



No. 05-100510- -00004-0000

Fecha: 2009-01-29 15:16:21 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

2867/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 05.100.510
Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG**

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 **NOVARTIS AG** domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 13781 notificado por fijación en lista el 31 de octubre de 2008, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 2689, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo pliego reivindicatorio que consta de 14 reivindicaciones, en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 Se cancelaron las antiguas reivindicaciones 14, 15, 17 y 18.

1.2 Se especificó dentro de la reivindicación 1 el significado para la expresión "grupo alifático", "alquilo" y "arilo" de acuerdo con lo señalado en las páginas 14 y 15 de la memoria descriptiva.

1.3 Se redactó la reivindicación 12 de tal modo que quede dependiente de la reivindicación 1.

1.4 Se introdujo en la reivindicación 13, las condiciones específicas del proceso de acuerdo con lo manifestado en las páginas 5 a 7 y en los ejemplos de la descripción.

1.5 Se cancelaron las expresiones "al menos" y "aproximadamente" de las reivindicaciones 9 y 10.

Sobre este particular me permito decir que las modificaciones anteriores no involucran ampliación alguna de la materia originalmente presentada en la solicitud. Para este efecto, me permito acompañar los recibos de caja No. 09-2,820; 09-2,821; 09-2,715; 09-2,716 y 09-2,760 todos del 13 de enero de 2009, con los cuales queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente.

2. Claridad de la solicitud

2.1 Descripción

El señor examinador argumenta que *“el capítulo descriptivo de la invención no divulga la invención de manera completa, ya que no expone las eventuales ventajas con relación a propiedades farmacotécnicas y biofarmacéuticas mejoradas de estabilidad, flujo, solubilidad, seguridad y eficacia, con respecto a la tecnología anterior.”*

Sobre este particular, es deseo del solicitante señalar que no comparte dicha opinión toda vez que contrario a lo manifestado por el examinador, la solicitud en estudio en la página 2 de la memoria descriptiva explica que *“Para la formulación de composiciones de fármaco, es importante que la sustancia de fármaco esté en una forma que pueda ser manejada y procesada en forma conveniente. La estabilidad química (vida de almacenamiento) y la pureza son también consideraciones importantes para sustancias de fármaco, tales como antibióticos. Los materiales amorfos pueden presentar problemas importantes a este respecto. Por ejemplo, las sustancias de fármaco amorfas típicamente son difíciles de formular, proporcionan una solubilidad no confiable, y por lo regular se encuentra que son químicamente inestables e impuros. Como es evidente para algún experto en la técnica, las formas cristalinas de dichas sustancias de fármaco pueden resolver o mitigar tales problemas.”* En este sentido, la invención sí expone de manera clara y suficiente las eventuales ventajas técnicas de la invención sobre lo conocido en la técnica anterior.

En este orden de ideas, respetuosamente me permito invocar el artículo 28 de la Decisión 486 el cual indica que: *La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente puede ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:*

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

En este sentido, me permito decir que en las páginas 1 y 2 de la memoria descriptiva, el solicitante manifiesta de manera clara y en términos comprensibles el estado del arte, el problema técnico, las diferencias y las ventajas que se pueden apreciar a través de los compuestos cristalinos de la presente invención, cumpliendo así con lo establecido por el artículo 28 de la Decisión 486.

Por tal razón es deseo del solicitante manifestar que las ventajas técnicas de la invención se encuentran enunciadas y sustentadas por la descripción en términos de su facilidad en la formulación, solubilidad y pureza como ya quedó absolutamente claro.

2.2 Reivindicaciones

Sobre este particular, me permito manifestar que con las modificaciones anteriormente expuestas se supera a cabalidad las objeciones planteadas por el señor examinador en su concepto técnico No. 2689.

3. Nivel inventivo

Sobre este particular, me permito citar el artículo 18 de la Decisión 486 donde se pone de manifiesto que: *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."*

La norma anteriormente citada, lo que quiere indicar es que el nivel inventivo radica en que no resulte obvia para una persona medianamente versada en la materia y que la invención no se derive de manera evidente del estado de la técnica. Resulta entonces claro que lo que exige el legislador es la demostración de la obiedad o que se deriva de manera evidente del estado de la técnica, imponiéndose el deber en cabeza de la administración para que se evidencien estos dos hechos.

En ningún momento es acertado concluir que la presente invención no tiene un efecto técnico inesperado partiendo de una comparación entre el estado del arte citado y la invención en estudio, porque entonces estaríamos ante un escenario de un estudio de novedad el cual sí está basado en semejanzas y diferencias. Es más, no resulta acertado manifestar que la única diferencia entre la invención en estudio y el documento D1 esté en el hecho que la presente invención revele sales cristalinas y D1 no lo haga.

Al respecto, me permito recordarle al señor examinador los presupuestos y reglas de valoración del nivel inventivo. El requisito de nivel inventivo comprende varios aspectos que deben ser considerados al momento de realizar dicho examen sobre una invención. En efecto, es necesario enfatizar que dicho análisis le

corresponderá realizarlo a una persona versada en la materia que se presume es *"una persona con formación técnica, que ha hecho un aprendizaje o estudios en el dominio general al que se refiere la invención"*¹.

También es menester recordar que la persona versada en la materia, quien es la encargada de realizar el examen de nivel inventivo, ha de desvirtuar la falta del mismo, ya que la carga de la prueba de demostrar el no cumplimiento de este requisito por parte de la invención en estudio corresponde a dicha persona. Para tal fin, ella determinará *"cuál era el estado de la técnica en la fecha de presentación o de prioridad, citando los hechos y los medios de prueba que lo respalden (documentos, testimonios, etc); debe, además, mostrar lo que para la persona del oficio deriva de manera evidente de ese estado de la técnica, y por qué razones."*²

Adicionalmente, esta persona versada en la materia, al analizar las pruebas que eventualmente desvirtúan el nivel inventivo, confrontará dichas anterioridades con la invención en estudio de tal forma que encuentre las características que distinguen la invención frente a lo que era conocido en la anterioridad más cercana, en este caso D1. De esta forma, *"es entonces (y sólo entonces) cuando se debe examinar también si, en el contexto general de la reivindicación que se examina, las diferencias son sólo variantes u otras modificaciones evidentes para la persona del oficio que procura innovaciones o, por el contrario, presentan la necesaria originalidad"*.³ Nuevamente en este punto la Superintendencia de Industria y Comercio ignoró esta regla, puesto que aunque hizo una comparación, basó su examen de nivel inventivo en las semejanzas y diferencias haciendo de lado las demás reglas y consideraciones, argumentando tan sólo que *"las sales reivindicadas en las cláusulas 1 a 12, se diferencian de D1 en que menciona específicamente la expresión sal cristalina" sin prestar mayor atención al hecho que los compuestos de la invención presentan ventajas sorprendentes en cuanto a la solubilidad, estabilidad química y la pureza.*

