stand at room temperature resulted in a solid being crystallized. In each case, the solid was isolated and determined by ^1H NMR in DMSO-d_6 to be topiramate.

14700
210

ORT-1639

EXHIBIT C

¹HNMR in DMSO-d₆ Spectra Examples A-G

(Isolated Product & Products from Separation Examples, as Noted)

Experiment A: Benzathine

**Isolated Product:
Topiramate + Benzathine**

**Solid from Heptane Treatment:
Topiramate**

**Residue from Filtrate from
Heptane Treatment: Benzathine**

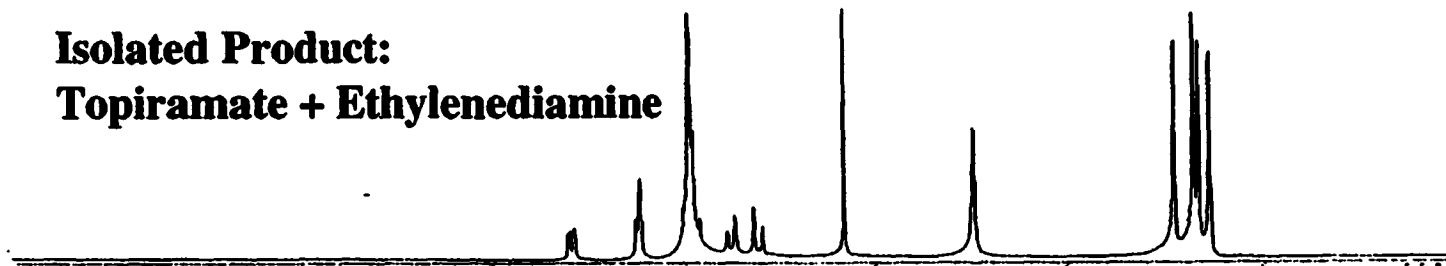
Benzathine

ORT-1639

15
211

Example B: Ethylenediamine

**Isolated Product:
Topiramate + Ethylenediamine**



Ethylenediamine



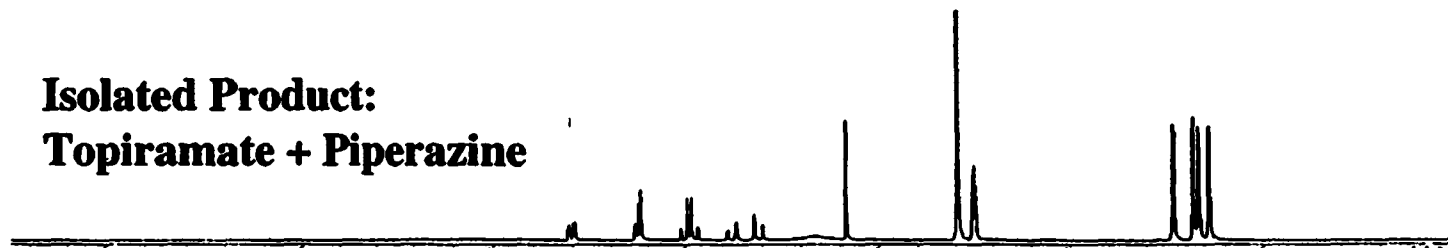
-12-

ORT-1639

1639
212

Example C: Piperazine

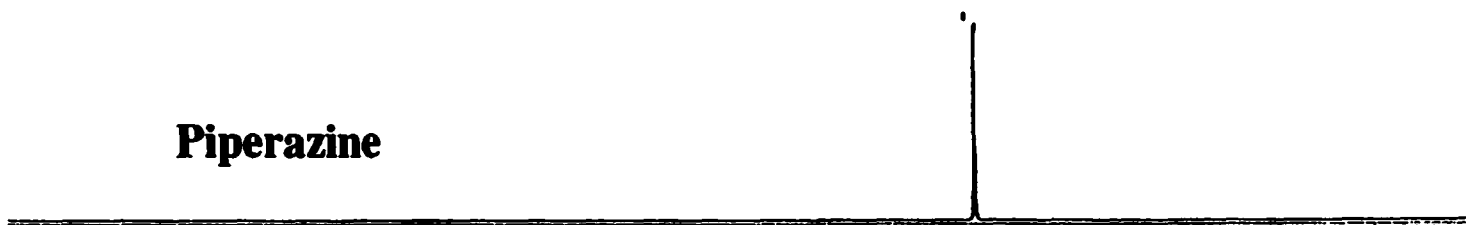
**Isolated Product:
Topiramate + Piperazine**



**Solid from D₂O Treatment:
Topiramate**



Piperazine



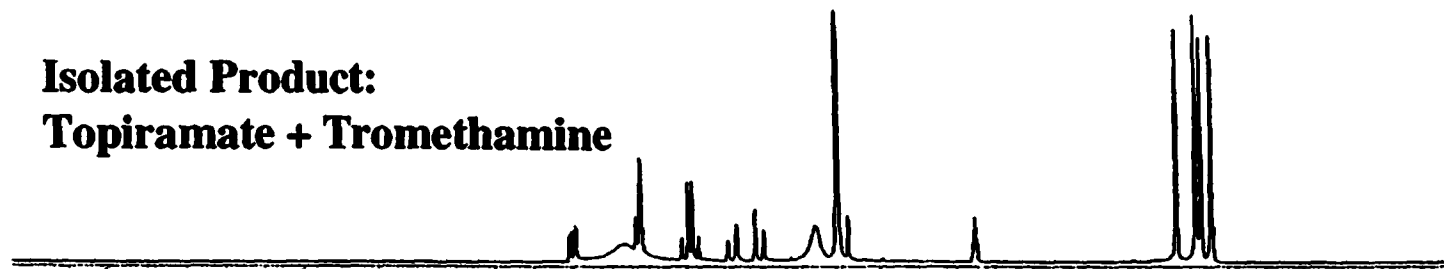
-13-

ORT-1639

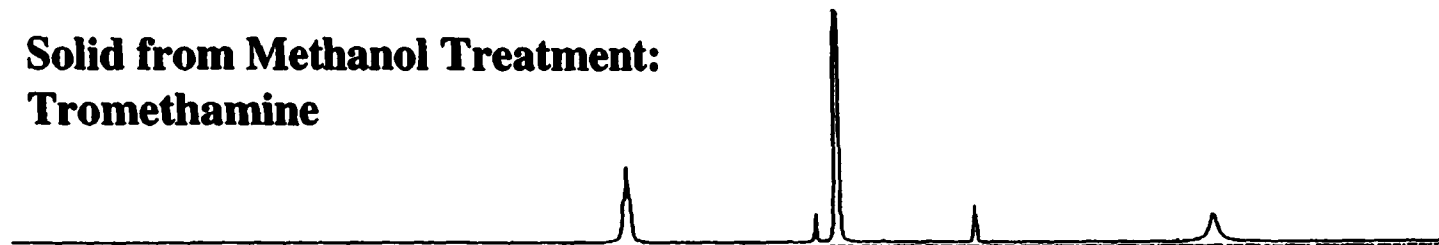
17-10-13
2/13

Example D: Tromethamine

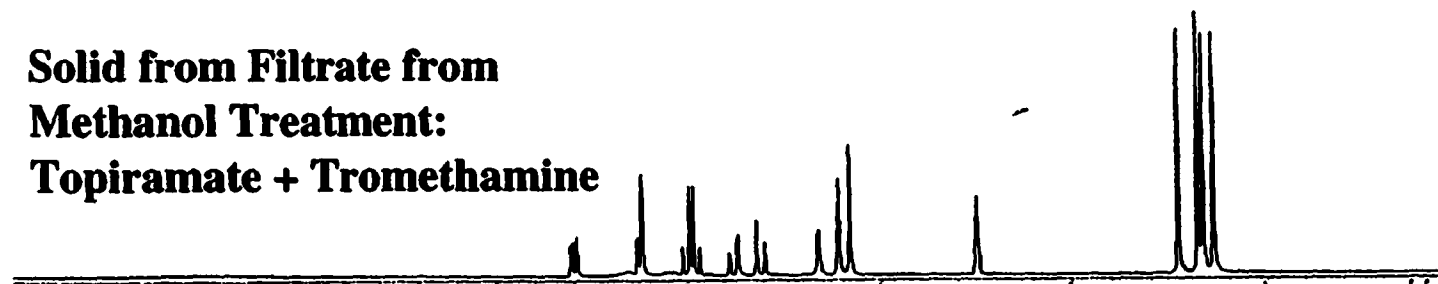
**Isolated Product:
Topiramate + Tromethamine**



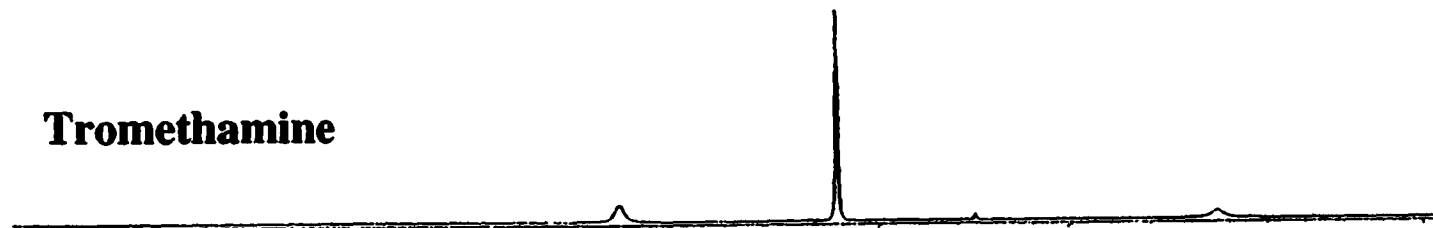
**Solid from Methanol Treatment:
Tromethamine**



**Solid from Filtrate from
Methanol Treatment:
Topiramate + Tromethamine**



Tromethamine

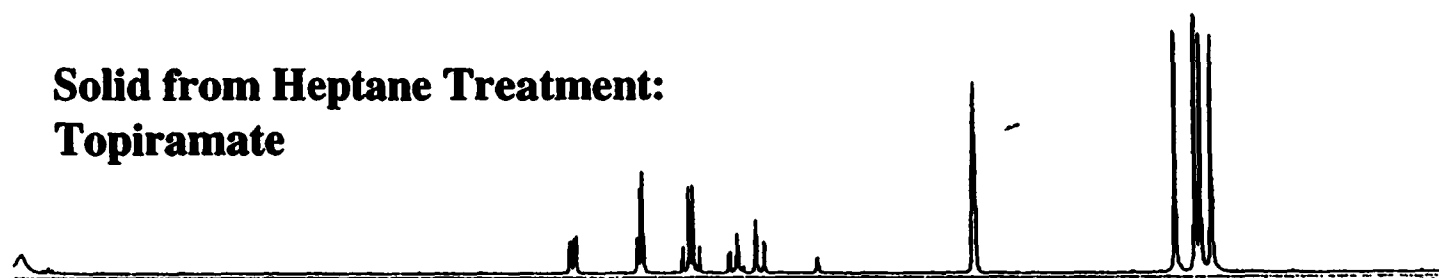


Example E: Benzylamine

Isolated Product:
Topiramate + Benzylamine



Solid from Heptane Treatment:
Topiramate



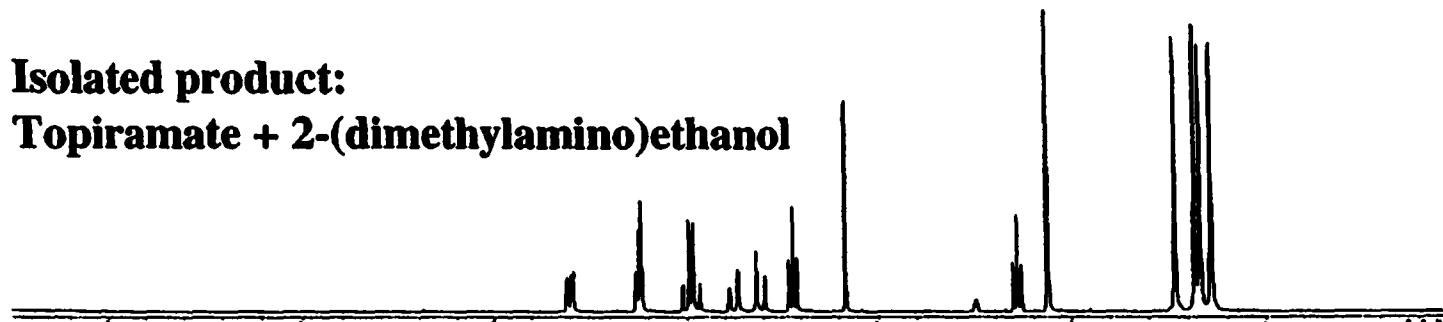
-15-

ORT-1639

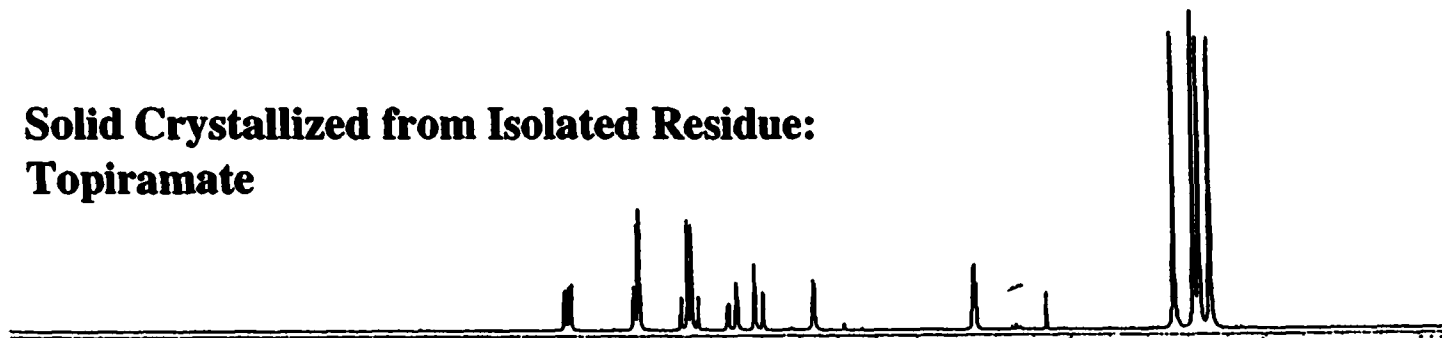
25
19-7-75

Example F: 2-(Dimethylamino)ethanol

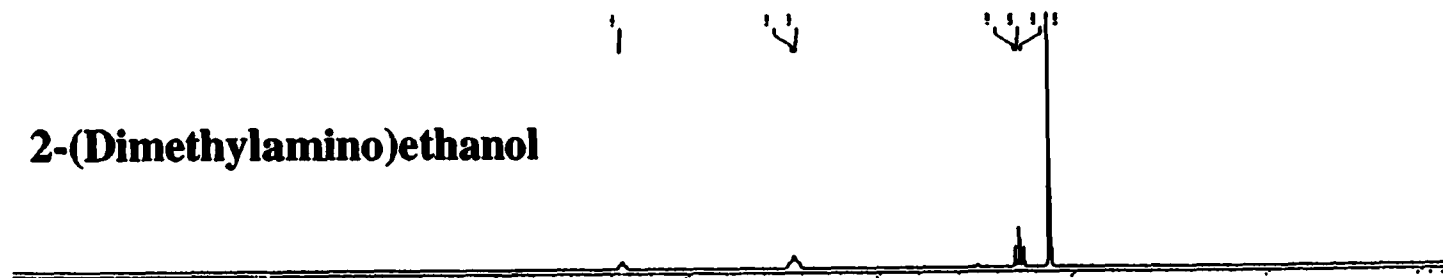
Isolated product:
Topiramate + 2-(dimethylamino)ethanol



