

Señor Director
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-036970- -00004-0000

Fecha: 2013-02-14 16:47:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 82 **83**

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. **09.036.970**
Asunto : Solicitud de patente para: **FORMA CRISTALINA DE 2-
CLORO-5-[3,6-DIHIDRO-3-METIL-2,6-DIOXO-4-
(TRIFLUOROMETIL)-1-(2H)-PIRIMIDINIL]-4-FLUORO-N-
[[METIL(1-METILETIL)AMINO]SULFONIL]BENZAMIDA**
Solicitante : BASF SE
Fecha solicitud : 13 de abril de 2009

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **17637** notificado por fijación en lista el 9 de octubre de 2012.
2. Mediante memorial del 28 de diciembre de 2012 se solicitó oportunamente plazo para responder la acción oficial No. **17637**.
3. Mediante oficio No. **17637** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del pliego reivindicatorio, claridad del capítulo descriptivo y al nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 14 en vista de los documentos D1: WO0183459, D2: Advanced Drug Delivery Reviews 56 (2004) 275-300, D3: Advanced Drug Delivery Reviews 48 (2001) 3-26, y D4: Farmacia Práctica Remington, Vol.2., 19ª Edición, Editorial Médica Panamericana, Capítulo 83 Preformulación (págs. 2226-2231).

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

4. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

4.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 10 reivindicaciones.

Buscando superar las objeciones hechas por parte del señor Examinador, se han introducido las siguientes modificaciones al pliego reivindicatorio:

- La reivindicación 1 ha sido modificada especificando que la forma cristalina II nueva de 2-cloro-5-[3,6-dihidro-3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1-(2H)pirimidinil]-4-fluoro-N-[[metil(1-metiletil)amino]sulfonil] benzamida (en lo sucesivo llamado feniluracilo I) es una modificación cristalina monoclinica que, de acuerdo a estudios de cristales simples, tiene el grupo espacial P2(1)/c. También se incluyeron los datos cristalográficos para caracterizar completamente la celda unitaria. Esta modificación se encuentra soportada en la página 2, línea 13 a página 3, línea 4. El volumen de la celda unitaria y la densidad no es incluida en la reivindicación 1, ya que ambos valores se calculan a partir de las dimensiones de la celda unitaria (es decir, longitud de los bordes y ángulos) y el número de moléculas en la celda unitaria (sólo la densidad). Adicionalmente, la reivindicación 2 original fue incluida en la reivindicación 1.

En adición, el término '*esencialmente está exento*' ha sido especificado para clarificar que la cantidad de solvente en la red cristalina es menor al 10% en moles basado en feniluracilo I. El soporte puede ser encontrado en la página 2, líneas 8-12.

- La nueva reivindicación 4, que corresponde a la reivindicación 6 original, ha sido modificada incluyendo las características de la reivindicación 7 original y reemplazando la expresión '*esencialmente exento de agua*' con la expresión más específica '*la concentración de agua no excede el 10% en peso, basado en la cantidad total de disolvente*'.

- La nueva reivindicación 5, que corresponde a la reivindicación 8 original, ha sido modificada reemplazando la expresión '*enfriando y/o concentrando*' por '*enfriando, concentrando, o enfriando y concentrando*'.
- Las nuevas reivindicaciones 3 y 5 a 10 corresponden a las reivindicaciones 4 y 8 a 13.
- La reivindicación 14 ha sido eliminada.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

Por otro lado, cordialmente señalamos que las reivindicaciones 6 y 7 originales (nueva 4) tiene especificada la cantidad máxima de agua incluida en el disolvente orgánico y el disolvente orgánico ha sido limitado a una selección definida de disolventes específicos. En adición, amablemente manifestamos que la descripción proporciona suficiente orientación para seleccionar un disolvente orgánico apropiado. Como evidente para una persona del oficio normalmente versada en la materia en vista de la descripción, todos los disolventes orgánicos y las mezclas de disolventes mencionadas en la reivindicación 4 son, en principio, disolventes adecuados ya que son capaces de disolver suficientemente el feniluracilo I a una temperatura elevada (página 4, líneas 7-10). Mayor orientación se encuentra en los ejemplos de las páginas 16 y 17. Lo que es más, la presente solicitud no reivindica un proceso para la preparación de solvatos pero los cristalinos, esencialmente la forma libre de disolventes de feniluracilo I. En consecuencia, una limitación adicional del disolvente orgánico sería una limitación indebida de la presente invención.