También es importante recordar que en un examen de nivel inventivo *"debe evitarse igualmente el examen aislado de las características nuevas. Una vez identificadas varias diferencias entre el objeto de una reivindicación y la publicación u otra divulgación más próxima, muchas veces sería fácil demostrar que cada una de esas diferencias es intrascendente; de allí resulta una fácil inclinación a concluir que la suma lo es también. Sin embargo, es precisamente esa suma lo que se trata de confrontar, globalmente, con el estado de la técnica y juzgar su originalidad. La única excepción consiste en los casos en que el examinador sólo consigue descubrir una vinculación técnica entre las diferencias comprobadas, porque no concurren a la solución de un mismo problema."*⁴

¹ "GUÍA PARA LOS PAÍSES EN DESARROLLO SOBRE EL EXAMEN DE LAS SOLICITUDES DE PATENTES". Organización Mundial de Propiedad Intelectual, Ginebra, 1982., página 40.

² Ob cit, pág 40.

³ Ibidem.

⁴ Ibidem, pág 41.

Ahora bien, es relevante destacar que el examen de nivel inventivo deberá versar sobre tres aspectos: el problema que se pretende resolver, la solución del problema y el resultado que se obtiene aplicando la solución. Al respecto, vale la pena señalar *“que en la mayoría de los casos el problema ya es conocido u obvio. Ello no quita que el examen de la actividad inventiva deba comenzar sistemáticamente por allí; de lo contrario, el examinador denegaría las patentes más importantes para el desarrollo técnico: aquellas en que el inventor ha tenido el mérito de reconocer o de plantear con claridad un problema técnico nuevo. Si el problema es conocido o evidente, se debe examinar la originalidad de la solución reivindicada. Por último, si no se encuentra actividad inventiva ni en lo uno ni en lo otro, el examinador debe preguntarse si el resultado también es evidente o, por el contrario, sorprendente, ya sea por su naturaleza (calidad) o por su amplitud (cantidad).”*⁵

En este orden de ideas, ese despacho tampoco observó esta regla ya que si bien la anterioridad D1 revela sales amorfas del compuesto de la fórmula (I), también es cierto que dicho documento no enseña ni sugiere el problema planteado en esta invención, es decir, la necesidad de formas cristalinas de compuestos derivados de N-formil hidroxilamina que presenten características mejoradas de estabilidad, solubilidad y pureza y por ende tampoco sugiere alguna clase de solución al mismo que pudiera conducir de manera evidente a una persona medianamente versada en la técnica a la solución planteada por el solicitante.

De manera similar, ese despacho debió preguntarse: ¿estaba una persona del oficio de nivel medio en condiciones de plantearse el problema, de resolverlo (en la forma que se reivindica) y de prever el resultado?. Es evidente que el examinador en este caso no se planteó dicho interrogante ya que su análisis de nivel inventivo se limitó a afirmar sin sustento alguno la obviedad de esta invención. Es más, el proceso para la obtención de las sales cristalinas no habría podido ser derivado de manera evidente a partir de lo mencionado en D1, toda vez que las condiciones de temperatura y separación ahora reclamadas no son sugeridas en dicha anterioridad.

Adicionalmente, el documento D1 revela compuestos en su forma amorfa y la presente invención, se encuentra dirigida a formas cristalinas de compuestos de N-formil hidroxilamina. Es así que, las formas cristalinas de compuestos son preferidas usualmente en comparación con las formas amorfas debido a la estabilidad superior, la apariencia y las características de manejo en comparación con sus contrapartes amorfas. En el campo farmacéutico, los compuestos cristalinos son especialmente ventajosos en procesos de fabricación y procesos de formación y de uso de formas de dosificación aceptables, tales como soluciones, suspensiones, elixires, tabletas, cápsulas y en varias preparaciones farmacéuticas de presentación elegante requeridas por los profesionales farmacéuticos y médicos.

⁵ Ibidem.

Así las cosas, me permito manifestar que las sales cristalinas reclamadas cumplen cabalmente con los requisitos de patentabilidad, especialmente con el requerimiento de nivel inventivo sobre las enseñanzas del documento D1, pues al ser cristalinas superaran las dificultades que se presentaban en la técnica anterior. Así las cosas, solicito de manera atenta se tengan en cuenta los argumentos y se otorgue el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

En consecuencia, solicito de manera atenta a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional. De igual forma, si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (el subrayado es nuestro).

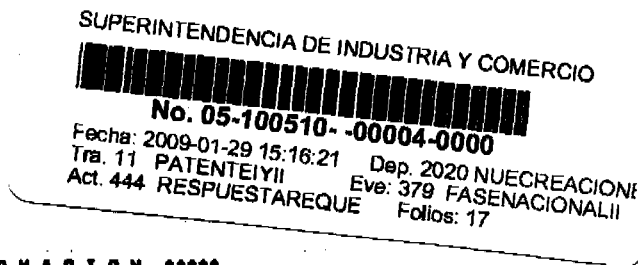
Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de Usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 2,820
FECHA : ENERO 13 DE 2009



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107995683	13/01/2009	40,435,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	50,000.00
		TOTAL :	\$ 50,000.00

SON: CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXCEDENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

P-1756
(2867)
7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176009-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 2,821
FECHA : ENERO 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-100510- -00004-0000

Fecha: 2009-01-29 15:16:21 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE ROBERT Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107995683	13/01/2009	40,435,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	50,000.00
		TOTAL :	\$ 50,000.00

SON: CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176087-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 2,715
FECHA : ENERO 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-100510- -00004-0000

Fecha: 2009-01-29 15:16:21 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MOBET Y CO.	COLOMBCONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107995683	13/01/2009	40,435,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
		TOTAL :	\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

119

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176009-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 2,716
FECHA : ENERO 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-100510- -00004-0000

Fecha: 2009-01-29 15:16:21 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

******* CONSIGNACION *******

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107995683	13/01/2009	40,435,000.00

******* CONCEPTO *******

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
		TOTAL :	\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

120
120

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 2,760
FECHA : ENERO 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-100510- -00004-0000

Fecha: 2009-01-29 15:16:21 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107995683	13/01/2009	40,435,000.00

CONCEPTO

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
		TOTAL :	\$ 1,000.00

SON: NIL PESOS

RESPONSABLE :

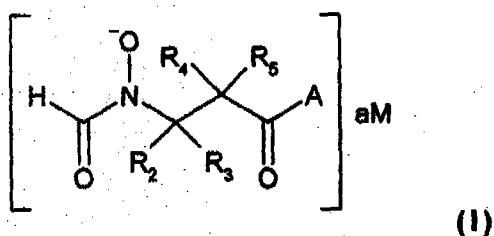
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