Solid Crystallized from Isolated Residue:
Topiramate



2-(Dimethylamino)ethanol



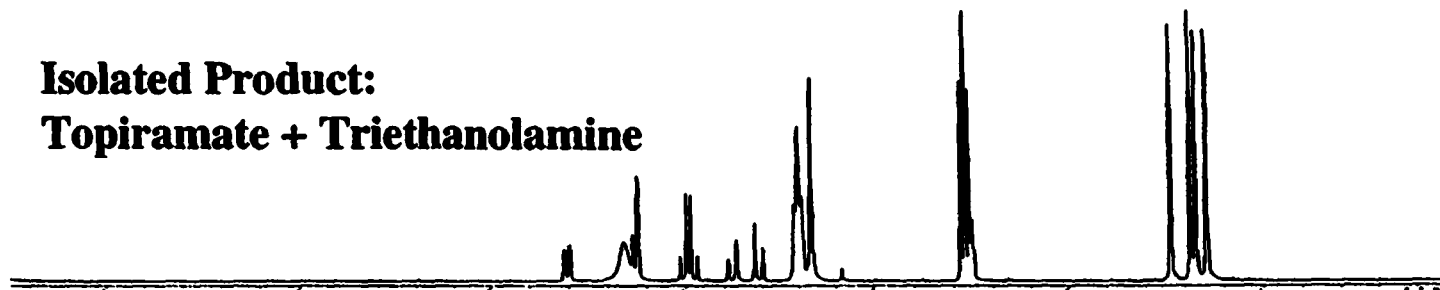
-16-

ORT-1639

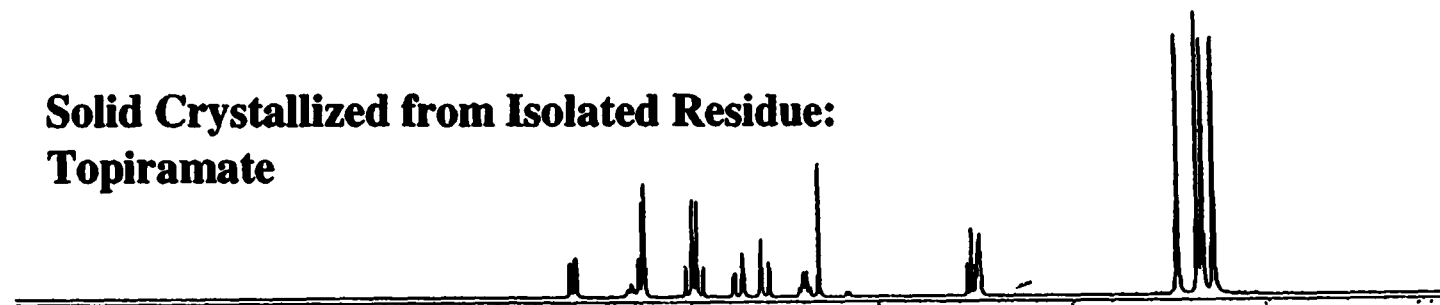
20/216

Example G: Triethanolamine

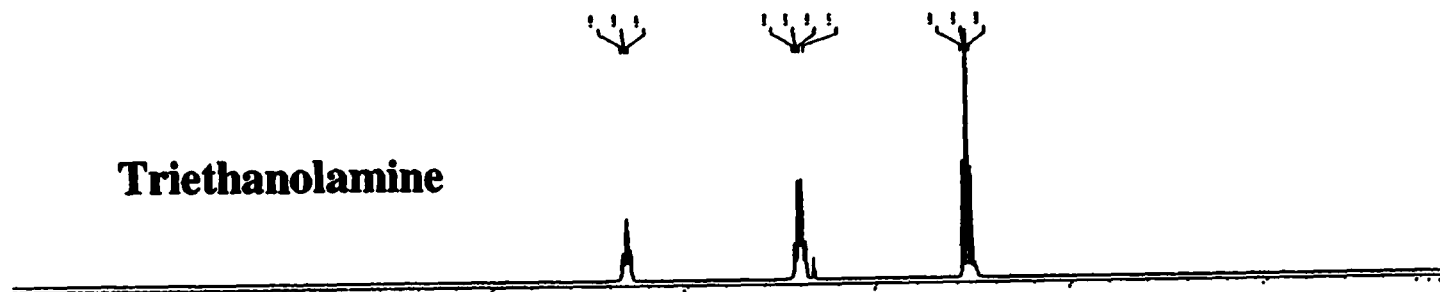
Isolated Product:
Topiramate + Triethanolamine



Solid Crystallized from Isolated Residue:
Topiramate



Triethanolamine



-17-

ORT-1639

2/2
2/2
2/2

22
218
218

ANEXO

TRADUCCIÓN INFORMAL
DECLARACIÓN DEL INVENTOR

EN LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS REGISTRADAS
DE LOS ESTADOS UNIDOS

Solicitantes: Abdel-Magid, Ahmed

Serial No. 10/188,924 Unidad del Arte: 1623

Radicado: Julio 3, 2002 Examinador: T.C. McIntosh III

Para: SALES DERIVADAS ANTICONVULSIONANTES NOVEDOSAS

Comisionado para Patentes

P.O Box 1450

Alejandro, VA 22313-1450

DECLARACION BAJO EL C.F.R. 37 REGLA 1.132

Apreciado Señor:

Yo, AHMED F. ABDEL-MAGID, por la presente declaro lo siguiente:

(1) QUE, mi experiencia profesional es la siguiente:

EDUCACIÓN:

1980 Universidad de Temple Ph. D. Química orgánica
Filadelfia, PA

1973 Universidad del Cairo M.S. Química Orgánica
Cairo, Egipto

1969 Universidad del Cairo B.S. Química & Química aplicada
Cairo, Egipto

34
270
270EXPERIENCIA LABORAL

1988- presente Johnson & Johnson Pharmaceutical Investigación y Desarrollo,
L.L.C.
Spring House, Pa/USA
1998-Presente Miembro senior de Investigación, DE, Desarrollo
químico
1995-1997 Miembro de investigación
1991-1994 Científico principal
1988-1990 Científico senior

1986-1987 Wyeth Laboratorios (Actualmente Investigación Wyeth)
West Chester, Pa/USA
1986-1987 Químico senior

1985-1987 Universidad de Drexel
Filadelfia, Pa/USA
1986-1987 Enseñanza/Asociada a la investigación

1983-1985 Smithklines Beckman Pharmaceuticals (Actualmente Glaxo
Smithkline)
Filadelfia, Pa/USA
1983-1985 Científico de post-doctorado

1981-1982 Universidad de Carolina del sur, Departamento de química,
Columbia, Carolina del sur
1981-1982 Asociado post-doctorado

1969-1976 Universidad del Cairo, Facultad de Ciencias, Departamento de

28
221

Química, Cairo, Egipto

1969-1976 Instructor/Catedrático asistente

NOMINACIONES ACADÉMICAS

1985-	Universidad de Drexel
Presente	Colegio de estudios vespertinos y profesionales Richard C. Goodwin
2000-presente	Profesor adjunto
1994-2000	Profesor asociado adjunto
1985-1994	Profesor asistente adjunto
1969-1976	Universidad del Cairo
	Faculta de Ciencia Departamento de química
1973-1976	Catedrático asistente
1969-1972	Instructor

ASOCIACIONES PROFESIONALES:

Miembro de la sociedad Química Americana (ACS)

Miembro de la división de química orgánica de la ACS

Miembro del comité ejecutivo de la división de química orgánica de la ACS

Miembro de la sección de Filadelfia de la ACS

Funcionario ejecutivo del 39º Simposio nacional de orgánica

Miembro de la Unión internacional de química pura y aplicada (IUPAC)

Miembro y funcionario anterior del club de químicos orgánicos de Filadelfia (POCC)

26
222

Organizador y presidente del 6° Simposio de Química orgánica

PATENTES Y PULICACIONES

Autor o coautor de 35 publicaciones (incluyendo manuscritos y capítulos de libro) y 17 resúmenes (abstracts). Editor o autor de tres libros técnicos. Inventor o co-inventor de 20 patentes o solicitudes.

(2) QUE, durante el curso de mi carrera en la industria farmacéutica, he trabajado en numerosos proyectos sobre la preparación de sales, incluyendo sales aceptables farmacéuticamente, de agentes farmacéuticos;

(3) QUE, basado en mi experiencia y conocimiento en hacer sales de agentes farmacéuticos, no hay manera de predecir si una sal será cristalina;

(4) QUE, como parte de mis responsabilidades en Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development. L.L.C., he llevado a cabo o dirigido la realización de experimentos para preparar sales farmacéuticamente aceptables de topiramato con lo siguiente: aminas primarias, (bencilamina, etilendiamina y trometamina), aminas secundarias (piperazina y benzatina) y aminas terciarias (2-(dimetilamino)etanol y trietanolamina, de acuerdo con los procedimientos experimentales descritos en la prueba instrumental A, adjunta;

(5) QUE, se midieron los espectros ^1H NMR de los productos aislados de los experimentos anteriores para determinar si se habían formado las sales de topiramato correspondientes;

27
28
223

(6) QUE, una comparación de los espectros $^1\text{HNMR}$ del topiramato y los espectros de los productos aislados de los experimentos descritos anteriormente, que se aprecia en la prueba instrumental C adjunta, no muestra ningún desplazamiento en los picos del topiramato (como se esperaría si se hubiera formado una sal), indicando que las correspondientes sales de topiramato **NO** se formaron;

(7) QUE, antes bien, los espectros $^1\text{HNMR}$ de los productos aislados de los experimentos descritos anteriormente, indicaron la presencia de una mezcla de topiramato y la amina correspondiente;

(8) QUE, para los productos aislados a partir de los experimentos con benztatina, piperazina, trometamina, bencilamina, (2-(dimetilamino)etanol y trietanolamina, yo llevé a cabo o dirigí la realización de los experimentos como se describe en la prueba instrumental B adjunta, la cual utiliza la diferencia en solubilidad del topiramato y la amina para confirmar la presencia de una mezcla de los reactivos iniciales (i.e. topiramato y amina) mas bien que una sal; con los espectros $^1\text{HNMR}$ de los componentes, donde se midieron, adjuntos en la prueba instrumental C;

(9) QUE, con base en los resultados de éstos experimentos con aminas representativas, experimentos previos para preparar sales de sodio, potasio, litio, magnesio y colina (como se describe en la presente especificación) y mi experiencia profesional en la preparación de sales de agentes farmacéuticos, Yo esperaría que la dietilamima, trietilamina, tributilamina, procaina, cloroprocaina,

28
224

benetamina, etanolamia, 2-amino-2-meti-1,3-propanodiol, tris(hidroximetil)aminometano, arginina, histidina, lisina, y N-metilglucamina **TAMPOCO** formaran sales con el topiramato;

(10) QUE, todas las declaraciones hechas aquí sobre mi propio conocimiento, son verdad, y todas las declaraciones hechas sobre la información y creencias, se cree son verdaderas, y entiendo que éstas declaraciones se hacen con el conocimiento que las declaraciones falsas intencionadas y las similares hechas son punibles con multas o con prisión, o ambos, bajo la Sección 10001 del Título 18 del Código de los estados Unidos, y yo entiendo que tales declaraciones intencionadamente falsas pueden comprometer la validez de la solicitud o de cualquier patente publicada sobre ellas.

El nombre completo del declarante es AHMED F. ABDEL-MAGID

FECHA: 2/25/2005

Ahmed F. Andel-Magid

29/10/25

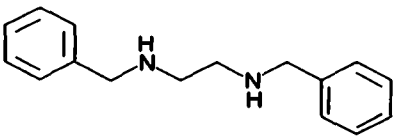
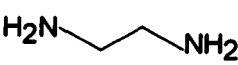
PRUEBA INSTRUMENTAL A

Procedimiento general: Hacer reaccionar el topiramato con una amina

Se mezcló topiramato (1.0 g, 2.95 mmol) con la amina seleccionada según se lista en la tabla 1, más abajo, (2.95 mmol) en metanol 5-7 mL) hasta formar una solución clara (bien sea a temperatura ambiente o con un calentamiento suave. Luego se evaporó el solvente presión reducida hasta dejar solamente un residuo aceitoso.

El residuo se analizó por ¹HNMR en DMSO-d₆ y el espectro se comparó con el del topiramato puro en DMSI-d₆. La ausencia de un desplazamiento de los picos de los protones ¹HNMR de bien sea el topiramato y/o la amina es una indicación de que no hubo formación de la sal; es decir que, el residuo aceitoso era una mezcla de los reactivos iniciales (topiramato y la amina correspondiente)

Tabla 1- Aminas

<u>Ejemplo ID</u>	<u>Amina</u>	<u>Tipo</u>	<u>Peso Molecular</u>
A	 Benzatina	Secundaria	240.35
B			

30
208
226

	Etilendiamina	Primaria	60.10
C	<chem>N1CCNCC1</chem> Piperazina	Secundaria	86.14
D	<chem>NC(CO)CO</chem> Trometamina	Primaria	
E	<chem>NCC1=CC=CC=C1</chem> Bencilamina	Primaria	
F	<chem>CN(C)CCO</chem> 2-(dimetilamino) etanol	Terciaria	
G	<chem>OC1CCN(CCO)CC1</chem> Trietanolamina	Terciaria	

PRUEBA INSTRUMENTAL B

**Procedimiento y Resultados; Experimentos de separación de
componentes de los productos aislados a partir del ejemplo A**

(Benzatina), C(Piperazina), D(Trometamina), E(Bencilamina), F(2-Dimetilamino)etanol) y G (Trietanolamia),

Ejemplo A

El residuo aceitoso del Ejemplo A se mezcló con heptano caliente y se agitó, luego se dejó a temperatura ambiente por 30 minutos. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con heptano. El sólido y el residuo obtenidos después de la evaporación del heptano se filtró y se analizó por $^1\text{HNMR}$. El sólido era topiramato y el residuo a partir de heptano era benzetina.