En cuanto a la objeción realizada a las reivindicaciones 8 a 10 originales (nuevas 5 a 7), respetuosamente señalamos que hay suficiente orientación proporcionada en la descripción. En particular, sobre la base de la información dada en la página 7, línea 27, hasta la página 10, línea 7, en combinación con los ejemplos de trabajo en la página 16 de la memoria descriptiva, una persona del oficio normalmente versada en la materia puede fácilmente preparar la forma cristalina II de acuerdo con el proceso de la reivindicación 4. Lo que es más, si es necesario, fácilmente será capaz de adaptar los procedimientos descritos en la descripción para condiciones específicas, tales como un disolvente específico, por ejemplo mediante la realización de pruebas de rutina.

Por último, queremos llamar la atención de Su Despacho en el sentido que se objetan también las reivindicaciones 15 a 17, cuando el único capítulo reivindicatorio que

obra en el expediente, antes de la expedición del oficio 17637, fue presentado el 13 de abril de 2009 y consta de catorce reivindicaciones únicamente, por lo que resulta inaudito que se objeten reivindicaciones inexistentes.

Por todo lo anterior, las objeciones realizadas por el examinador en el oficio 17637 se consideran superadas.

4.2 Argumentos a favor de la claridad de la descripción de la presente solicitud

Respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con la objeción realizada por el Examinador en donde dice que la descripción no es clara. Contrario a lo referido por Su Despacho, la descripción muestra en detalle al menos una forma de lograr la forma cristalina II, incluyendo los pasos esenciales y las condiciones experimentales, en la página 3, línea 6, hasta la página 10, línea 36 y en la página 16, línea 13, a la página 17, línea 19.

Además, los datos suficientes para caracterizar la forma cristalina II se dan a conocer en la página 2, línea 21 a la página 3, línea 19, en las figuras 1 y 2 y en la página 16, línea 27 a página 17, línea 7, de la descripción presentada. En particular, se dan datos detallados sobre los reflejos difractométricos de polvo de rayos X, de las dimensiones de la celda unitaria obtenida mediante el análisis de monocristales de la forma II, en el termograma obtenido por DSC y en el espectro IR.

Además, es claro a partir de la descripción, especialmente a partir de la página 2, líneas 2 a 4, y página 22, líneas 2 a 10, que el problema técnico que la invención pretende resolver es proporcionar una nueva forma sólida de feniluracilo I que tiene una aptitud mejorada para la preparación de formulaciones que comprenden feniluracilo I en forma de partículas.

Con respecto al uso de cristales de siembra en el proceso de preparación de la forma cristalina II que el examinador ha planteado, es evidente para una persona del oficio normalmente versada en la materia que los cristales obtenidos por los procesos para preparar la forma II descritos en la solicitud, por ejemplo los procesos de los ejemplos, son adecuados como cristales de siembra. Una descripción detallada sobre cómo utilizar este tipo de cristales de siembra se da en la página 8, línea 25 hasta la página 10, línea 1.

En conclusión, la especificación describe la invención de una manera suficientemente clara y completa para que pueda ser fácilmente reproducido por una persona experta del oficio normalmente versada en la materia.

4.3 Argumentos a favor del nivel inventivo de la presente solicitud

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

Artículo 18.- 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.

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

Respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha expuesto en la Interpretación Prejudicial del proceso 13-IP-2010:

“En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado”.

[Señalado fuera del texto]

Por lo anterior, se entiende que para que una persona medianamente versada en la materia pudiera derivar de manera obvia una invención, requeriría simplemente aplicar sus conocimientos técnicos. En contraste, todo aquello que va más allá de la simple aplicación de los conocimientos técnicos y que no ha sido revelado en el estado de la técnica, debe ser considerado inventivo.