121

REIVINDICACIONES

1.- Una sal cristalina de la fórmula (I):



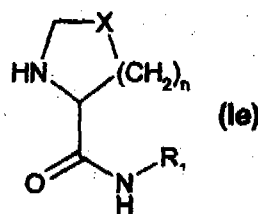
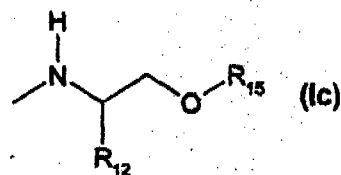
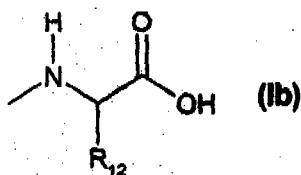
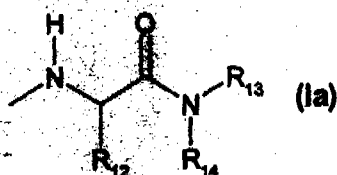
caracterizada porque:

M es un metal mono- o di-valente;

A es $\frac{1}{2}$ o 1;

cada uno de R_2 , R_3 , R_4 y R_5 , independientemente, es hidrógeno o un grupo alifático, o (R_2 o R_3) y (R_4 o R_5), colectivamente forman un cicloalquilo de 4 a 7 átomos de carbono:

A es uno de la fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie):



en donde:

R_{12} es la cadena lateral de un alfa-aminoácido natural o no natural;

122
122

123
123

R_{13} y R_{14} , independientemente, representan hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente substituido, cicloalquilo, arilo, aril(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), heterocíclico o heterocíclico(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

R_{15} es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo acilo;

X es $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OR})-$, $-\text{CH}(\text{SH})-$, $-\text{CH}(\text{SR})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}=\text{N}(\text{OR})-$, o $-\text{CH}(\text{F})-$; en donde R es alquilo;

R_1 es arilo o heteroarilo; y

n es 0-3, con la condición que cuando n sea 0, X es $-\text{CH}_2-$.

en donde grupo alifático significa grupos alifáticos saturados o insaturados, tal como alquilo, alquenoilo o alquinoilo, cicloalquilo o alquilo substituido incluyendo grupos cíclicos y de cadena recta y cadena ramificada que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, el término "alquilo" o "alq", significa un grupo alifático saturado de cadena recta o ramificada de 1-10 átomos de carbono o un cicloalquilo de 3-10 átomos de carbono, arilo o Ar significa grupo carbocíclico aromático de 6-14 átomos de carbono que tiene un anillo individual tal como fenilo, o anillos condensados múltiples tal como naftilo o antrilo..

2.- La sal cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque A es de la fórmula (Ie).

3.- La sal cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque:

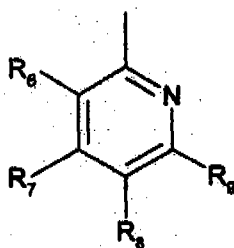
a es $\frac{1}{2}$; y

M es Ca, Zn o Mg.

4.- La sal cristalina de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, caracterizada porque:

A es de la fórmula (Ie); y

R₁ es un heteroarilo de la fórmula (II.1):



(II.1)

en donde:

- R₆, R₇ y R₉ son hidrógeno; y
- R₈ es metil o trifluorometilo; o
- R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno; y
- R₉ es fluoro; o
- R₆, R₈ y R₉ son hidrógeno; y
- R₇ es etilo o metoxi; o
- R₇, R₈ y R₉ son hidrógeno; y
- R₆ es hidroxil; o
- R₇ y R₈ son hidrógeno;
- R₆ es metoxi; y
- R₉ es metilo.

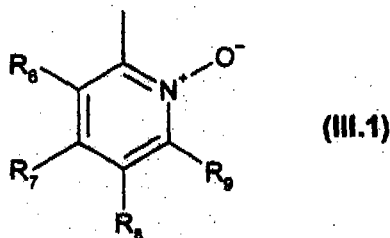
5.- La sal cristalina de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada porque

- R₆, R₇ y R₉ son hidrógeno; y
- R₈ es etilo.

6.- La sal cristalina de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, caracterizada porque:

A es de la fórmula (Ie); y

R₁ es de la fórmula (III.1):



en donde:

R₆, R₇ y R₉ son hidrógeno; y

R₈ es fluoro o trifluorometilo; o

R₆, R₈ y R₉ son hidrógeno; y

R₇ es etilo.

7.- La sal cristalina de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque

R₆, R₇ y R₉ son hidrógeno; y

R₈ es fluoro.

8.- La sal cristalina de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque

a es ½; y

M es Ca, Zn o Mg.

9.- La sal cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque contiene 2% de agua.

+26
126

10.- La sal cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque contiene de 8% a 9% de agua.

11.- La sal cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el patrón de difracción de polvo de rayos X comprende picos cristalinos con ángulos 2-teta (radiación Cu-K α) en por lo menos cinco de las siguientes posiciones:

6.8 $\pm$ 0.1, 13.7 $\pm$ 0.1, 12.2 $\pm$ 0.1, 14.5 $\pm$ 0.1, 15.2 $\pm$ 0.1, 18.1 $\pm$ 0.1, 20.6 $\pm$ 0.1, 22.0 $\pm$ 0.1, 22.4 $\pm$ 0.1, 24.5 $\pm$ 0.1 y 30.9 $\pm$ 0.1.

12.- Una sal cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, que es (5-fluoro-1-oxi-piridin-2-il)-amida del ácido 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanóil}-pirrolidin-2-S-carboxílico, caracterizada porque es una sal de magnesio tetrahidratada.

13.- Un procedimiento para preparar una sal cristalina de la fórmula (I) de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende:

disolver la forma amorfa, que no es de sal del compuesto de la fórmula (I) en un solvente adecuado a una temperatura de 20°C

poner en contacto el compuesto disuelto con una base y con una sal metálica, bajo condiciones adecuadas para formar la sal cristalina deseada de la fórmula (I), y

separar la sal por filtración y secar a una temperatura de 20 a 40°C bajo vacío o presión normal.