Ejemplo C

El residuo aceitoso del Experimento C se mezcló con D_2O y se agitó, luego se filtró. Se determinó por $^1\text{HNMR}$ en DMSO-d_6 que el sólido resultante era topiramato; por $^1\text{HNMR}$ en DMSO-d_6 se determinó que el filtrado contenía principalmente piperazina con algo de topiramato.

Ejemplo D

El residuo aceitoso del Experimento D se mezcló con metanol y se agitó, luego se filtró. Se determinó por $^1\text{HNMR}$ en DMSO-d_6 que el sólido resultante era topiramato; por $^1\text{HNMR}$ en DMSO-d_6 se determinó que el filtrado contenía una mezcla de trometamina y topiramato.

Ejemplo E

El residuo aceitoso del Experimento E se mezcló con heptano y se agitó, luego se filtró. Se determinó por $^1\text{HNMR}$ en DMSO-d_6 que el sólido

resultante era topiramato; por $^1\text{HNMR}$ en DMSO-d_6 se determinó que el filtrado contenía bencilamina.

Ejemplos F y G

En el caso de las aminas terciarias (Experimentos F y G), al permitir que el residuo aceitoso se mantuviera a temperatura ambiente se obtuvo un sólido u se cristalizó. Encada caso el sólido se aisló y se determinó por $^1\text{HNMR}$ que era topiramato.

33
229

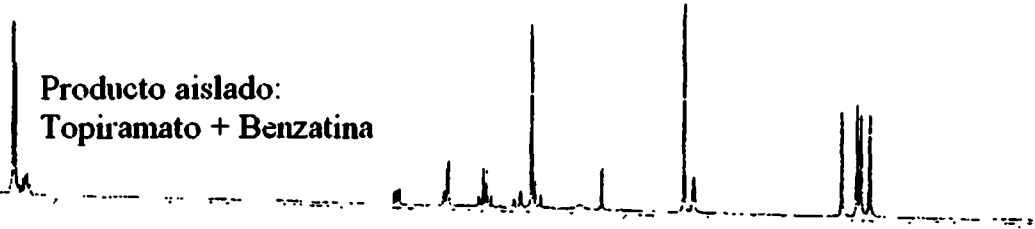
PRUEBA INSTRUMENTAL C

Espectros ^1H NMR en DMSO_d Ejemplos A-G

**(Producto aislado & Productos a partir de los ejemplos de separación,
como se señaló)**

Experimento A: Benzatina

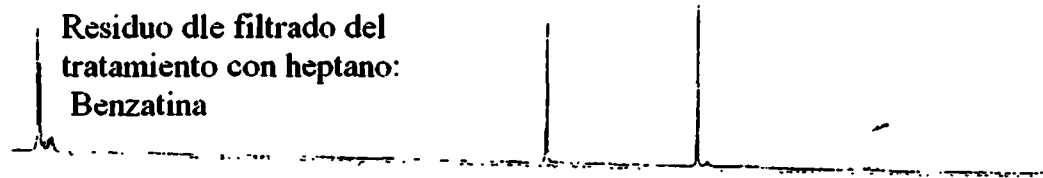
Producto aislado:
Topiramato + Benzatina



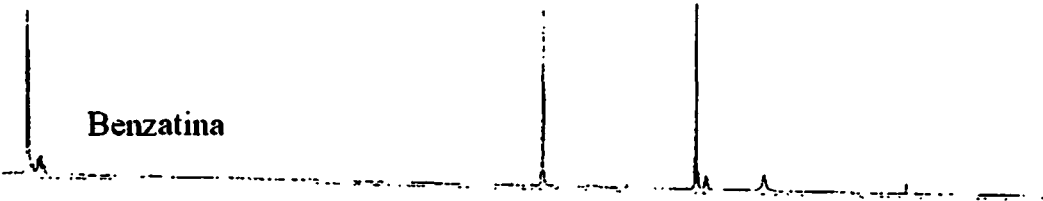
Sólido del tratamiento con
heptano:
Topiramato



Residuo de filtrado del
tratamiento con heptano:
Benzatina

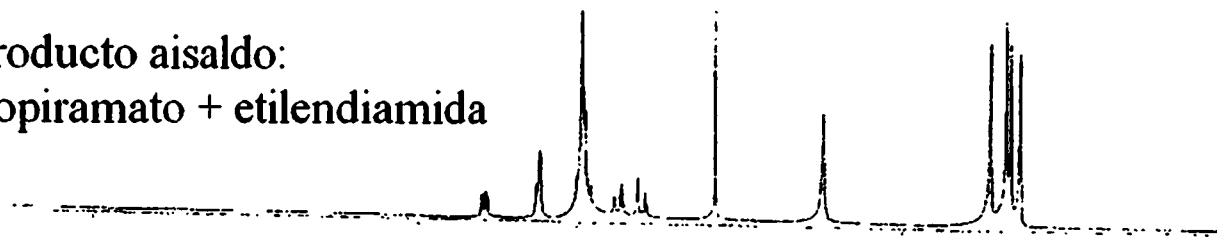


Benzatina

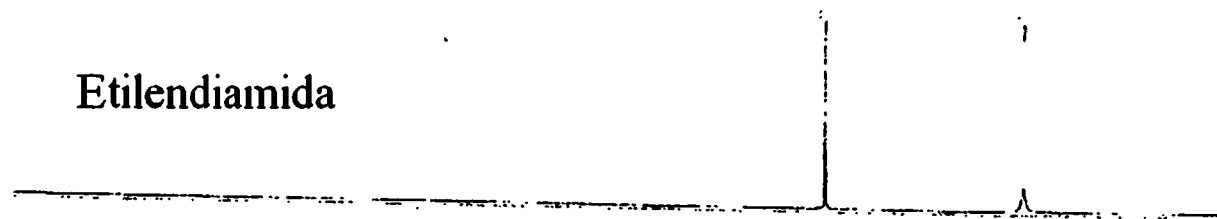


Ejemplo B: Etilendiamina

Producto aislado:
Topiramato + etilendiamida

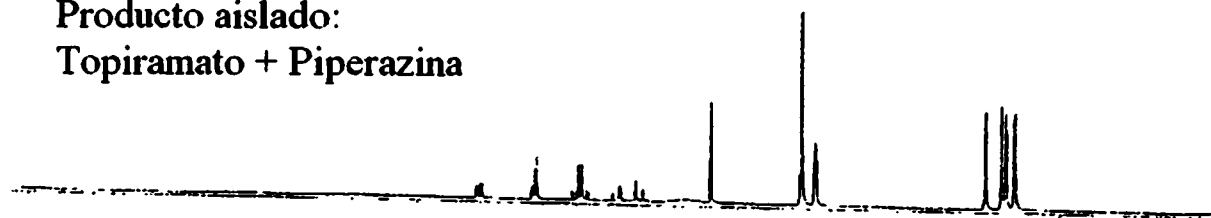


Etilendiamida

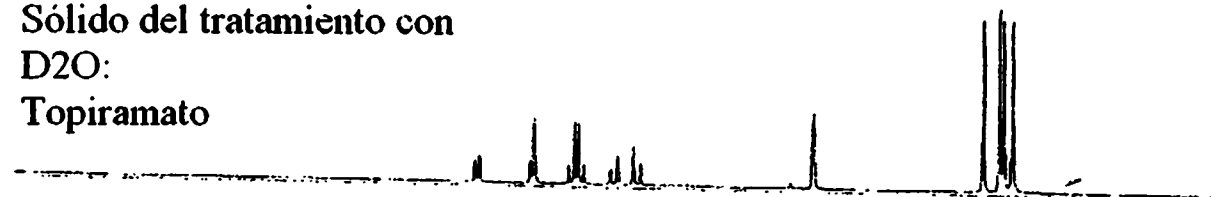


Ejemplo C: Piperazina

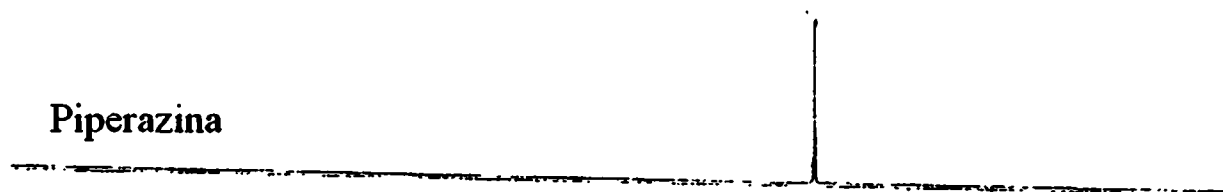
Producto aislado:
Topiramato + Piperazina



Sólido del tratamiento con
D2O:
Topiramato



Piperazina



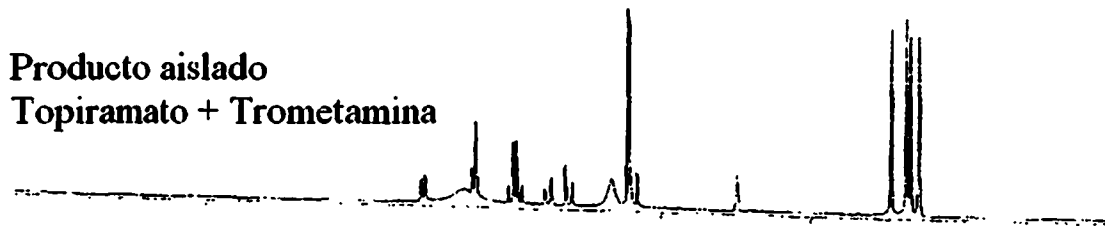
ORT-1639

Sumario No. ORT-1639
26.00 p

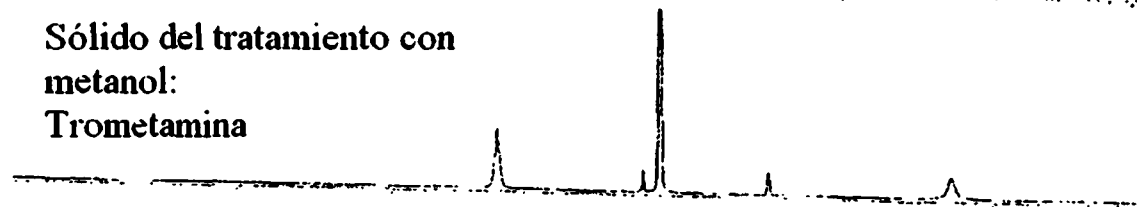
36-24
232

Ejemplo D: Trometamina

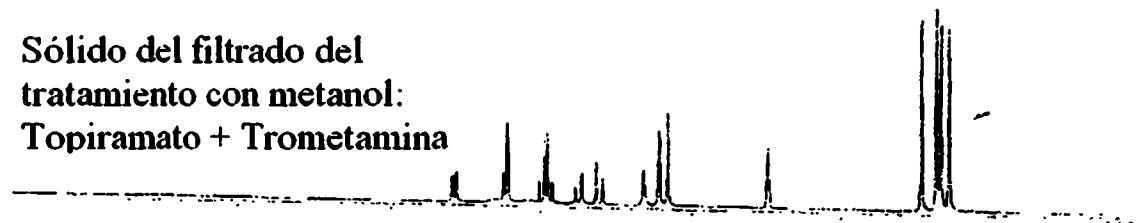
Producto aislado
Topiramato + Trometamina



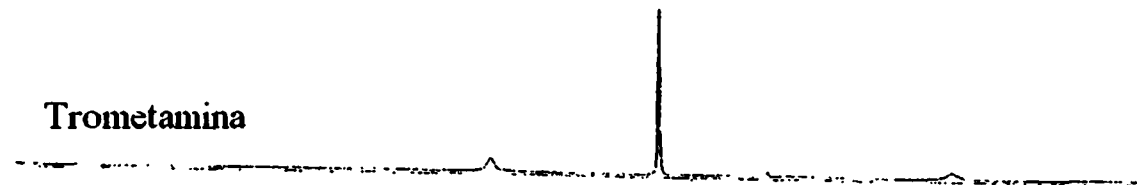
Sólido del tratamiento con
metanol:
Trometamina