A este respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

Amablemente señalamos que el Examinador erróneamente afirma que D1 da a conocer una forma cristalina de feniluracilo I. Más bien, D1 describe la forma amorfa del feniluracilo I. Esto puede ser visto a partir del punto de fusión bajo de 93-95 °C (D1: compuesto 101, página 57). En contraste con esto, la forma reivindicada es cristalina y muestra una difracción de rayos X específica. Tal patrón de difracción no se encuentra para la forma amorfa, ya que una forma amorfa no muestra difracciones en absoluto. Aparte de que la forma reivindicada cristalina tiene un punto de fusión en el rango de 170 a 200 °C con un pico máximo en el intervalo de 180-190 °C (página 3, líneas 9 a 13 de la presente solicitud). Este punto de fusión es claramente distinto al punto de fusión de la forma amorfa conocida en D1. Por lo tanto, el compuesto que se reivindica es claramente un material nuevo, que es distinto del feniluracilo I amorfo de D1 por tener diferentes propiedades fisicoquímicas. Por lo tanto, contrariamente a la afirmación del Examinador, la presente solicitud proporciona información suficiente que permite caracterizar de forma inequívoca la nueva forma cristalina II y claramente lo distingue del polimorfo conocido en el estado de la técnica.

Así mismo, los documentos D2 a D4 no describen en absoluto un feniluracilo I cristalino.

Como se mencionó anteriormente, respetuosamente comentamos que el Examinador incorrectamente argumenta que la presente solicitud no proporciona evidencia de que la nueva forma cristalina II de feniluracilo se asocia con un efecto técnico inesperado. Parece sostener que los ejemplos comparativos en las páginas 27 a 31 de la descripción presentada son impropios. Sin embargo, lo opuesto es cierto: en los ejemplos comparativos dos formas sólidas I y II de feniluracilo I se comparan una con otra. Las condiciones experimentales de todos los experimentos son completamente idénticas con la única excepción de que en un conjunto de experimentos la nueva forma cristalina II se utiliza mientras que en el otro, para efectos de comparación, se utiliza la

forma amorfa I de D1. Así, los dos grupos difieren sólo con respecto a un factor, es decir, el tipo de forma de sólido de feniluracilo I utilizado. En consecuencia, los ejemplos comparativos son indudablemente conducidos correctamente y de la mejor manera posible. Por lo tanto, los valores obtenidos en estos experimentos son válidos.

El examinador se equivoca al comparar la nueva forma II que es cristalina se compara con la forma I que es amorfa. En este sentido, cordialmente señalamos que solo esta forma amorfa, pero no la forma cristalina del feniluracilo I es conocida en el estado del arte. Por lo tanto, la forma amorfa I de D1 representa el estado de la técnica más cercano y así, con el fin de evaluar las propiedades de la nueva forma II frente a la técnica anterior, no había más remedio que utilizar la forma amorfa I en los ejemplos comparativos.

Por otra parte, el señor Examinador argumenta que los ejemplos comparativos de la presente solicitud no son indicativos de un nivel inventivo, porque, según él, es evidente para una persona del oficio normalmente versada en la materia que un material cristalino proporcione formulaciones más estables que los materiales amorfos. Sin embargo, al afirmar esto, por un lado, ignora el hecho de que el estado de la técnica no sugiere en lo absoluto, cualquier forma cristalina de feniluracilo I, y mucho menos la nueva forma II, como se discute más en detalle a continuación. Por otro lado, se evidencia una malinterpretación en los ejemplos comparativos de la presente solicitud, los cuales más bien demuestran que la forma cristalina II de feniluracilo I proporciona una mayor actividad herbicida.

De hecho, en la presente solicitud, se han proporcionado pruebas sólidas de que la nueva forma II proporciona una ventaja técnica sobre la forma I. Como se muestra en los resultados de las pruebas de herbicidas que se resumen en los cuadros 4 a 6 en las páginas 31 y 33, la nueva forma II proporciona una mayor actividad herbicida y al mismo tiempo, es menos perjudicial para las plantas útiles.

En particular, la actividad herbicida de la forma cristalina II reivindicada ha demostrado ser significativamente mayor, en la mayoría de los casos más del 10%, en muchos casos más de 20% que la actividad herbicida de la forma I amorfa.