14.- Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una sal cristalina de la fórmula (I) de acuerdo con la

16

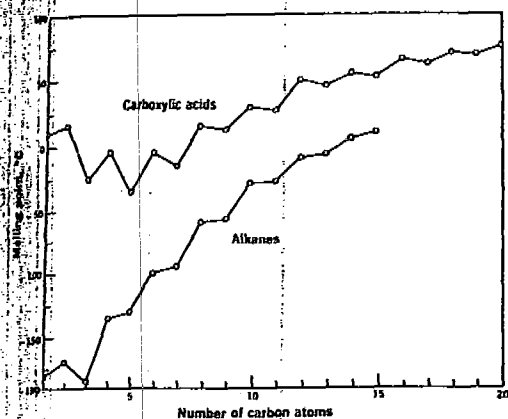


Fig. 2-6. The melting points of alkanes and carboxylic acids as a function of carbon chain length. (Modified from C. R. Noller, *Chemistry of Organic Compounds*, 2nd Ed., Saunders, Philadelphia, 1957, pp. 40, 149).

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-

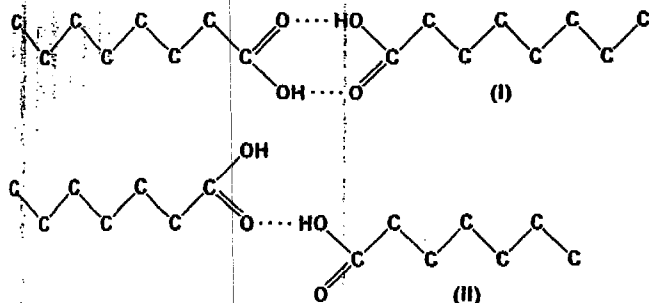


Fig. 2-7. Configuration of fatty acid molecules in the crystalline state. (Modified from A. E. Bailey, *Melting and Solidification of Fats*, Interscience Publishers, New York, 1950, p. 120.)

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.

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

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-

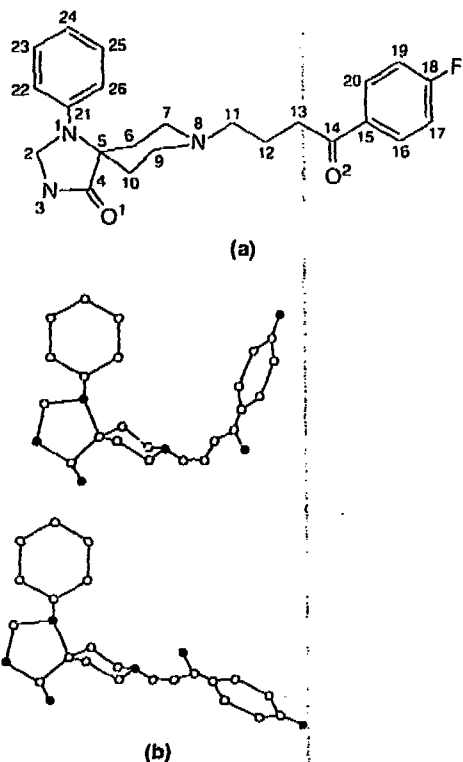


Fig. 2-8. (a) Structure and numbering of spiperone. (b) Molecular conformation of two polymorphs I and II of spiperone. (M. Azibi, et al., *J. Pharm. Sci.*, 72:232, 1983. Reproduced with permission.)

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-

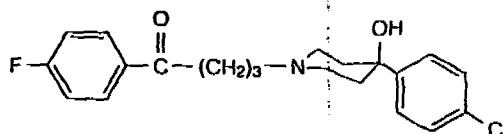


Fig. 2-9. Haloperidol.

*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.

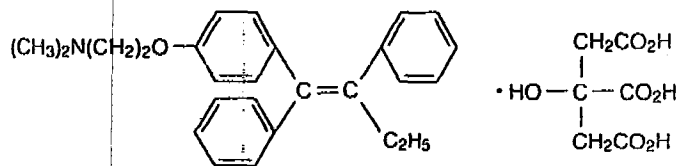


Fig. 2-10. Tamoxifen citrate.

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

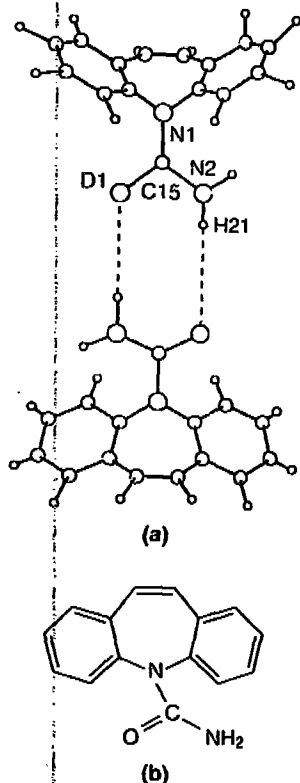


Fig. 2-11. (a) Two molecules of the polymorph, α -carbamazepine, joined together by hydrogen bonds. (M. M. J. Lowes, et al., J. Pharm. Sci., 76:744, 1987. Reproduced with permission.) (b) Carbamazepine.

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-

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

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

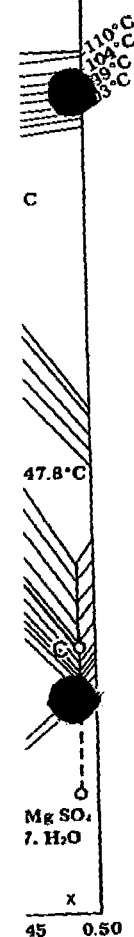
$$S = 27\,272 \times 0.29545 = 8\,057 \text{ kg/h}$$

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

30.9. POLIMORFISMO

En la época en que Haüy, 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-



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

Diagrama de fase Presión-Temperatura para un sistema binario. El eje vertical es Presión y el eje horizontal es Temperatura. Se muestran las curvas de equilibrio entre las fases sólida (s), líquida (l) y vapor (v). Las regiones están etiquetadas como I y II. Los puntos T y F están marcados.

FIG. 30.43. Sistemas enantiotrópicos.

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.

1, ciertas trans-
versible y otras
te, se conocen
que clasificadas
trópicas, some-
1 mostraron ser

ando que para
turas de transi-
fácilmente, se
do las denomi-
monotropía.

el parágrafo an-
on referencia al
de facilitar tal
vemente dichos
dos polimorfos
as denominacio-
las líneas de
var de los dos
peratura, aquel
presión de va-
en razón de su
alado con trazos
ambas curvas
nómenos de so-
tamiento). Hay
io líquido-vapor
1, ya que ambos
ir la estructura

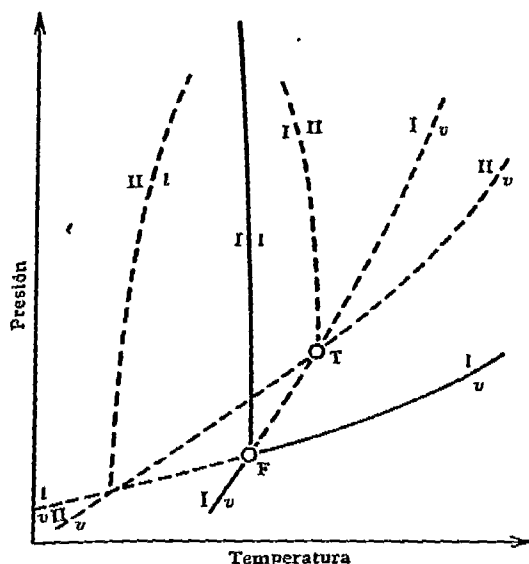


Fig. 30.44. Sistemas monotrópicos.