Sólido del filtrado del
tratamiento con metanol:
Topiramato + Trometamina

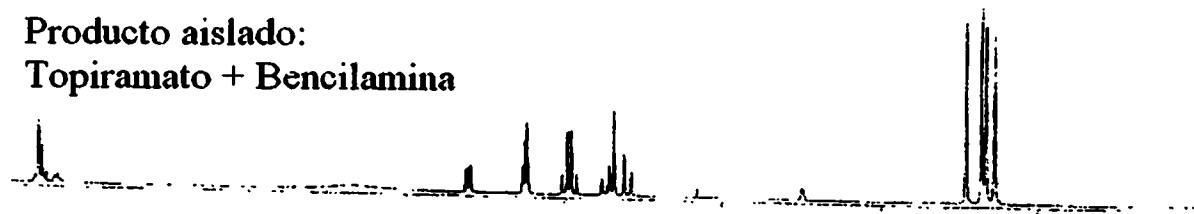


Trometamina

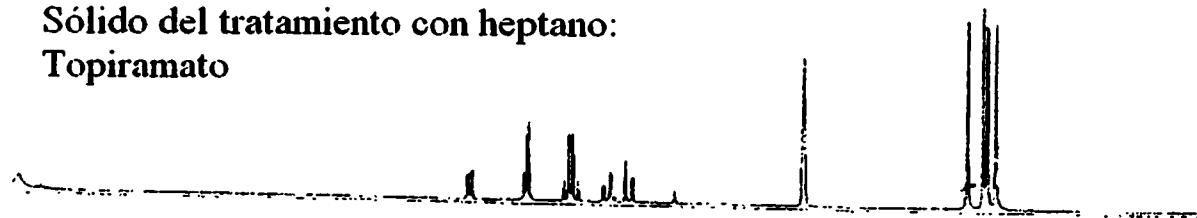


Ejemplo E: Bancilamina

Producto aislado:
Topiramato + Bancilamina

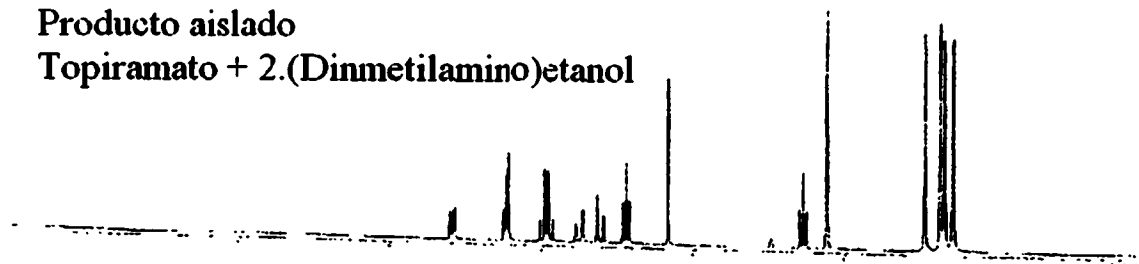


Sólido del tratamiento con heptano:
Topiramato

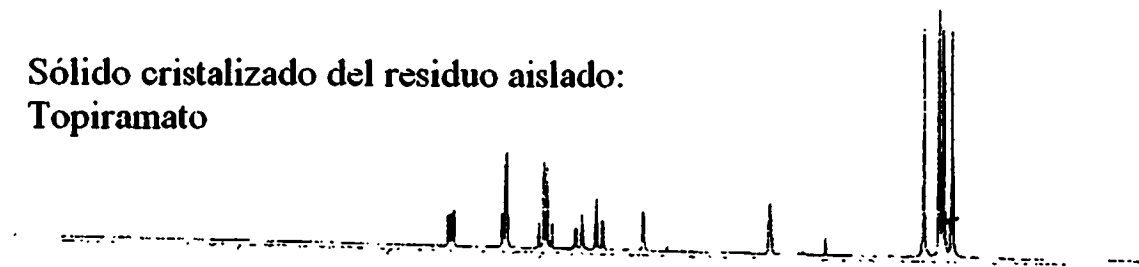


Ejemplo F: 2-(Dimetilamino)etanol

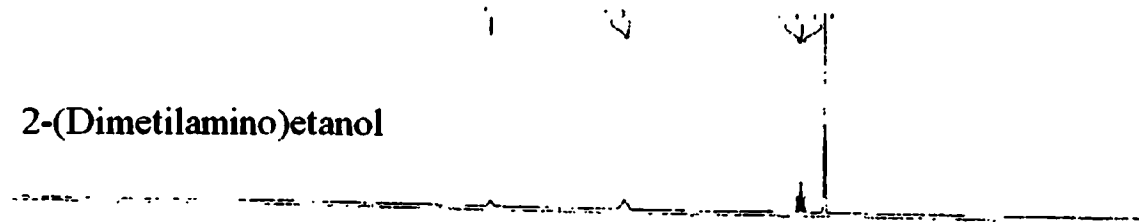
Producto aislado
Topiramato + 2-(Dimetilamino)etanol



Sólido cristalizado del residuo aislado:
Topiramato

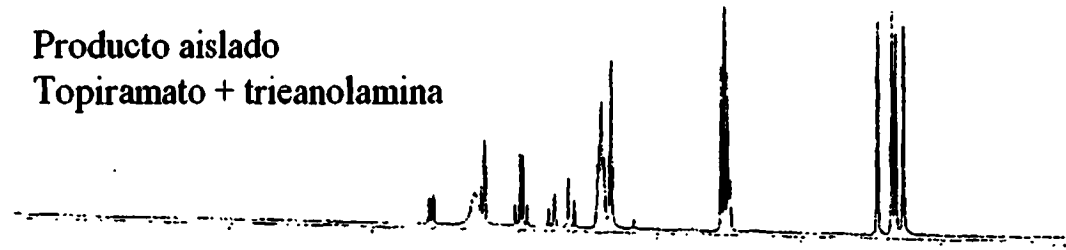


2-(Dimetilamino)etanol

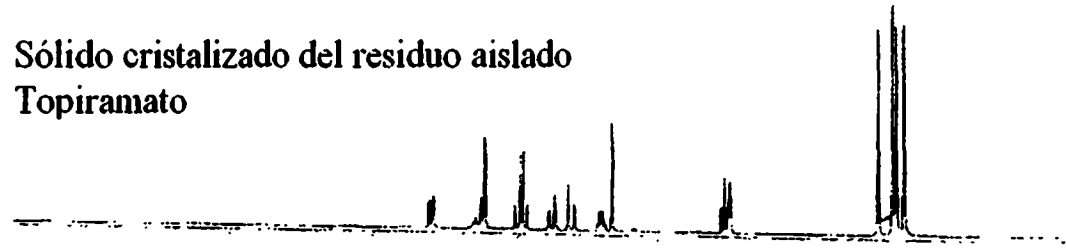


Ejemplo G: Trietanolamina

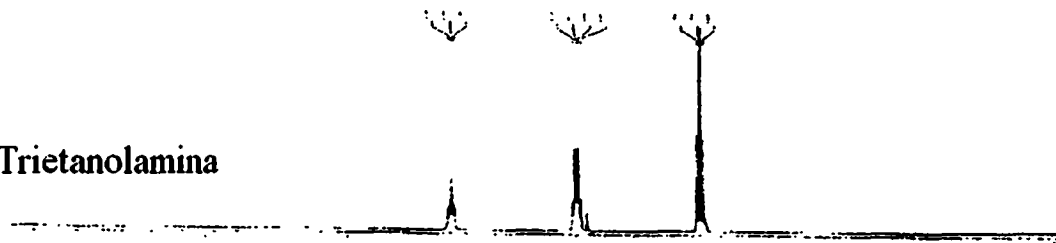
Producto aislado
Topiramato + trietanolamina



Sólido cristalizado del residuo aislado
Topiramato



Trietanolamina



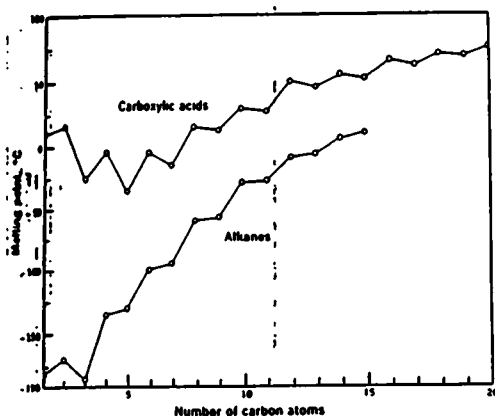
257
239

Fig. 2-6. The melting points of alkanes and carboxylic acids as a function of carbon chain length. (Modified from C. R. Noller, *Chemistry of Organic Compounds*, 2nd Ed., Saunders, Philadelphia, 1957, pp. 40, 149).

The melting points of normal carboxylic acids also show this alternation, as seen in Figure 2-6. This can be explained as follows. Fatty acids crystallize in molecular chains, one segment of which is shown in Figure 2-7. The even carbon acids are arranged in the crystal as seen in the more symmetric structure I, whereas the odd numbered acids are arranged according to structure II. The carboxyl groups are joined at two points in the even carbon compound; hence, the crystal lattice is more stable and the melting point is higher.

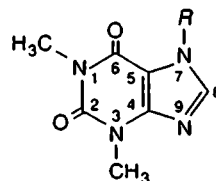
The melting points and solubilities of the xanthines of pharmaceutical interest, determined by Guttman and Higuchi,⁹ further exemplify the relationship between melting point and molecular structure. Solubilities, like melting points, are strongly influenced by intermolecular forces, as will be discussed later in Chapter 10. It will be observed by reference to Table 2-6 that methylation of theophylline to form caffeine, and lengthening of the side chain from methyl (caffeine) to propyl in the 7 position results in a decrease of the melting points and an increase in solubilities. These effects presumably are due to a progressive weakening of intermolecular forces.

Polymorphism. Some elemental substances, such as carbon and sulfur, may exist in more than one crystal-

TABLE 2-6. Melting Points and Solubilities of Some Xanthines*

Compound	Melting Point (°C uncorrected)	Solubility in Water at 30° C (mole/liter × 10 ²)
Theophylline (R = H)	270-274	4.5
Caffeine (R = CH ₃)	238	13.3
7-Ethyltheophylline (R = CH ₂ CH ₃)	156-157	17.6
7-Propyltheophylline (R = CH ₂ CH ₂ CH ₃)	99-100	104.0

*From D. Guttman and T. Higuchi, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.* 46, 4, 1957.



Basic structure

line form and are said to be *polymorphic*. Polymorphs generally have different melting points, x-ray diffraction patterns, and solubilities, even though they are chemically identical.

Nearly all long-chain organic compounds exhibit polymorphism. In fatty acids, this results from different types of attachment between the carboxyl groups of adjacent molecules, which in turn modify the angle of tilt of the chains in the crystal. The triglyceride, tristearin, proceeds from the low-melting metastable alpha (α) form through the beta prime (β') form and finally to the stable beta (β) form, having a high melting point. The transition cannot occur in the opposite direction.

Theobroma oil or cacao butter is a polymorphous natural fat. Since it consists mainly of a single glyceride, it melts to a large degree over a narrow temperature range (34°-36° C). Theobroma oil is capable of existing in four polymorphic forms, the unstable gamma form melting at 18°, the alpha form melting at 22°, the beta prime form melting at 28°, and the stable beta form melting at 34.5° C. Riegelman¹⁰ has pointed out the relationship between polymorphism and the preparation of cacao butter suppositories. If theobroma oil is heated to the point at which it is completely liquefied (about 35° C), the nuclei of the stable beta crystals are destroyed and the mass does not crystallize until it is supercooled to about 15° C. The crystals that form are the metastable gamma, alpha, and beta-prime forms, and the suppositories melt at 23° to 24° C or at ordinary room temperature. The proper method of preparation involves melting cacao butter at the lowest possible temperature, about 33° C. The mass is sufficiently fluid to pour, yet the crystal nuclei of the stable beta form are not lost. When the mass is chilled in the mold, a

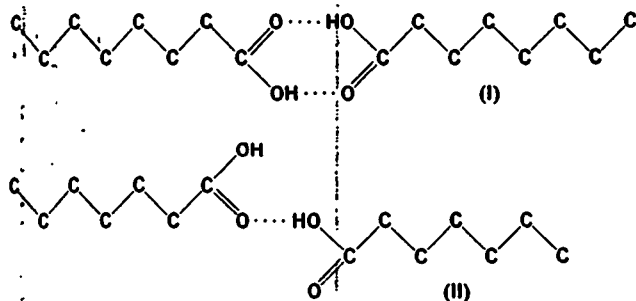


Fig. 2-7. Configuration of fatty acid molecules in the crystalline state (Modified from A. E. Bailey, *Melting and Solidification of Fats*, Interscience Publishers, New York, 1950, p. 120.)

stable suppository, consisting of beta crystals and melting at 34.5° C, is produced.

Polymorphism has achieved significance in recent years owing to the fact that different polymorphs exhibit different solubilities. In the case of slightly soluble drugs, this may affect the rate of dissolution. As a result, one polymorph may be more active therapeutically than another polymorph of the same drug. Aguiar et al.¹¹ have shown the polymorphic state of chloramphenicol palmitate to have a significant influence on the biologic availability of the drug. Khalil et al.¹² reported that form II of sulfameter, an antibacterial agent, was more active orally in humans than form III, although marketed pharmaceutical preparations were found to contain mainly form III.

Polymorphism can also be a factor in suspension technology. Cortisone acetate has been found to exist in at least five different forms, four of which were found to be unstable in the presence of water and which change to a stable form.¹³ Since this transformation is usually accompanied by appreciable caking of the crystals, these should all be in the form of the stable polymorph before the suspension is prepared. Heating, grinding under water, and suspension in water are all factors that affect the interconversion of the different cortisone acetate forms.¹⁴

It is difficult to determine the crystal structure and molecular conformations of different polymorphs of a single drug, and the reports of such work are not common. Azibi et al.¹⁵ studied two polymorphs of spiperone, a potent antipsychotic agent used mainly in the treatment of schizophrenia. The chemical structure of spiperone is shown in Figure 2-8a, and the molecular conformations* of the two polymorphs, I and II, are shown in Figure 2-8b. The difference between the two polymorphs is in the positioning of the atoms in the side chains, as seen in Figure 2-8b, together with the manner in which each molecule binds to neighboring spiperone molecules in the crystal. The results of the investigation showed that the crystal of polymorph II is made up of dimers (molecules in pairs), whereas polymorph crystal I is constructed of nondimerized molecules of spiperone. In a later study, Azibi et al.¹⁶ examined the polymorphism of a number of drugs to ascertain what properties cause a compound to exist in more than one crystalline form. Differences in intermolecular van der Waals forces and hydrogen bonds were found to produce different crystal structures in antipsychotic compounds such as haloperidol (Fig. 2-9) and bromperidol. Variability in hydrogen bonding also contributes to polymorphism in the sulfonamides.¹⁷

Goldberg and Becker¹⁸ studied the crystalline forms of tamoxifen citrate, an antiestrogenic and antineoplas-

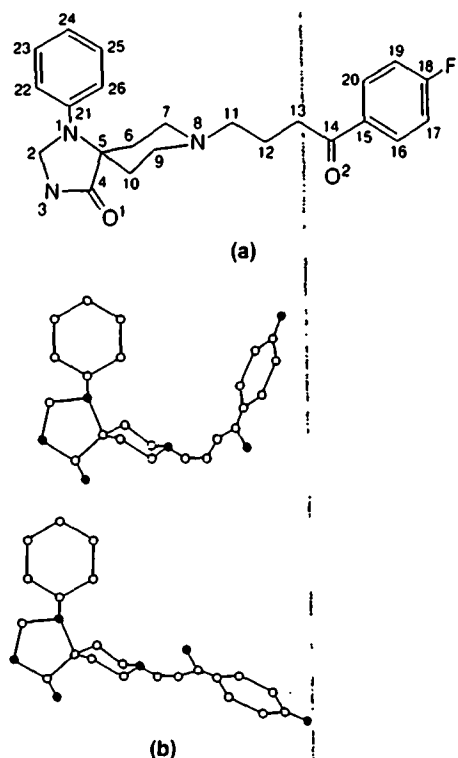


Fig. 2-8. (a) Structure and numbering of spiperone. (b) Molecular conformation of two polymorphs I and II of spiperone. (M. Azibi, et al., J. Pharm. Sci., 72:232, 1983. Reproduced with permission.)

tic drug used in the treatment of breast cancer and postmenopausal symptoms. The structural formula of tamoxifen is shown in Figure 2-10. Of the two forms found, the stable polymorph, referred to as *form B*, is held in its molecular conformation in the solid state by hydrogen bonding. One carboxyl group of the citric acid moiety donates its proton to the nitrogen atom on an adjacent tamoxifen molecule to bring about the hydrogen bonding and to stabilize the molecular crystal of form B. The other polymorph, known as *form A*, is a metastable polymorph of tamoxifen citrate, its molecular structure being less organized than that of the stable B form. An ethanolic suspension of polymorph A spontaneously rearranges into polymorph B.