Mientras que la actividad herbicida de la forma II es más alta contra plantas dañinas, al mismo tiempo su actividad contra plantas útiles es menor en comparación a la forma amorfa I. En otras palabras, la forma cristalina II reivindicada presenta una mayor selectividad hacia las plantas dañinas, lo cual es claramente un beneficio al aplicar el compuesto en los cultivos. A partir de estos datos presentados en la solicitud,

respetuosamente señalamos que es evidente la eficacia herbicida más alta de los resultados del polimorfo reivindicado en una manera impredecible a partir de las propiedades de la forma cristalina II. Por lo tanto, la eficacia herbicida mejorada es un beneficio sorprendente, que no se podría derivar del estado de la técnica.

Por otra parte, los siguientes argumentos se encuentran basados con respecto a la patentabilidad de la invención reivindicada no sólo en D1 a D4, sino además en las referencias adjuntas:

- Entrada de Wikipedia "Polimorfismo (ciencia de los materiales)",
- Conferencia sobre "La cristalización de pequeñas moléculas", realizada por Jessica K. Liang durante la Escuela de Verano ACS 2003 en el Instituto de Tecnología de Illinois, Chicago, Illinois.

Amablemente señalamos, que es un hecho bien conocido que en un laboratorio químico los compuestos orgánicos son más difíciles de cristalizar o no cristalizan en absoluto, mientras que sólo un pequeño número de compuestos cristaliza muy fácilmente. La pregunta de si un compuesto es propenso a la cristalización o no depende de factores intrínsecos tales como efectos de empaquetamiento y efectos conformacionales, es decir, efectos relacionados al arreglo espacial de las moléculas dentro de los cristales o la conformación de las moléculas dentro de los cristales (páginas 17 a 19 de la conferencia de Liang), pero también los factores ambientales pueden jugar un papel tal como nivel de pureza, presencia de impurezas, el nivel de sobresaturación, de la temperatura y el cambio en condiciones de agitación (sección "Razones" de la entrada de Wikipedia). Frecuentemente, se requiere de miles de experimentos para encontrar una sola forma de sólido cristalino o semicristalino y, a menudo una persona del oficio normalmente versada en la materia puede no encontrar una forma cristalina en absoluto.

Las formas cristalinas de compuestos bioactivos juegan un papel importante en la industria farmacéutica y es deseable elegir la forma más adecuada y estable de un fármaco en el estado inicial del desarrollo del fármaco (D4: resumen). Sin embargo, el hallazgo de una forma cristalina no es predecible *'y el descubrimiento de la forma sólida sigue siendo un ejercicio experimental, donde los métodos manuales de detección se utilizan para explorar la diversidad de forma de un compuesto'* (D2: página 277, columna izquierda, primer párrafo). *'A diferencia de las sales, que en su mayor parte pueden ser proféticamente reivindicadas basados en una comprensión de la estructura química del compuesto y sus constantes de ionización, la existencia y la identidad de los hidratos, solvatos, co-cristales y polimorfos han desafiado la predicción'* (D2: página 296, columna derecha, centro del segundo párrafo). Además se afirma en D2 que *'la predicción de un polimorfo de productos farmacéuticos se ve frustrada por la complejidad de moléculas*

farmacéuticas activas' y además que 'El número de grados de libertad en ángulos de torsión y el recuento de la molécula en la celda unitaria (...) son con frecuencia demasiado grandes para permitir cálculos en una escala de tiempo razonable' (D2: página 291, columna derecha, segundo párrafo).

Por lo anterior, es evidente que el conocer el compuesto de feniluracilo del ejemplo 101 en D1 no permite predecir que una forma cristalina de la misma pueda existir, y mucho menos a predicción de la forma II. En particular, no será posible predecir, cómo tal forma puede ser preparada. D2 establece que *'...hay una falta de comprensión fundamental del proceso de nucleación y los factores específicos que contribuyen a la cristalización de diversas formas de un compuesto'* (D2: página 277, columna izquierda, primer párrafo). Aparentemente, la preparación de una forma cristalina específica por primera vez no es una cuestión de rutina. Aunque, el alto rendimiento de cristalización puede ayudar a la búsqueda de nuevos polimorfos, se admite en D2 el alto rendimiento de la cristalización *'no es común en el campo del desarrollo farmacéutico'* (D2: resumen).