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-II) 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

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-

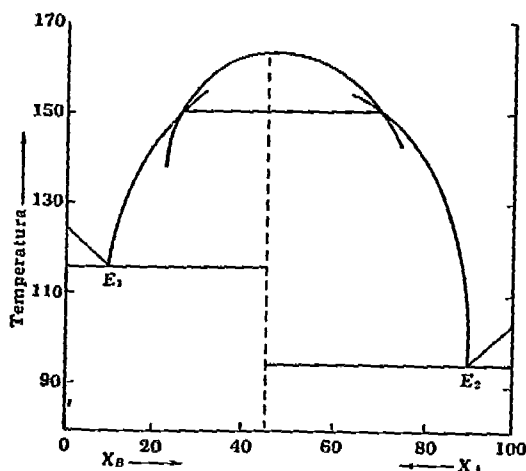
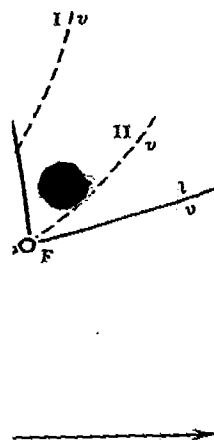


Fig. 30.45. Diagrama de composiciones para 1-3,5-trinitro benceno (A) y fenantreno (B) mostrando el polimorfismo del compuesto de adición (117).



enantiotrópicos.

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 lípidas 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

428
135

Polimorfos

antitópico,
estables su-
stancia bajo
peratura que
stabilidad de
de la tran-
ndo una pe-
mejor aún
de la forma

de aplicar a
Los procedi-
os casos su-
muy rápidas
modo de con-
to de condi-
ámico, que
las formas
formas me-
nte complejo
de cris-
Los casos
cias con vi-
racciones de
va duración
es geológicas
, aragonita y

fismo en
a

lemente una
so medicinal
erentes poli-
consideremos,
ción puedan
car al tema
e está mere-
preparar las
mas metaes-
posible que
io, sienda,
se promueva
dad, procesos
estables. Ese
eva implícito
d, por ejem-
ación de pre-
es originaria-
de turbidez
pueden pro-
s a tamaños
geneidad con
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 "ablanden", 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
 k = 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).

Journal of Pharmaceutical Sciences

reprinted with permission by the Publisher. This material is protected by copyright and cannot be further reproduced or stored electronically without publisher permission and payment of a royalty fee for each copy made. All rights reserved.

JANUARY 1977
VOLUME 56 NUMBER 1



REVIEW ARTICLE

Pharmaceutical Salts

STEPHEN M. BERGE*, LYLE D. BIGHLEY*, and
DONALD C. MONKHOUSE*

Keyphrases □ Pharmaceutical salts—general pharmacy, physicochemical properties, bioavailability, pharmaceutical properties, toxicology, review □ Salts, pharmaceutical—general pharmacy, physicochemical properties, bioavailability, pharmaceutical properties, toxicology, review □ Physicochemical properties—dissolution, solubility, stability, and organoleptic properties of pharmaceutical salts, review □ Bioavailability—formulation effects, absorption alteration and pharmacokinetics of pharmaceutical salts, review □ Toxicology—pharmaceutical salts, review

CONTENTS

Potentially Useful Salts	2
Physicochemical Studies	4
Dissolution Rate	5
Solubility	7
Organoleptic Properties	8
Stability	9
Miscellaneous Properties	10
Bioavailability	10
Formulation Effects	11
Absorption Alteration	11
Pharmacokinetics	13
General Pharmacy	14
Pharmacological Effect	14
Dialysis	14
Miscellaneous	14
Toxicological Considerations	15
Toxicity of Salt Ion	15
Toxicity of Salt Form	15
Conclusions	16
References	16

The chemical, biological, physical, and economic characteristics of medicinal agents can be manipulated and, hence, often optimized by conversion to a salt form. Choosing the appropriate salt, however, can be a very difficult task, since each salt imparts unique properties to

Salt-forming agents are often chosen empirically. Of the many salts synthesized, the preferred form is selected by pharmaceutical chemists primarily on a practical basis: cost of raw materials, ease of crystallization, and percent yield. Other basic considerations include stability, hygroscopicity, and flowability of the resulting bulk drug. Unfortunately, there is no reliable way of predicting the influence of a particular salt species on the behavior of the parent compound. Furthermore, even after many salts of the same basic agent have been prepared, no efficient screening techniques exist to facilitate selection of the salt most likely to exhibit the desired pharmacokinetic, solubility, and formulation profiles.

Some decision-making models have, however, been developed to help predict salt performance. For example, Walkling and Appino (1) described two techniques, "decision analysis" and "potential problem analysis," and applied them to the selection of the most suitable derivative of an organic acid for development as a tablet. The derivatives considered were the free acid and the potassium, sodium, and calcium salts. Both techniques are based on the chemical, physical, and biological properties of these specific derivatives and offer a promising avenue for developing optimal salt forms.

Information on salts is widely dispersed throughout the pharmaceutical literature, much of which addresses the use of salt formation to prolong the release of the active component, thereby eliminating various undesirable drug properties (2-6). This review surveys literature of the last 25 years, emphasizing comparisons between the properties of different salt forms of the same compound. Included also is a discussion of potentially useful salt forms. Our purpose is twofold: to present an overview of the many different