Lowes et al.¹⁹ made physical, chemical, and x-ray studies of carbamazepine. Carbamazepine is used in the treatment of epilepsy and trigeminal neuralgia (severe pain in the face, lips, and tongue). The β polymorph of the drug can be crystallized from solvents of high dielectric constant, such as the aliphatic alcohols. The α polymorph is crystallized from solvents of low dielectric constant, such as carbon tetrachloride and cyclo-

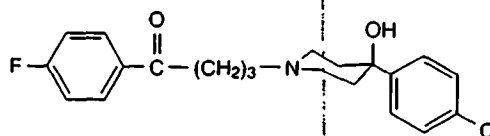


Fig. 2-9. Haloperidol.

*The arrangement of the atoms in a particular stereoisomer gives the *configuration* of a molecule. On the other hand, *conformation* refers to the different arrangements of atoms resulting from rotations about single bonds.

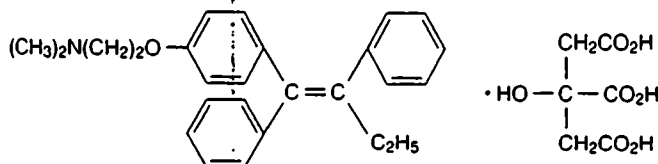


Fig. 2-10. Tamoxifen citrate.

hexane. A rather thorough study of the two polymorphic forms of carbamazepine was made using infrared spectroscopy (p. 89), thermogravimetric analysis (p. 49), hot-stage microscopy, dissolution rate (p. 330-332), and x-ray powder diffraction (p. 30). The hydrogen-bonded structure of the α polymorph of carbamazepine is shown in Figure 2-11a, together with its molecular formula (Fig. 2-11b).

Estrogens are essential hormones for the development of female sex characteristics. When the potent synthetic estrogen ethynylestradiol is crystallized from the solvents acetonitrile, methanol, and chloroform saturated with water, four different crystalline solvates are formed. Ethynylestradiol has been reported to exist in several polymorphic forms. However, Ishida et al.²⁰ have now shown from thermal analysis, infrared spectroscopy, and x-ray studies that these forms are crystals containing solvent molecules and thus should be classified as *solvates* rather than as polymorphs. Solvates are sometimes called *pseudopolymorphs*.²¹

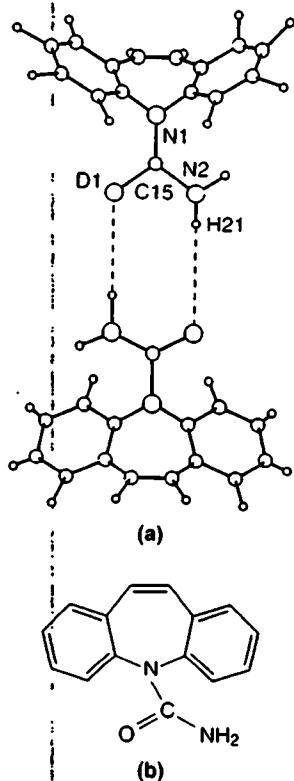


Fig. 2-11. (a) Two molecules of the polymorph, α -carbamazepine, joined together by hydrogen bonds. (M. M. J. Lowes, et al., J. Pharm. Sci., 76:744, 1987. Reproduced with permission.) (b) Carbamazepine.

Other related estradiol compounds may exist in true polymeric forms.

Behme et al.²² reviewed the principles of polymorphism with emphasis on the changes that the polymorphic forms may undergo. When the change from one form to another is reversible, it is said to be *enantiotropic*. When the transition takes place in one direction only—for example, from a metastable to a stable form—the change is said to be *monotropic*. Enantiotropism and monotropism are important properties of polymorphs, as described by Behme et al.²²

The transition temperature in polymorphism is important because it helps to characterize the system and determine the more stable form at low temperatures. At their transition temperatures, polymorphs have the same free energy, identical solubilities in a particular solvent, and identical vapor pressures. Accordingly, plots of logarithmic solubility of two polymorphic forms against $1/T$ provide the transition temperature at the intersection of the extrapolated curves. Often the plots are nonlinear and cannot be extrapolated with accuracy. For dilute solutions, in which Henry's law (p. 152) applies, the logarithm of the solubility ratios of two polymorphs can be plotted against $1/T$, and the intersection at a ratio equal to unity gives the transition temperature.²³ This temperature can also be obtained from the phase diagram of pressure versus temperature and by using differential scanning calorimetry.²⁴ An example of the solubility method is given as Problem 2-20.

Biles,²⁵ as well as Halebian and McCrone,²⁶ have discussed in some detail the significance of polymorphism and solvation in pharmaceutical practice.

Amorphous Solids. Amorphous solids may be considered as supercooled liquids in which the molecules are arranged in a random manner somewhat as in the liquid state. Substances such as glass, pitch, and many synthetic plastics are amorphous solids. They differ from crystalline solids in that they tend to flow when subjected to sufficient pressure over a period of time, and they do not have definite melting points. In Chapter 17, it will be learned that the rheologist classifies as a solid any substance that must be subjected to a definite shearing force before it fractures or begins to flow. This force, below which the body shows elastic properties, is known as the *yield value*.

Amorphous substances, as well as cubic crystals, are usually *isotropic*, that is, they exhibit similar properties in all directions. Crystals other than cubic are *anisotropic*, showing different characteristics (electric conductance, refractive index, rate of solubility) in various directions along the crystal.

It is not always possible to determine by casual observation whether a substance is crystalline or amorphous. Beeswax and paraffin, although they appear to be amorphous, assume crystalline arrangements when heated and then allowed to cool slowly. Petrolatum, as already mentioned, contains both crys-

DA
240.270

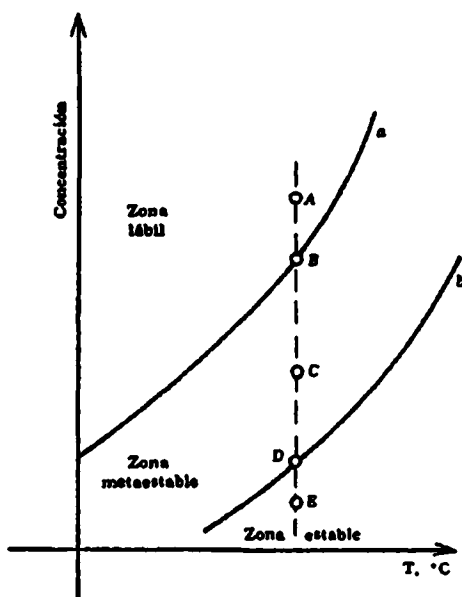


FIG. 30.4. Curva de sobresaturación Diagrama temperatura/concentración. a, límite de sobresaturación; b, límite de saturación.

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

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

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

B. Nucleación—Formación de Centros de Cristalización

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

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

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

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

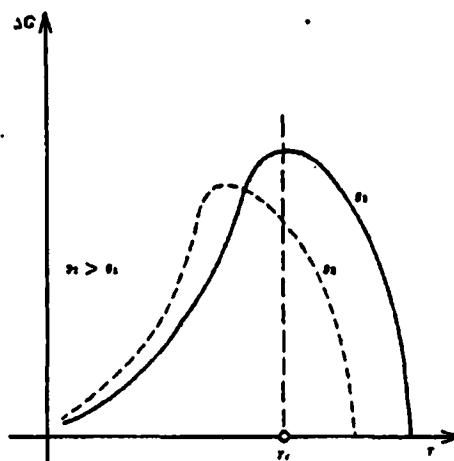


FIG. 30.5. Energía libre de nucleación.

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

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

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

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

$$W = \frac{1}{5} \Sigma(\sigma \cdot A) \quad [1]$$

siendo:

σ = energía superficial

A = superficie de una cara del cristal

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

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

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

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

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

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

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

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

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

siendo:

P_r = presión de vapor en superficies convexas de radio r

P_s = presión de vapor en superficies planas

σ = tensión superficial

ρ_v, ρ_L = densidades del vapor y del líquido

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

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

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

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

$$\begin{aligned} \Delta W &= \frac{16}{3} \cdot \frac{\pi \cdot \sigma^3 \cdot V_m^2}{n \cdot R \cdot T \ln S} \\ &= \frac{4}{3} \cdot \frac{\sigma \cdot \sigma^2 \cdot V_m}{n \cdot R \cdot T \ln S} D_0 \end{aligned}$$

siendo:

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

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

$$\frac{dN}{dt} = \nu \cdot (e)^{-\frac{G}{kT}} = \nu \cdot (e)^{-\frac{16 \cdot \pi \cdot \sigma^3 \cdot V_m^2 \cdot N_s}{3n^2 \cdot (R \cdot T)^3 (\ln S)^3}} \quad (5)$$

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

siendo:

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

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

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

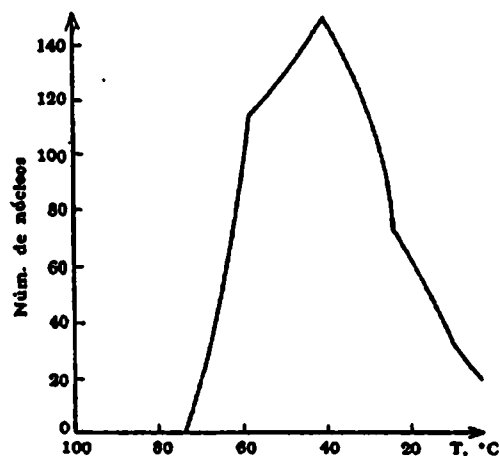


Fig. 30.6. Variación del proceso de nucleación con la temperatura (75).

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

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

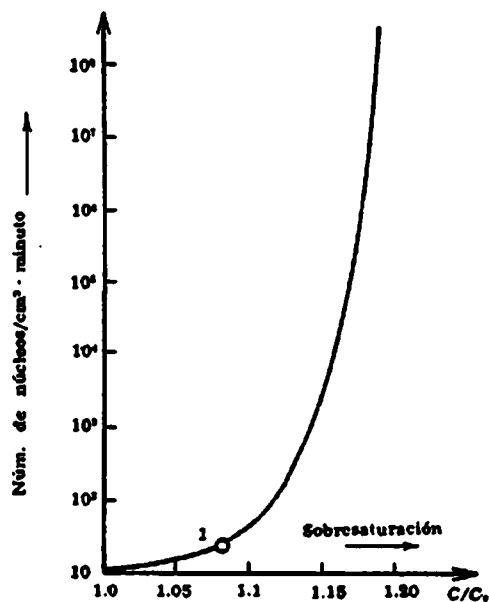


Fig. 30.7. Variación del proceso de nucleación con el grado de sobresaturación.

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

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

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

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

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

C. Crecimiento de los Cristales

El crecimiento de los cristales en el seno de una solución es un proceso de transferencia de materia (difusión), seguido por una reacción sobre la superficie del cristal. Efectivamente, las moléculas o iones, luego de difundir a través del líquido adherido al cristal, alcanzan la cara de éste y allí deben ser aceptadas a través de valencias o fuerzas residuales del reticulado cristalino, incorporándose al mismo.

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

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

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

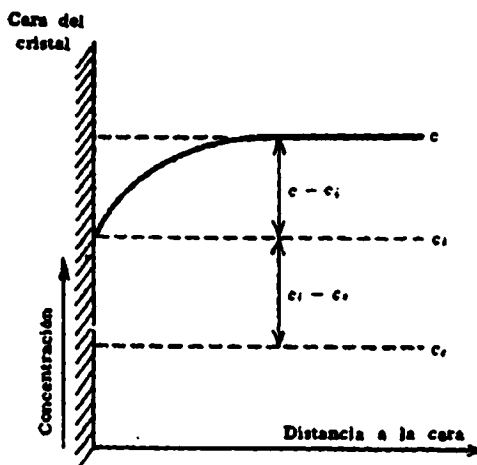


FIG. 30.8. Concentraciones cerca del cristal. c , concentración en el seno de la solución sobresaturada; c_i , concentración en la interfase; c_s , concentración de la solución saturada.

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

Las fórmulas propuestas son del tipo:

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

siendo:

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

A = área de superficie cristalina,

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

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

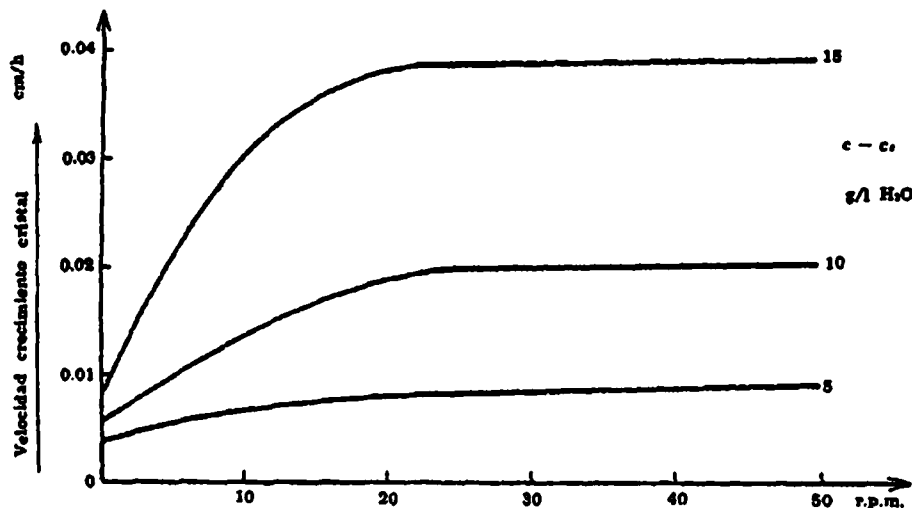


FIG. 30.9. Velocidad de crecimiento de los cristales en función de la velocidad del agitador.