De lo anterior, es claro que una vez un compuesto bioactivo es identificado, normalmente miles de experimentos serán necesarios para identificar una posible forma cristalina y que no hay ninguna expectativa de que esa forma realmente existe. Aunque la cristalización-HT puede ayudar, esto va más allá de la práctica habitual. Por otra parte, este no es el final de la historia. Además, existe una necesidad para caracterización posterior de detección de las formas cristalinas para permitir la clasificación y selección de la forma más adecuada para el desarrollo (D2: página 278, columna derecha, primer párrafo). Esto se debe a que las propiedades de un polimorfo no se pueden predecir.

Lo anterior puede ser resumido de la siguiente manera:

1. El *'mismo compuesto orgánico'* puede existir en diferentes modificaciones cristalinas (polimorfos);
2. La existencia de un polimorfo específico, es, sin embargo, no predecible;
3. Un polimorfo específico no puede ser encontrado mediante experimentos de rutina;
4. Los diferentes polimorfos pueden ser significativamente diferentes en términos de tanto sus estructuras como de sus propiedades físicas y químicas – Consecuentemente, diferentes polimorfos son materiales diferentes;
5. Sin embargo, la predicción de las propiedades no es posible y aún más después de la caracterización de detección es obligatorio.

Consecuentemente, el descubrimiento de un nuevo polimorfo de un compuesto particular requiere un esfuerzo no rutinario y no hay ninguna expectativa de éxito de encontrar una forma en absoluto.

Por lo tanto, generalmente es aceptado por las autoridades de patentes que nuevos polimorfos de compuestos conocidos, sean nuevos materiales que son susceptibles a la protección de la patente. En este sentido, D2 llega a la conclusión de que *'en general, las formas de cristales discretas se consideran patentables y no obvias'* y que *'Estas formas son candidatos para la protección de la propiedad intelectual independiente'* (D2: páginas 296 y 297, el párrafo de unión de ambas páginas).

Aparentemente, personas expertas en cristalización como los autores de D2 consideran los hallazgos de un polimorfo como algo que no es de rutina ni evidente. Esto es especialmente cierto, si la forma particular tiene un beneficio sorprendente.

Volviendo al presente caso, es importante señalar que D1 ejemplifica más de 90 compuestos que principalmente califican como compuestos herbicidas. Así, para la persona del oficio normalmente versado en la materia la pregunta que se plantea, es cuál componente elegir para un mayor desarrollo y cuál compuesto se debe elegir para la búsqueda de nuevos polimorfos. Normalmente, la persona versada en la materia elegirá un compuesto para el que la utilidad ha sido demostrada. En D1, un gran número de compuestos fue probado con respecto a su bioactividad. El compuesto del ejemplo 101, que corresponde al feniluracilo I, no se encuentra entre los compuestos probados. De hecho, no hay ningún indicio en D1 que el feniluracilo I sea particularmente útil. Por lo tanto, una persona del oficio normalmente versada en la materia no habría considerado que el compuesto del ejemplo 101 vale la pena de gastar el esfuerzo de tiempo consumido de encontrar un polimorfo cristalino (sin ninguna expectativa de éxito de encontrar un polimorfo cristalino estable) y, posteriormente, analizar el compuesto con el fin de encontrar un beneficio particular (sin ninguna expectativa de éxito en la búsqueda de un beneficio).

Por lo tanto, una persona del oficio normalmente versada en la materia no estaría motivada para elegir el ejemplo 101 de D1 para su posterior análisis y tampoco habría motivación de proporcionar un polimorfo del mismo, y mucho menos la forma anhidrato II específica reivindicado en la presente solicitud. También es claro a partir de lo anterior,

que el estado de la técnica previo no proporciona suficiente orientación de cómo preparar la forma anhidrato II y que una persona del oficio normalmente versada en la materia no podría razonablemente esperar que la forma anhidrato II específica tiene un beneficio sobre la forma amorfa de D1. En consecuencia, la materia reivindicada si involucra un nivel inventivo sobre D1 en vista de D2.

Lo mismo es cierto para los documentos D3 y D4. El documento D3 no aporta información relevante a la enseñanza de D2. Por el contrario, respetuosamente señalamos que el Examinador solo se basa en una afirmación muy general tal como '*es deseable escoger el polimorfo más adecuado en las etapas iniciales del desarrollo del fármaco*'. El documento D4 enseña conocimientos generales con respecto al polimorfismo en el desarrollo de fármacos y por lo tanto no contribuye en ninguna forma al problema particular. Por consiguiente, ni D3 ni D4 proporcionan ninguna información útil sobre cómo predecir y/o preparar ciertas formas cristalinas de tipos específicos de compuestos, sin mencionar los compuestos en cuestión. En consecuencia, la materia reivindicada implica un nivel inventivo sobre D1 en vista de D3 y/o D4.