133

Table I—FDA-Approved Commercially Marketed Salts

Anion	Percent ^a	Anion	Percent ^a
Acetate	1.26	Iodide	2.02
Benzenesulfonate	0.26	Isethionate ¹	0.88
Benzoate	0.81	Lactate	0.76
Bicarbonate	0.13	Lactobionate	0.13
Bitartrate	0.63	Malate	0.13
Bromide	4.66	Maleate	3.03
Calcium acetate	0.26	Mandelate	0.36
Camylate ²	0.26	Mesylate	2.02
Carbonate	0.36	Methylbromide	0.76
Chloride	4.17	Methylnitrate	0.36
Citrate	3.03	Methylsulfate	0.88
Dihydrochloride	0.51	Mucate	0.13
Edetate	0.26	Napsylate	0.26
Edisylate ³	0.36	Nitrate	0.64
Estolate ⁴	0.13	Pantoate (Embonate)	1.01
Eylate ⁵	0.13	Pantothenate	0.26
Fumarate	0.26	Phosphate/diphosphate	3.16
Glucaptate ⁶	0.13	Polygalacturonate	0.13
Glucuronate	0.51	Salicylate	0.88
Glutamate	0.26	Stearate	0.26
Glycyllysaranilate ⁷	0.13	Subacetate	0.36
Hexylresorcinate	0.13	Succinate	0.36
Hydrabamine ⁸	0.26	Sulfate	7.46
Hydrobromide	1.90	Tannate	0.88
Hydrochloride	2.96	Tartrate	3.54
Hydroxynaphthoate	0.26	Teoclate ⁹	0.13
		Triethiodide	0.13
Cation	Percent ^a	Cation	Percent ^a
Organic:		Metallic:	
Benzathine ¹⁰	0.66	Aluminum	0.66
Chlorprocaine	0.33	Calcium	10.49
Choline	0.33	Lithium	1.64
Diethanolamine	0.98	Magnesium	1.31
Ethylenediamine	0.66	Potassium	10.82
Meglumine ¹¹	2.29	Sodium	61.97
Procaine	0.66	Zinc	2.93

^a Percent is based on total number of anionic or cationic salts in use through 1974. ¹ Camphorsulfonate. ² 1,2-Ethanedithiolonate. ³ Lauryl sulfate. ⁴ Ethanesulfonate. ⁵ Glucoheptonate. ⁶ p-Glycolamidophenylarsenate. ⁷ N,N'-Di(dehydroxyethyl)ethylenediamine. ⁸ 2-Hydroxyethanesulfonate. ⁹ 8-Chlorotheophyllinate. ¹⁰ N,N'-Dibenzylethylenediamine. ¹¹ N-Methylglucamine.

to assemble data that will provide, for the student and practitioner alike, a rational basis for selecting a suitable salt form.

POTENTIALLY USEFUL SALTS

Salt formation is an acid-base reaction involving either a proton-transfer or neutralization reaction and is therefore controlled by factors influencing such reactions. Theoretically, every compound that exhibits acid or base characteristics can participate in salt formation. Particularly important is the relative strength of the acid or base—the acidity and basicity constants of the chemical species involved. These factors determine whether or not formation occurs and are a measure of the stability of the resulting salt.⁷

The number of salt forms available to a chemist is large; surveys of patent literature show numerous new salts being synthesized annually. Various salts of the same compound often behave quite differently because of the physical, chemical, and thermodynamic properties they impart to the parent compound. For example, a salt's hydrophobicity and high crystal lattice energy can affect dissolution rate and, hence, bioavailability. Ideally, it would be desirable if one could predict how a pharmaceutical agent's properties would be affected by salt formation.

Tables I and II list all salts that were commercially marketed through 1974. The list was compiled from all agents listed in "Martindale The Extra Pharmacopoeia,"

26th ed. (7). Table I categorizes all salt forms approved by the Food and Drug Administration (FDA), while Table II lists those not approved by the FDA but in use in other countries. (Only salts of organic compounds are considered because most drugs are organic substances.) The relative frequency with which each salt type has been used is calculated as a percentage, based on the total number of anionic or cationic salts in use through 1974. Because of simple availability and physiological reasons, the monoprotic hydrochlorides have been by far the most frequent choice of the available anionic salt-forming radicals, outnumbering the sulfates nearly six to one. For similar reasons, sodium has been the most predominant cation.

Knowledge that one salt form imparts greater water solubility, is less toxic, or slows dissolution rate would greatly benefit chemists and formulators. In some cases, such generalizations can be made. Miller and Heller (8) discussed some properties associated with specific classes of salt forms. They stated that, in general, salt combinations with monocarboxylic acids are insoluble in water and lend themselves to repository preparations, while those of dicarboxylic acids confer water solubility if one carboxylic group is left free. Pantoic acid, an aromatic dicarboxylic acid, is an exception since it is used as a means of obtaining prolonged action by forming slightly soluble salts with certain basic drugs. Seias *et al.* (9) reviewed the use of this salt form in preparing sustained-release preparations. More recently, latentiation of dihydrostreptomycin (10)

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
Jimena Escobar Uribe

ASUNTO

Radicación	05-100510
Trámite	011
Evento	379
Actuación	411
Oficio	3212
Folios	015

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	PCT /EP2004/003478		
Fecha de Presentación Internal.	04/01/2004		

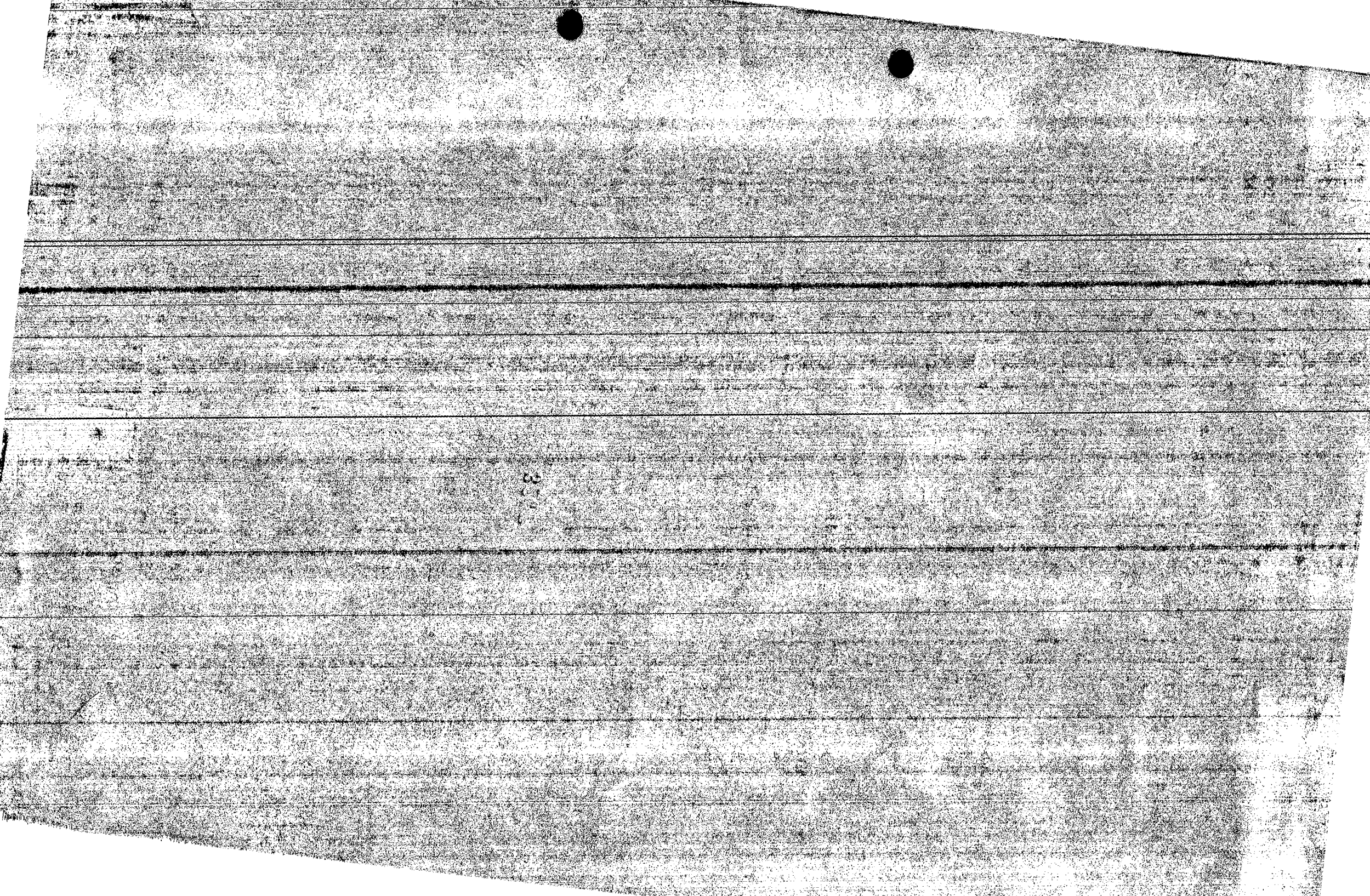
Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 6 a 45 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: 1 – 18. Folios 49 a 56 como se radicó inicialmente.
1 – 14. Folios 122 a 127 del nuevo capítulo reivindicatorio.
- 1.3. Prioridad: US 60/459.726 del 04/02/2003.
- 1.4. Respuesta del solicitante: Folios 111 – 127.