K = constante para el proceso en superficie. Varía para las distintas caras
 c = concentración en el seno de la solución,
 c_0 = concentración de saturación
 n = exponente, igual o mayor que uno.

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

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

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

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

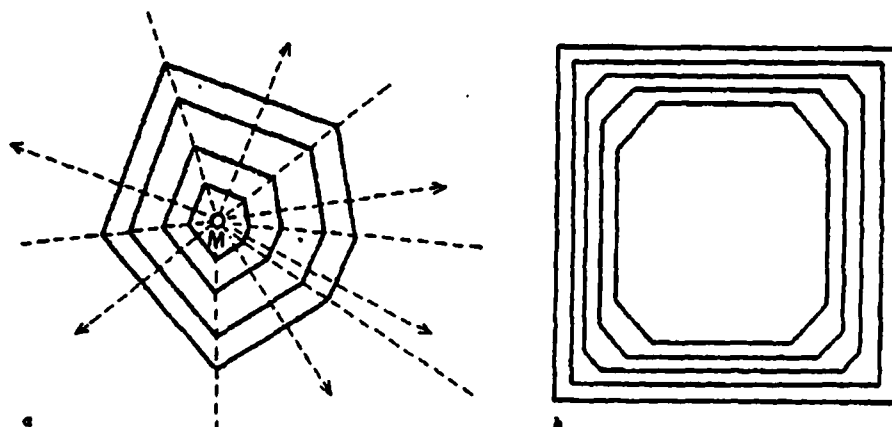


FIG. 30.10. a, crecimiento de las caras de un cristal invariante; b, velocidad de traslación de las caras de un cristal hipotético.

Al no modificarse la forma del cristal, por crecimiento o disolución, las caras de mayor tamaño deberán crecer más lentamente que las pequeñas. Dicho crecimiento, Fig. 30.10a, se mide según líneas perpendiculares a las caras partiendo de un supuesto punto M, origen del cristal (núcleo original) por la llamada velocidad de traslación de la cara. Lo anterior equivale a decir que las caras del cristal se desplazan al crecer, en forma paralela. En la Fig. 30.10b se han marcado las posiciones de las caras de un cristal a tiempos distintos de crecimiento. Podemos ver que, en el crecimiento del cristal, sólo aquellas caras que tienen la velocidad de traslación más baja, persistirán, en tanto las de mayor velocidad tenderán a desaparecer.

a. Forma Exterior o Hábito de un Cristal

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

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

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

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

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

b. Mecanismo del Crecimiento

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

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

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

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

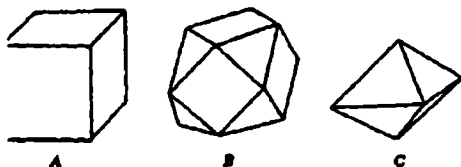


Fig. 30.11. Hábito cristalino en el sistema cúbico. A, caras cúbicas creciendo lentamente (NaCl); B, caras cúbicas y octaédricas creciendo a velocidades iguales (KCl); C, caras octaédricas creciendo más rápidamente (alumbre de cromo: $\text{K}_2\text{SO}_4 \cdot \text{Cr}(\text{SO}_4)_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$).

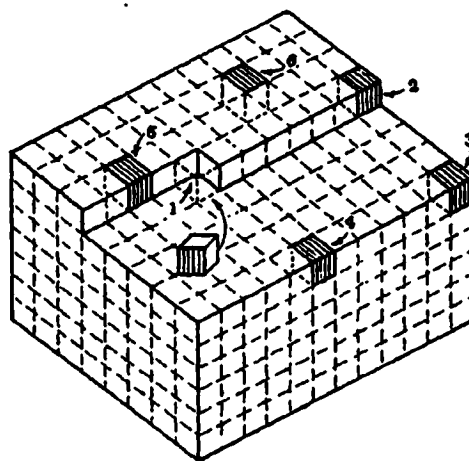


Fig. 30.12. Ganancias de energía al fijarse un ion en un cristal de cloruro de sodio. Posición 1, 0.8738; posición 2, 0.494; posición 3, 0.249; posición 4, 0.180; posición 5, 0.080; posición 6, 0.066.

entonces comienza a formarse una nueva sobre la posición 2.

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

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

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

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

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

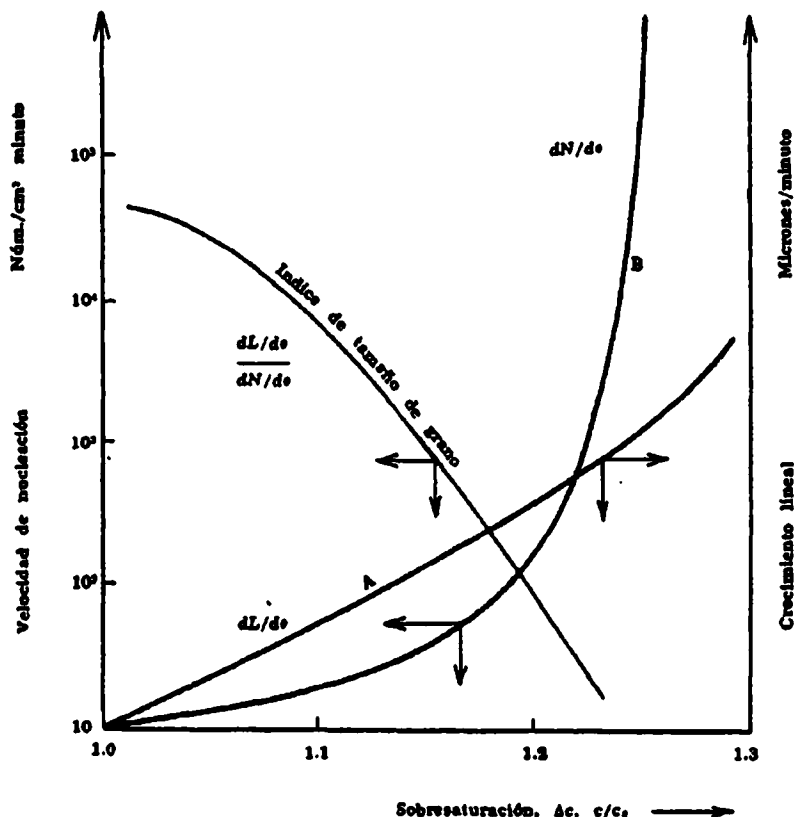


FIG. 30.13. Formación y crecimiento de cristales. Las curvas muestran el comportamiento hipotético del sistema (31). (Reproducido con autorización de American Institute of Chemical Engineers).

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

c. Formación y Crecimiento Simultáneos de Cristales

En la práctica se dan simultáneamente los procesos de nucleación y crecimiento de cristales. Por ello son de difícil aplicación los esquemas cuantitativos que hemos visto para ambos mecanismos por separado (42, 48, 47, 49, 50).

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

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

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

(reacción de primer orden)

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

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

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

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

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

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

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

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

30.4. PUREZA DEL PRODUCTO

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

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

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

248

concentración cero en sal, ubicamos el punto V. El punto correspondiente a la alimentación también se conoce (F).

A 15 mm de Hg, la temperatura de ebullición del agua es de 17.5°C, que sumada al valor de ascenso ebulloscópico nos da como temperatura en la cámara del cristizador 22.5°C. De tablas de vapor encontramos que a esa temperatura y a una presión de 15 mm Hg, la entalpía del vapor es de

$$608 \text{ cal/kg}$$

Las coordenadas del punto V, son entonces

$$H = 608 \text{ cal/kg} \quad x = 0$$

La entalpía de la alimentación, según surge del diagrama entálpico, con una concentración de 0.3 y una temperatura de 70°C es 0.

Las coordenadas del punto F (Fig. 30.42), son

$$H = 0 \text{ cal/kg} \quad x = 0.30$$

Trazamos la línea VF y buscamos su cruce con la isoterma de 22.5°C en la zona correspondiente al equilibrio entre el heptahidrato cristalizado y la solución remanente. Ese punto tiene por coordenadas los valores

$$H = -43.9 \text{ cal/kg} \quad x = 0.33$$

Las coordenadas correspondientes a la masa de cristales finales y a la solución saturada remanente son:

$$\begin{aligned} \text{heptahidrato} \quad H &= 85.5 \text{ cal/kg} \\ x &= 0.488 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{solución} \quad H &= 25 \text{ cal/kg} \\ x &= 0.275 \end{aligned}$$

La masa de suspensión puede obtenerse a través del siguiente cálculo:

$$\begin{aligned} 30\,000 \times 0.3 &= M \times 0.33 \\ M &= 27\,272 \text{ kg/h} \end{aligned}$$

La masa de vapor formado será

$$30\,000 - 27\,272 = 2\,728 \text{ kg/h}$$

Las masas de cristales y solución final resultan de

$$\begin{aligned} 27\,272 \times 0.33 &= C \times 0.488 + S \times 0.275 \\ 27\,272 &= C + S \end{aligned}$$

resolviendo, nos queda

$$S = 19\,204 \text{ kg/h}$$

$$C = 8\,068 \text{ kg/h}$$

A los mismos resultados hubiéramos llegado por lectura de segmentos y aplicación de la regla de la palanca

$$\frac{S}{C} = \frac{13}{31} \frac{S}{S+C} = \frac{13}{44} = 0.29545$$

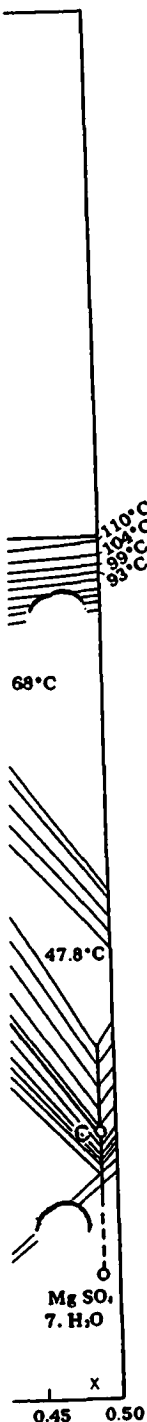
$$S = 27\,272 \times 0.29545 = 8\,057 \text{ kg/h}$$

$$C = 19\,215 \text{ kg/h}$$

30.9. POLIMORFISMO

En la época en que Häuü, Hessel y otros establecieron las leyes que cimentaron la Cristalografía, se pensó que toda combinación química cristaliza de una sola manera. Ya entonces se conocía la contradicción que representaban las dos formas del carbonato de calcio (calcita y aragonita). A poco, Mitscherlich demostró, sin lugar a dudas, que el fosfato monosódico monohidratado podía cristalizar en dos formas diferentes, dando introducción así al concepto de Polimorfia. En la actualidad son numerosos los ejemplos conocidos de sustancias químicas, tanto inorgánicas como orgánicas, que presentan polimorfismo, o sea, sustancias que son capaces de presentarse al estado sólido bajo distintas formas cristalinas o amorfas.

El fundamento íntimo de esta propiedad surge de la estructura reticular, con distintos tipos de redes posibles para una misma serie de relaciones en los radios atómicos de los elementos constituyentes. Esas diversas estructuras, igualmente presumibles en las proximidades del punto de transformación, van a llevar a cristales de comportamiento también diverso. Serán distintos sus puntos de fusión, solubilidades, densidades, durezas, propiedades ópticas y eléctricas, presiones de vapor, etc., y como resultado directo de esa diversidad, mostrarán en sus aplicaciones farmacéuticas consecuencias farmacológicas diferentes. Se verán así afectadas propiedades tan importantes como la absorción de los medicamentos por el organismo, estrechamente ligada a la velocidad de disolución lo mismo que los niveles en sangre y la velocidad de eliminación urinaria; la velocidad de hidrólisis en razón de su distinta reactividad química y biológica; e incluso, la estabili-



dad de las preparaciones galénicas o cosméticas tan importantes desde el punto de vista de su aceptación comercial. Si por otra parte se tiene presente la exhaustiva investigación de Kuhnert-Brandstätter (108), que muestra la siguiente frecuencia de polimorfismo entre los productos estudiados: Esteroides (de punto de fusión inferior a 210°C), 67% del total estudiado,

Sulfamidas, 40% del total estudiado,

Barbitúricos, 63% del total estudiado,

es fácil apreciar la importancia que tiene la polimorfia y la necesidad de ahondar en sus causas para llegar a dominar las técnicas que permitan la formulación y preparación correctas y seguras tanto en Farmacia como en Cosmética.

A. Transformaciones Enantiotrópicas y Monotrópicas

Los compuestos que presentan polimorfia pueden existir en muchas formas cristalinas o amorfas y es así que se han reconocido cinco formas cristalinas para la progesterona, dos cristalinas y una amorfa para el palmitato de cloranfenicol, dos para la aspirina, una forma cristalina y una amorfa para la novobiocina, lo mismo que para el complejo insulina-zinc, y la literatura registra casos de diez, once y más polimorfos de una misma sustancia (109, 111, 112, 113, 114, 115, 116).

Tales polimorfos, desde el punto de vista de sus transformaciones recíprocas pueden clasificarse en dos categorías:

1o.) Si el cristal de una especie, por cambio de temperatura o de presión pasa al de otra especie y esa transformación se invierte al restablecer las condiciones iniciales, se dice que la transformación es "enantiotrópica o reversible".

Cristal I $\rightleftharpoons$ Cristal II

2o.) Si al pasar un cierto valor de temperatura o antes también, pero a calentamiento prolongado, la especie I se transforma en la II y todos los intentos de provocar el proceso inverso fallan, a cualquier temperatura y presión, decimos que la transformación es monotrópica. La especie I se dice metaestable y la especie II, estable. Tal vez el ejemplo más conocido de una transformación de este tipo sea: diamante $\rightarrow$ grafito, o sea Cristal I $\rightarrow$ Cristal II.

Para una misma sustancia, ciertas transformaciones son del tipo reversible y otras monotrópicas. Por otra parte, se conocen casos de transformaciones que clasificadas en un principio como monotrópicas, sometidas a rigurosa investigación mostraron ser enantiotrópicas (106, 107).

Por lo anterior y considerando que para muchos sistemas las temperaturas de transición no son determinables fácilmente, se aconseja manejar con cuidado las denominaciones de enantiotropía y monotropía.