2. Objeto de la invención

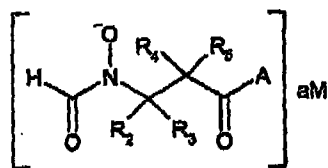
- Título de la solicitud: COMPUESTOS CRISTALINOS DE N-FORMIL HIDROXILAMINA.



137

- La presente invención se refiere a sales cristalinas de compuestos de N-formil hidroxilamina de fórmula I, procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que las contienen.

Reivindicaciones 1 - 12: Una sal cristalina de la fórmula (I):



Donde M es Ca, Zn o Mg.

Y modalidades especiales de la misma, caracterizada además por su contenido de agua y por su patrón de difracción de polvo de rayos X.

Reivindicación 13: Procedimiento para preparar una sal cristalina de fórmula I.

Reivindicación 14: Una composición farmacéutica que comprende una sal cristalina de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de formas diferentes o alternativas a las amorfas, de compuestos derivados de N-formilhidroxilamina que no presenten las dificultades que estos presentan en cuanto a estabilidad, dificultad de formulación, solubilidad y pureza.

Para solucionar este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona sales cristalinas de fórmula (I), procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que las contienen.

- Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61K31/401, A61K31/4439, C07D401/12, A61P31/04.

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 04-02-2003, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta y se encontró el siguiente:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9939704	ANTIBACTERIAL AGENTS	08/12/1999
D2	Libro*	Polymorphism	1987
D3	Libro**	Cristalización. Polimorfismo	11/1982

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

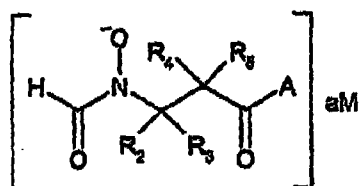
** HELMAN José, FARMACOTECNIA TEÓRICA Y PRÁCTICA. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, 1982. Pág 1139 a 1143.

Anterioridad D1 en los folios 95 a 104, D2 en los folios 128 a 130 y D3 en los folios 131 a 135.

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

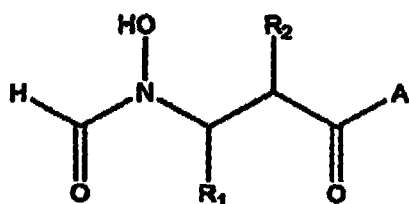
7.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- La reivindicación 1 se refiere a una sal cristalina de fórmula I:



Donde M es Ca, Zn o Mg.

D1 que divulga la formación de diversas sales del compuesto inhibidor de PDF de fórmula I, a partir de bases provenientes de metales como sodio, potasio, magnesio y calcio, entre otras (Folios 97 - 98). Adicionalmente en el folio 102, se describe la obtención del compuesto del ejemplo 13: 2R-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-(1S-dimetilcarbamoil-2,2-dimetil-1-propil)amida del ácido hexanoico (etapas F y G) en una forma cristalina, la cual es adecuada para cristalografía por rayos X.



Fórmula I

La sal reivindicada en la cláusula 1, se diferencia de D1 en que menciona la expresión sal cristalina. Sin embargo, esta sal cristalina no parece conceder un efecto técnico inesperado o sorprendente frente al compuesto de fórmula I en forma base u otras sales del mismo.

El problema técnico objetivo de la solicitud es cómo proporcionar sales cristalinas alternativas de los compuestos de fórmula I de D1.

Por otro lado, la formación de sales cristalinas no es inesperada para el compuesto base que da lugar a las sales de la presente invención, debido que la presencia de enlaces de hidrogeno y la variabilidad en los mismos, contribuye al polimorfismo en el compuesto de fórmula I de D1 (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 de fórmula I y de compuestos cristalinos de la misma, como el presente en el ejemplo 13 de D1, sugiere la búsqueda de otros estados cristalinos (polimorfos), que conlleven a configuraciones espaciales mas 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 D1 ya se conocía una forma para solucionar el problema técnico, a saber, proporcionar sales alternativas del compuesto inhibidor de PDF de fórmula I; el experto en la materia podría obtener las sales reivindicadas a partir de las sales de metales divalentes como calcio y magnesio de D1, y con las enseñanzas de D2, como una alternativa a las existentes en el estado de la técnica. Adicionalmente, siguiendo las enseñanzas y sugerencias de la misma anterioridad, de obtener formas cristalinas como la que allí se describe en el folio 102.

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

- La reivindicación 13 se refiere a un procedimiento para preparar una sal cristalina de fórmula I, caracterizado porque comprende disolver la forma amorfa en un solvente adecuado a 20°C, poner en contacto el compuesto disuelto con una base y una sal metálica para formar la sal cristalina de fórmula I y separar y secar a una temperatura de 20°C a 40°C bajo vacío o presión normal.