B. Diagrama de Fases

La distinción señalada en el párrafo anterior, se comprende mejor con referencia al diagrama de fases y a fin de facilitar tal entendimiento veremos brevemente dichos diagramas para el caso de dos polimorfos (Fig. 30.43 y 30.44). Con las denominaciones I-v y II-v designamos a las líneas de sublimación o de presión de vapor de los dos polimorfos. Para cada temperatura, aquel cristal que presente la menor presión de vapor será la forma presente, en razón de su mayor estabilidad. Se ha señalado con trazos punteados las porciones de ambas curvas sin existencia real (salvo fenómenos de sobreenfriamiento o sobrecalentamiento). Hay una sola curva de equilibrio líquido-vapor (l, v), (puntos de ebullición), ya que ambos polimorfos al fundir y destruir la estructura

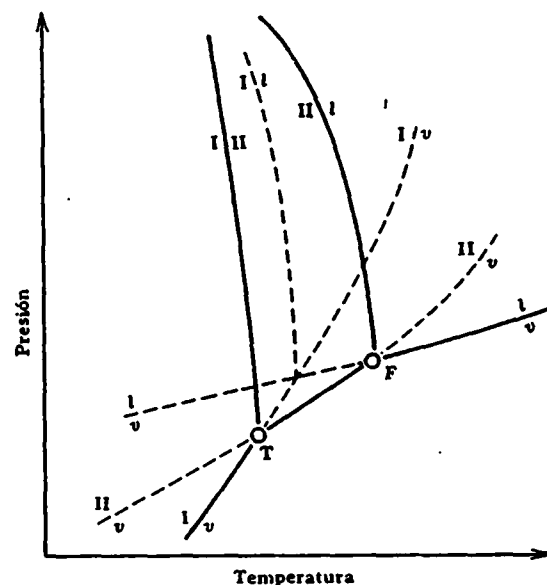


FIG. 30.43. Sistemas enantiotrópicos.

cia, ciertas trans-reversible y otras parte, se conocen que clasificadas onotrópicas, some- n mostraron ser

derando que para eraturas de transi- es fácilmente, se idado las denomi- / monotropía.

en el párrafo an- r con referencia al in de facilitar tal brevemente dichos de dos polimorfos i las denominacio- s a las líneas de le vapor de los dos emperatura, aquel n presión de va- e, en razón de su señalado con trazos de ambas curvas fenómenos de so- dentamiento). Hay ibrio líquido-vapor ón), ya que ambos struir la estructura

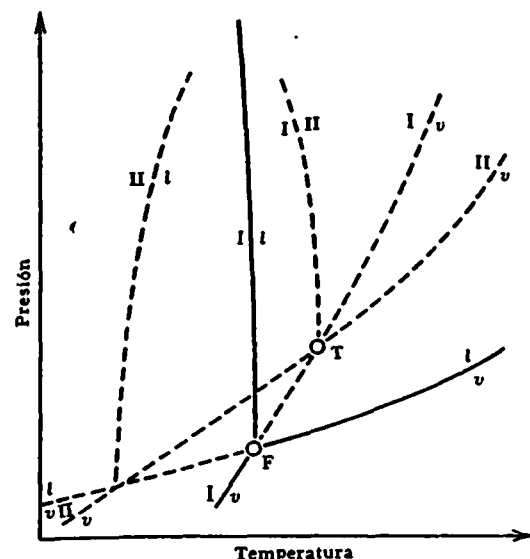
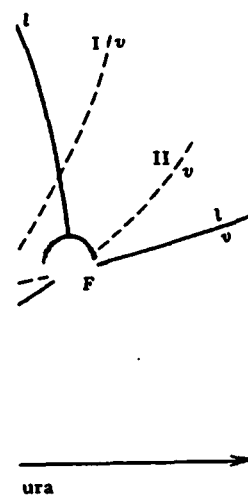


FIG. 30.44. Sistemas monotrópicos.

cristalina, dan la misma fase líquida (la fase vapor también es la misma).

Cada polimorfo presentará su propia curva de puntos de fusión (equilibrio líquido-sólido I-I, II-I) y ahora la curva observable realmente (curva llena) será la del compuesto que a cada presión tenga la temperatura de fusión mayor. Por último tenemos la curva que marca los puntos de transformación de la especie I en la II (I-II).

Comparando los diagramas para ambos tipos de sistemas vemos que la alternativa



enantiotrópicos.

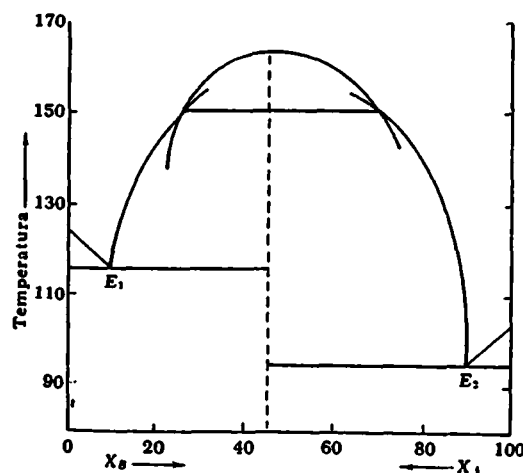


FIG. 30.45. Diagrama de composiciones para 1-3-5-trinitro benceno (A) y fenantreno (B) mostrando el polimorfismo del compuesto de adición (117).

puede plantearse en términos de la línea de equilibrio líquido-vapor (I-v), según que la misma corte las dos curvas de vapor-sólido (I-v y II-v) por encima o por debajo de su intersección mutua, (punto F), o sea, sistemas enantiotrópicos solamente cuando el punto de transición (punto T) esté por debajo del punto de fusión (punto F).

El punto T se obtendrá en todos los casos como punto de cruce de las curvas de presión de vapor de ambas formas (I-v y II-v).

Resumiendo, la forma estable tendrá puntos de fusión más altos, menor presión de vapor, menor solubilidad y generalmente mayor densidad, a cada temperatura (117).

Los diagramas de t-p se construyen también para sistemas de más de dos componentes y dejando de lado la mayor complejidad, presentan el mismo aspecto que los vistos. También se pueden presentar diagramas de temperatura-concentraciones para las fases estables y metaestables, con formación o no de eutécticos y compuestos de adición molecular (Fig. 30.45).

C. Métodos Utilizados para Estudiar Polimorfismo

Diversas técnicas fisicoquímicas permiten poner en evidencia la existencia de polimorfismo, identificando las distintas fases presentes en un sistema, posibilitando la determinación de sus propiedades y de sus concentraciones en preparados naturales o de laboratorio y estudiando el curso de las evoluciones de modo de poder predecir la mejor manera de llevar a cabo diversas operaciones tecnológicas (115, 119).

Cristalografía óptica: El uso del microscopio es tal vez la herramienta preferida para el estudio del polimorfismo. Con luz ordinaria o polarizada (118) mediante el microscopio común o electrónico, con agregado de platinas con posibilidad de calentamiento o enfriamiento gradual (113, 114) un observador experimentado no sólo puede indicar si está en presencia o no de polimorfismo, sino que puede llegar a determinar los intervalos de estabilidad de las distintas formas, las temperaturas de fusión y de transición, velocidades de los cambios de estructura, señalando los medios de obtener un polimorfo determinado.

Las mediciones consisten en determinaciones de índices de refracción, comproba-

ción de la existencia de anisotropía o de isotropía (velocidad de transmisión de la luz distinta o la misma en todas direcciones) (119, 120) y lecturas de temperatura.

Difracción de los rayos X: La estructura del reticulado cristalino va a determinar distintos esquemas en los espectros obtenidos por difracción de rayos X en polvos cristalinos. De la intensidad del efecto se puede deducir la proporción de distintos polimorfos en una muestra extremadamente pequeña, con la posibilidad de recuperar la muestra ya que el método es no destructivo (120, 121, 122, 123).

Espectrofotometría infrarroja: Aplicable sólo a muestras sólidas (fundidos o en solución todos los polimorfos darían el mismo espectro) permite determinaciones de tipo cuali y cuantitativas (121, 123, 124).

Análisis térmico diferencial: Sometiendo muestras a calentamientos graduales se pueden medir las cantidades de calor involucradas en distintos cambios de estructura (cambios de fase, transición de un polimorfo a otro, procesos de hidratación o deshidratación, inversiones de estructura cristalina) aportando datos valiosos para la comprensión del proceso en estudio (110).

Dilatometría: Midiendo los cambios de volumen producidos por efectos térmicos se pueden trazar curvas de volúmenes específicos en función de la temperatura y dichas curvas presentarán puntos de inflexión característicos de una transición de un polimorfo a otro (125).

Determinaciones de solubilidades y de velocidades de disolución: Sometiendo muestras a la acción de solventes y determinada la cantidad incorporada a la solución a intervalos de tiempo determinados o bien observando bajo el microscopio la velocidad de traslación de la interfase sólido-líquido, se puede determinar la velocidad de disolución para polimorfos puros o para mezclas de los mismos.

Otros procedimientos: Se conocen otros procedimientos más sofisticados que encuentran limitada aplicación, entre los que se pueden mencionar: anisotropía magnética, resonancia magnética de protones, resonancia magnética en núcleos, etc., y los detalles pueden consultarse en las siguientes referencias: 126, 127, 128, 129.

D. Métodos de Obtención de Polimorfos

Para los sistemas del tipo enantiotrópico, la obtención de las formas metaestables supone colocar cristales de la sustancia bajo condiciones de presión y temperatura que correspondan al intervalo de estabilidad de la forma deseada. La velocidad de la transición se puede acelerar agregando una pequeña cantidad de solvente y mejor aún sembrando pequeños cristales de la forma buscada.

El método anterior no se puede aplicar a sistemas del tipo monotrópico. Los procedimientos desarrollados para estos casos suponen velocidades de transición muy rápidas y muestras muy pequeñas, de modo de conseguir impedir el establecimiento de condiciones de equilibrio termodinámico, que llevarían irremediablemente a las formas estables. La conservación de las formas metaestables es un problema bastante complejo y la variación de supervivencia de los cristales obtenidos es muy grande. Los casos extremos corresponden a sustancias con vidas en forma metaestable de fracciones de segundo y a sustancias cuya duración se cuenta en términos de edades geológicas como son los casos del diamante, aragonita y otros (130).

E. Aplicaciones del Polimorfismo en la Industria Farmacéutica

Considerando que muy probablemente una gran cantidad de drogas de uso medicinal se puedan presentar como diferentes polimorfos y que, según sea el que consideremos, las consecuencias de su aplicación puedan ser distintas, corresponde dedicar al tema especial atención, más de la que está mereciendo hasta el presente. Si al preparar las formulaciones se incluyen formas metaestables de ciertos compuestos, es posible que al someterlos a operaciones como, molienda, calentamiento, disolución, etc., se promueva en el momento o con posterioridad, procesos de transición a formas más estables. Ese pasaje de una especie a otra, lleva implícito modificaciones en la solubilidad, por ejemplo, que se traducirán en formación de precipitados en el seno de soluciones originariamente límpidas con la aparición de turbidez y sedimentos. En suspensiones pueden producirse crecimiento de cristales a tamaños no deseables y pérdida de homogeneidad con imposibilidad de recuperarla. Las cremas

de Polimorfos

enantiotrópico, metaestables sustancia bajo temperatura que estabilidad de lado de la transigando una pe y mejor aún s de la forma

puede aplicar a o. Los procedi- estos casos su- ón muy rápidas e modo de con- iento de condi- dinámico, que a las formas las formas me- stante complejo cia de los cris- no. Los casos ita. as con vi- e fracciones de cuya duración lades geológicas nte, aragonita y

torfismo en itica

blemente una : uso medicinal diferentes poli- e consideremos, licación puedan ledicar al tema que está mere- al preparar las formas metaes- , es posible que como, molienda, c. promueva ioi. , procesos is estables. Ese i, lleva implícito lidad, por ejem- rmación de pre- iones originaria- ción de turbidez nes pueden pro- tales a tamaños omogeneidad con la. Las cremas

pueden tomar un aspecto no apto y llevar a una desigual distribución de ciertos principios. En supositorios también pueden presentarse complicaciones por el uso de bases no convenientes, ya que la correcta utilización de esta forma farmacéutica en ciertos casos está directamente ligada a su punto de fusión. Alteraciones en los valores de dicho punto de fusión por pasaje de una forma a otra puede llevar a supositorios que se "ablandan", impidiendo su utilización o que, por el contrario, no se fundan en forma adecuada, luego de introducidos. En todo caso, el producto es defectuoso.

Es entonces necesario elegir de manera correcta la forma más conveniente para cada formulación, estudiando rigurosamente el tratamiento a que se la someterá para evitar problemas del tipo señalado y, de ser imprescindible recurrir a formas metaestables, asegurarse por el agregado de estabilizadores adecuados que se impedirán los cambios no convenientes.

Nomenclatura de este Capítulo

- a = longitud axial
- A = área superficial cara del cristal
- b = longitud axial
- c = longitud axial; concentración de solución
- c_i = concentración de solución en la interfase (sobre la cara del cristal)
- c_s = concentración de solución saturada
- D_c = diámetro crítico del núcleo
- f = corriente de alimentación, para procesos discontinuos expresado en kilogramos o en moles para procesos continuos expresado como kg/h o moles/h
- g = aceleración de la gravedad; velocidad de crecimiento lineal de cristales
- G = energía libre
- H = entalpía
- h = constante de Boltzman
- K = constante para el proceso de fijación de partícula elemental en la cara del cristal
- K_N = constante del proceso de nucleación
- L = longitud del equipo; longitud característica del cristal
- L_D = longitud dominante

- L_m = longitud media respecto al peso
- L_o = longitud inicial del cristal
- L_p = longitud final del cristal
- n = exponente; número de iones por molécula de soluto
- N = número de núcleos
- N_a = número de Avogadro
- N = densidad de población
- N_o = densidad de núcleos
- p = presión de vapor del líquido
- p_r = presión de vapor de gota de radio r
- p_s = presión de vapor en superficie plana; presión de vapor de la solución saturada
- Q = calor; caudal de alimentación
- r = radio de núcleo
- r_c = radio crítico de núcleo
- R = constante de los gases; relación de pesos moleculares de sal anhidra e hidratada
- S = masa de solución; relación de sobresaturación
- S_o = masa de solución inicial
- T = temperatura
- U = coeficiente total de transferencia de calor
- V = volumen de suspensión
- V_m = volumen molar medio
- W = trabajo de formación de núcleos; masa de cristales
- W_o = masa de cristales inicial
- W_p = masa de cristales final
- $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ = ángulos característicos de estructura cristalina
- δ = espesor
- θ = tiempo de retención
- ν = frecuencia de choques entre partículas
- π = número Pi
- ρ = densidad
- ρ_L = densidad de líquido
- ρ_v = densidad de vapor
- σ = tensión superficial; energía superficial

BIBLIOGRAFIA

1. J. Amsler, *Helv. Phys. Acta*, 15, 699 (1942).
2. H. Autenriech, H. Reike y H. Dust, *Chem. Ing. Tech.*, 29, 709 (1957).
3. S. Amelinckx, *J. Chim. Phys.*, 47, 213 (1950).