D1 que es el estado de la técnica más cercano, enseña como pueden formarse sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I con bases por ejemplo de Mg y Ca (Folios 98 y 99).

El procedimiento reivindicado se diferencia de D1 en que menciona expresamente las etapas de disolución de la forma amorfa en un solvente, hacer reaccionar el compuesto disuelto con una base y una sal metálica, separación y secado; y por las condiciones de reacción específicas como la temperatura. Sin embargo, en D1 se menciona la formación de sales de los compuestos de fórmula I, cuando estos se hacen reaccionar con bases por ejemplo de Mg y Ca. 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 de fórmula I.

Adicionalmente, la parte del procedimiento reivindicado en donde reacciona el compuesto disuelto de carácter ácido con una base y sal metálica de carácter básico, es comúnmente conocido para la obtención de una sal. En cuanto a la otra parte, relacionada con las condiciones de reacción y adición de un solvente, el experto en la materia con el conocimiento previo de la propiedad inherente del polimorfismo de la molécula de fórmula I debida a su estructura – como enseña D2 – que lo guía hacia la obtención de formas cristalinas; atendería las enseñanzas del capítulo de cristalografía de la Farmacotecnia teórica y práctica del doctor José Herman (D3): *“ Como en todo proceso de transferencia de materia entre fases, la fuerza impulsora es un gradiente de concentraciones, entre la solución y la cara del cristal del sólido en crecimiento. Esto exige que se alcance una cierta sobresaturación, o sea que se sobrepase el valor de solubilidad que corresponda a la temperatura y presión del sistema. La manera de obtener esa sobresaturación va a depender del tipo de sistema que se considere. Podrá ser:*

- 140
- 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 la reivindicación 13 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.

Por lo tanto, resultaría obvio para una persona versada en la materia hacer reaccionar bases de metales alcalinos como Mg y Ca, entre otros, con el compuesto de fórmula I como se enseña en D1 y atendiendo las enseñanzas de D2 y D3, para obtener las diferentes sales que se pretenden proteger en la presente solicitud.

Por lo tanto, el proceso de la reivindicación 13, no parece tener nivel inventivo.

- La reivindicación 14 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una sal cristalina de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Dicha composición, ve afectado su nivel inventivo ya que las sales que la caracterizan carecen del mismo y porque en D1 se enseñan composiciones farmacéuticas que comprenden sales farmacéuticamente aceptables como las de calcio y magnesio de los compuestos de fórmula I (Folio 98).

5. Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9939704	1 - 14	Nivel inventivo
D2	Libro*	1 - 13	Nivel inventivo
D3	Libro**	13	Nivel inventivo

6. Respuesta a los Argumentos del Solicitante

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

1. Manifiesta el solicitante que las ventajas técnicas de la invención se encuentran enunciadas y sustentadas por la descripción en términos de su facilidad en la formulación, solubilidad y pureza (Folio 113).

Se aclara al solicitante que el capítulo descriptivo se limita a mencionar cómo para un experto en la materia, las formas cristalinas de las sustancias de fármaco

141

pueden resolver o mitigar problemas como la dificultad para formular, inestabilidad y solubilidad no confiable de las formas amorfas; sin embargo no especifica ni demuestra las ventajas técnicas a respecto, de las formas cristalinas de la presente invención.

2. Afirma el solicitante que la SIC basó su examen de nivel inventivo en las semejanzas y diferencias haciendo de lado las demás reglas y consideraciones, argumentando tan solo que las sales reivindicadas en las cláusulas 1 a 12, se diferencian de D1 en que mencionan específicamente la expresión sal cristalina, sin prestar mayor atención al hecho que los compuestos de la invención presentan ventajas sorprendentes en cuanto a la solubilidad, estabilidad química y pureza (Folio 114).

Se aclara al solicitante que en la evaluación de nivel inventivo se analizan en conjunto las características técnicas esenciales de la invención, el efecto técnico producido a partir de la diferencia de las mismas con el estado de la técnica más cercano y si dicho efecto es sorprendente e inesperado para el experto en la materia. Por lo tanto, teniendo en cuenta que la mencionada diferencia de la reivindicación 1 con D1, no parece conceder un efecto técnico inesperado o sorprendente ya que no existe evidencia que permita reconocer que las sales reivindicadas poseen ventajas como las que menciona el solicitante en cuanto a la solubilidad, estabilidad química y pureza, que no tuviera el compuesto de fórmula I en forma base u otras sales del mismo; no es posible reconocer el nivel inventivo de las sales de la presente invención.

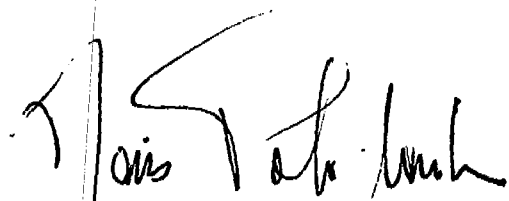
3. Argumenta el solicitante que la anterioridad D1 no enseña ni sugiere el problema planteado en esta invención, es decir la necesidad de formas cristalinas de compuestos derivados de N-formil hidroxilamina que presenten características mejoradas de estabilidad, solubilidad y pureza, y por ende tampoco sugiere alguna clase de solución al mismo que pudiera conducir de manera evidente a una persona versada en la técnica a la solución planteada por el solicitante (Folio 115).

Se aclara al solicitante que en D1 se menciona la presencia de una forma cristalina (folio 102), lo cual sugiere la búsqueda de otras formas cristalinas. Por otra parte, el documento D2 menciona como a partir de la forma amorfa de un compuesto se puede establecer si éste presenta o no propiedades como polimorfismo. Por lo tanto, al combinarse las enseñanzas de las anterioridades D1 y D2, con el conocimiento que posee el experto en la materia sobre cómo las formas cristalinas de los compuestos son, generalmente, mas estables que las formas amorfas, cómo el estado energético de las configuraciones amorfas altamente inestables tiende a transformarse en una forma más estable (cristalina), lo que lo llevaría a la tarea común de investigar la obtención de estados estables como los cristalinos (polimorfos); es posible llegar a la obtención de las formas cristalinas reivindicadas con expectativa de éxito. Adicionalmente, a diferencia de lo mencionado por el solicitante, no existe evidencia que permita establecer que las formas cristalinas de los compuestos derivados de N-formil hidroxilamina de fórmula I, presenten características mejoradas de estabilidad, solubilidad y pureza, como prueba de la estabilidad de su configuración cristalina.

Por lo tanto, como no se logra identificar el verdadero paso inventivo pretendido por el solicitante, no es posible considerar que la presente solicitud tenga nivel inventivo. Así las cosas, las sales de la invención, son compuestos alternativos frente a los presentes en el estado de la técnica.

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
13 MAR. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 397	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202071
------------------------------------	--