253
~~258~~

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
Jimena Escobar Uribe

ASUNTO

Radicación	04-8248
Trámite	002
Evento	001
Actuación	430
Oficio	3470
Folios	023

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

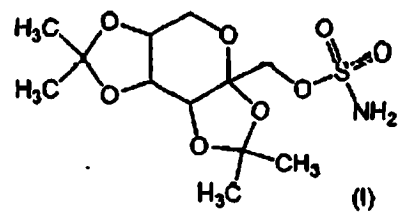
1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 13 a 68 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: 1 – 32. Folios 69 a 82 como se radicó inicialmente.
1 – 18. Folios 162 a 171. Nuevo capítulo reivindicatorio.
- 1.3. Oposiciones: Tecnoquímicas S.A. Folios 101 – 131.
- 1.4. Prioridad: US 60/303.962. Julio 9 de 2001
- 1.5. Respuesta del solicitante: Folios 197 – 236.

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: **SALES NOVEDOSAS DE DERIVADOS ANTICONVULSIVOS.**
- La presente invención se relaciona con sales novedosas farmacéuticamente aceptables de derivados anticonvulsivos, procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que las contienen.

Reivindicaciones 1 - 2: Una sal cristalina de sodio o potasio de un compuesto de fórmula (I):



en donde la sal del compuesto de fórmula I se forma en el grupo sulfamato.

Reivindicaciones 3 - 7: La sal cristalina de sodio de topiramato de la reivindicación 1, caracterizada por su estructura y por patrones de difracción de rayos X.

Reivindicaciones 8 - 12: La sal cristalina de potasio de topiramato de la reivindicación 1, caracterizada por su estructura y por patrones de difracción de rayos X.

Reivindicaciones 13 - 14: Una composición farmacéutica que comprende una sal de conformidad con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable y un procedimiento para su elaboración.

Reivindicación 15 - 18: Procedimiento para preparar la sal de metal alcalino del compuesto de fórmula I.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de sales de Topiramato adecuadas con mejor desempeño en la preparación de formulaciones farmacéuticas.

Para solucionar este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona sales cristalinas de sodio y potasio de topiramato, procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que las contienen.

- Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): C07D493/14, A61P25/08

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 09-06-2001, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta y se encontraron los siguientes:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D2	WO0050020	Use of sulfamate derivatives for treating impulse control disorders	31/08/2000
D3	Libro*	Polymorphism	1987
D4	Libro**	Cristalización. Polimorfismo	11/1982

* MARTIN Alfred, Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in Pharmaceutical Sciences, Cap. 2 States of Matter, páginas 33-35, 1987.

** HELMAN José, FARMACOTECNIA TEÓRICA Y PRÁCTICA. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, 1982. Pág 1108 – 1115 y 1139 a 1143.

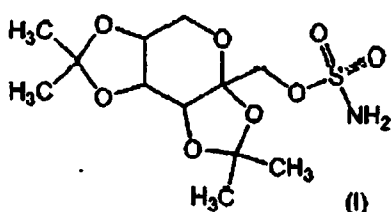
Anterioridad D2 en los folios 136 a 143, D3 en los folios 237 a 239, D4 en los folios 240 a 252 y D5 folio 253.

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

1. Respecto a la solicitud en estudio

- La reivindicación 1 se refiere a una sal cristalina de sodio o potasio de un compuesto de fórmula I:



TOPIRAMATO (Reivindicación 2).

2. Respecto al estado de la técnica

D2 divulga sales de metales alcalinos como **sodio y potasio** del compuesto de fórmula I: TOPIRAMATO (2,3,4,5-O-(1-metiletilideno)-beta-D-fructopiranosulfamato) (Folios 140, 142).

La sal reivindicada en la cláusula 1, se diferencia de D2 en que menciona específicamente la expresión sal cristalina. Sin embargo, esta sal cristalina no parece conceder un efecto técnico inesperado o sorprendente frente al compuesto Topiramato en forma base u otras sales del mismo.

El problema técnico objetivo de la solicitud es cómo proporcionar una sal cristalina de TOPIRAMATO alternativa.

Por otro lado, la formación de las sales cristalinas de sodio o potasio no es inesperada para el compuesto base que da lugar a las sales de la presente invención, debido a que la presencia de enlaces de hidrógeno y la variabilidad en los mismos contribuye al polimorfismo en las sulfonamidas (Ver *Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in Pharmaceutical Sciences*, Alfred Martin, columnas 1 y 2, páginas 33-35). Por tanto, el conocimiento previo del estado amorfo de la molécula Topiramato, sugiere la búsqueda de estados cristalinos (polimorfos), que conlleven a configuraciones espaciales más estables, ya que como es bien sabido las configuraciones amorfas frecuentemente resultan altamente inestables debido a que se encuentran en un estado energético que tiende a transformarse en una forma más estable (cristalina).

Es por esto que la obtención de polimorfos corresponde a una tarea rutinaria en el sector químico farmacéutico, sin que la invención reivindicada se aparte o supere principios generales y usuales de manejo experimental.

Teniendo en cuenta lo anterior y que en D2 se describe una forma para solucionar el problema técnico, a saber, proporcionar una sal alternativa de TOPIRAMATO; el experto en la materia podría obtener las sales reivindicadas a partir de las sales de sodio y potasio de D2, y con las enseñanzas de D3, como una alternativa a las existentes en el estado de la técnica.

Por lo tanto, la sal reivindicada en 1 y sus dependientes 2 a 12, no parece tener nivel inventivo.

1. Respecto a la solicitud en estudio

- La reivindicación 13 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una sal de conformidad con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Dicha composición no tiene nivel inventivo ya que las sales que la caracterizan carecen del mismo y porque en D2 se enseñan composiciones farmacéuticas que comprenden sales farmacéuticamente aceptables como las de sodio y potasio, de los compuestos de fórmula I: TOPIRAMATO (Folio 139).

1. Respecto a la solicitud en estudio

- La reivindicación 14 se refiere a un procedimiento para elaborar una composición farmacéutica caracterizada porque resulta de la combinación de una sal de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Dicha composición no tiene nivel inventivo ya que las sales que la caracterizan carecen del mismo y porque en D2 se enseña un proceso para la preparación de composiciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula I: TOPIRAMATO y sus sales, que consiste en mezclarlos con un vehículo farmacéutico (Folio 139).

1. Respecto a la solicitud en estudio

- La reivindicación 15 se refiere a un procedimiento para preparar una sal de metal alcalino de un compuesto de fórmula I: TOPIRAMATO, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula I con un compuesto seleccionado del grupo que consiste de hidruro de metal alcalino bajo condición anhidra, un hidróxido de metal alcalino, un alcóxido inferior de metal alcalino o una amida de metal alcalino bajo condiciones anhidras, en un solvente orgánico; y precipitar el producto a una temperatura entre 25°C y - 20°C.

D2 que es el estado de la técnica mas cercano, enseña como las sales farmacéuticamente aceptables como de Na y K, de los compuestos de fórmula I, se obtienen al hacer reaccionar el sulfamato de fórmula I con una base apropiada y recuperar la sal formada (Folio 142).

El procedimiento reivindicado se diferencia de D2 en que menciona expresamente bases como hidruro de metal alcalino bajo condición anhidra, un hidróxido de metal alcalino, un alcóxido inferior de metal alcalino o una amida de metal alcalino bajo condiciones anhidras y por condiciones de reacción específicas como la

temperatura. Sin embargo, las mencionadas diferencias no parecen conceder un efecto técnico inesperado o sorprendente, puesto que no existe evidencia que permita reconocer que el procedimiento reivindicado posee ventajas que no tuviera el procedimiento para la obtención de las sales conocidas en el estado de la técnica del compuesto Topiramato.

Adicionalmente, la primera parte del procedimiento reivindicado es comúnmente conocido para la obtención de una sal: reacción de un compuesto de carácter ácido con uno de carácter básico. En cuanto a la segunda parte, el experto en la materia con el conocimiento de la propiedad inherente del polimorfismo de la molécula Topiramato debida a su estructura – como enseña D3 - que lo guía hacia la obtención de formas cristalinas, atendería las enseñanzas del capítulo de cristalografía de la Farmacotecnia teórica y practica del doctor José Herman (D4): *“ Como en todo proceso de transferencia de materia entre fases, la fuerza impulsora es un gradiente de concentraciones, entre la solución y la cara del cristal del solido en crecimiento. Esto exige que se alcance una cierta sobresaturación, o sea que se sobrepase el valor de solubilidad que corresponda a la temperatura y presión del sistema. La manera de obtener esa sobresaturación va a depender del tipo de sistema que se considere. Podrá ser:*

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

Es claro entonces, que el fundamento técnico de las reivindicaciones de procedimiento se deriva de los conocimientos de una persona medianamente versada en la materia sobre los procesos de síntesis orgánica, dentro de los cuales las operaciones de cristalización o precipitación constituyen una herramienta para la obtención de moléculas de alta pureza (Folios 243 – 252).

Por lo tanto, resultaría obvio para una persona versada en la materia hacer reaccionar bases de metales alcalinos como Na y K, con el compuesto de fórmula I como se enseña en D2 y atendiendo las enseñanzas de D3 y D4, para obtener las diferentes sales que se pretenden proteger en la presente solicitud.

Por lo tanto, el proceso de la reivindicación 15 y sus dependientes 16 a 18, no parece tener nivel inventivo.

5. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	WO0050020	1 - 18	Nivel inventivo
D3	Libro*	1 - 18	Nivel inventivo
D4	Libro**	1 - 18	Nivel inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

En atención a los argumentos del solicitante se hacen las siguientes aclaraciones:

1. Dice el solicitante que el oficio N° 2307 no es claro ya que se cita una referencia D2 pero en el escrito el examinador menciona una referencia D1 sin proporcionar mayor información al respecto. De tal manera que resulta imposible dar respuesta total a los argumentos presentados por dicha oficina, ya que no se logró identificar el texto citado como D1 (Folio 197).

Se aclara al solicitante que el mencionado oficio hace alusión a la anterioridad D2 como el estado de la técnica más cercano, siendo eliminada la anterioridad D1. Por lo tanto, esta oficina acepta el argumento del solicitante y en el presente concepto técnico subsana el error cometido, tomando en consideración el documento WO0050020 como D2.

2. Afirma el solicitante que el objeto de la solicitud es proporcionar una forma cristalina novedosa de Topiramato, la cual tiene un mejor desempeño que las conocidas por el estado del arte (Folio 198).

Se aclara al solicitante que en los folios 13, 17 y 20 de la solicitud originalmente presentada, dice que la presente invención se relaciona con formas de sal novedosas de un compuesto de fórmula I (Topiramato), sin hacer mención alguna a un mejor desempeño de las mismas frente a las conocidas en el estado del arte.

3. Dice el solicitante que D2 menciona las sales de Topiramato pero no especifica ninguna sal en particular, ni mucho menos como obtener sales cristalinas de dicho compuesto. Además argumenta que cualquier técnico sabe como desarrollar cristales de un compuesto específico una vez se obtiene el cristal madre, el problema radica en la obtención de dicho cristal madre o semilla (Folio 198).

Se aclara al solicitante que D2 si divulga sales específicas del compuesto de fórmula I: TOPIRAMATO (2,3,4,5-O-(1-metiletilliden)-beta-D-fructopiranosulfamato), como las provenientes de metales alcalinos, específicamente, la sodio y potasio (Folios 140, 142) y también como se obtienen. Sin embargo, aun cuando la mencionada anterioridad no divulga expresamente cómo obtener sales cristalinas de dicho compuesto, al combinarlo con las enseñanzas de D3 y D4, el experto medio en la materia podría llegar a su obtención. En cuanto al argumento presentado sobre el cristal madre, esta oficina llama la atención a que las condiciones para lograr el cristal madre o semilla mediante cristalización por precipitación y enfriamiento hacen parte de un procedimiento muy común para el experto en la materia (Folios 240 - 252) y por lo tanto el resultado obtenido (cristal) no es inesperado.

4. Dice el solicitante que el técnico con habilidad en la materia sabe que la formación de estructuras cristalinas requiere de ciertas propiedades inherentes a la sal, así como también de ciertas condiciones termodinámicas y de proceso que dependen del compuesto que se desea cristalizar (Folio 198).
5. Dice el solicitante a modo de aclaración: 1) el técnico con habilidad ordinaria sabe que no todas las sales forman compuestos cristalinos, en tanto que las sales de topiramato de sodio si. 2) Las estructuras cristalinas

259

289

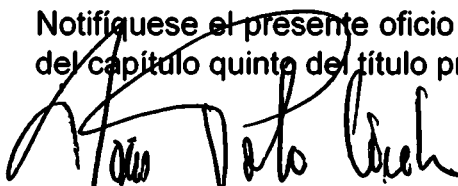
no se forman de manera espontánea, por lo tanto es necesario desarrollar un proceso en donde se proporcionen condiciones termodinámicas suficientes para que las moléculas se dispongan en una red cristalina estable, ya que si la estructura no estable el compuesto regresara a su forma amorfa. 3) Las condiciones termodinámicas son únicas para cada sal, es decir que las que permiten obtener formas cristalinas de topiramato de sodio o de potasio, no son aceptables para obtener formas cristalinas de sales de sodio o potasio de otros compuestos.

Como menciona el solicitante no todas las sales forman compuestos cristalinos, sin embargo con base en la estructura del compuesto Topiramato (que forma puentes de hidrogeno y presenta fuerzas de van der Waals es posible predecir que puede formar diferentes formas cristalinas (ver D3, folio 238).

Por otra parte, los procesos para la obtención de cristales son ampliamente conocidos y las condiciones termodinámicas se aplican de acuerdo a la naturaleza fisicoquímica del compuesto (previamente conocida), para que se dispongan en una red cristalina estable, de tal forma que no regrese a su forma amorfa; lo cual es obvio para el experto en la materia. Por lo tanto, las condiciones son únicas justamente porque dependen de la naturaleza fisicoquímica del compuesto; y en el caso particular, como ya se conocen la naturaleza del compuesto Topiramato y los procesos de cristalización, dichas condiciones son fácilmente deducibles para el experto en la materia.

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 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 quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de División de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
20 MAR. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 3882	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202071
---------------------------	---

oR.