De lo anterior, se puede concluir que el hallazgo de la forma cristalina II reivindicada va mucho más allá de la experimentación de rutina. Por lo tanto, el hallazgo de dicha forma cristalina estable está basado claramente en un nivel inventivo.

Por otra parte, el polimorfo reivindicado tiene una propiedad sorprendente, es decir, un incremento en la actividad herbicida en comparación con la actividad herbicida de la forma amorfa conocida. Como se señaló anteriormente, el incremento en la actividad herbicida es claramente un resultado de sus propiedades cristalográficas intrínsecas. Por lo tanto, la mejora de la eficacia herbicida no puede derivarse de la técnica previa.

Finalmente, la forma cristalina II de la reivindicación 1 y el método para su preparación se basa claramente en un nivel inventivo frente a los documentos D1, D2, D3, D4 y/o su combinación. Adicionalmente, debido a que las reivindicaciones dependientes comparten las características de la reivindicación 1 inventiva, también tienen nivel inventivo.

3.4 Conclusión

Por todo lo anterior el documento D1, D2, D3, D4 o su combinación no resulta una anterioridad válida capaz de afectar el nivel inventivo del producto de la presente solicitud. Por lo tanto, consideramos que el Examinador está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

Dicho mérito investigativo ha sido reconocido por otras oficinas de patentes del mundo, las cuales han otorgado patentes para invenciones equivalentes. Tal es el caso de Estados Unidos, patente No. US8362026 (B2); España, patente No. ES2361206 (T3); Europa, patente No. EP2081914 (B1); Eurasia, patente No. EA015518 (B1) y Austria, patente No. AT500232 (T).

Si bien es cierto que cada país es autónomo en conceder o negar el privilegio de patente para una solicitud, también es cierto que los requisitos de concesión de dichos privilegios son universales, esto es, novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, como también la forma de evaluarlos. Así las cosas, el hecho de que la misma solicitud cumpla con los mencionados requisitos en diferentes países, como se mencionó anteriormente, es un claro indicio del merecimiento de la patente en Colombia.

4. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 17637, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

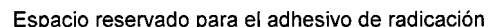
5. Anexos

- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente
- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 10 reivindicaciones
- Entrada de Wikipedia "Polimorfismo (ciencia de los materiales)"
- Conferencia sobre "La cristalización de pequeñas moléculas", realizada por Jessica K. Liang durante la Escuela de Verano ACS 2003 en el Instituto de Tecnología de Illinois, Chicago, Illinois.

Señor Director,

Luiz Clemencia de Páez
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

COLO-16452-0841-031-3
SGD\SGD\ID-236074\WPC16452
No. M-2013-236074\SGD



1. Identificación del Tramite

- ☐ Error material

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

Persona Natural

Persona Jurídica

☒

BASF SE

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Alemania	Ludwigshafen 67056	Ludwigshafen
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre
De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación
C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 -35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 09.036.970

Aparece

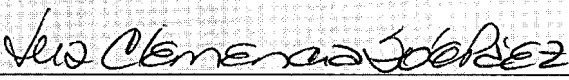
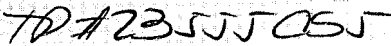
Debe ser

Modificación:

- ☒ **Modificación al capítulo reivindicatorio.**
Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 10 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.
- ☐ **Modificación al capítulo descriptivo.**
- ☐ **Modificación al resumen.**
- ☐ **Modificación a los dibujos.**
- ☐ **Modificación al solicitante.**

5. Anexos

- ☐ Poder, si fuere el caso.
- ☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555 

SGD\NCA\WPC16452\ID-236096

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, **caracterizado** porque es una forma cristalina II monoclinica, esencialmente exenta de disolvente, de 2-cloro-5-[3,6-dihidro-3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1-(2H)pirimidinil]-4-fluoro-N-[[metil(1-metiletil)amino]sulfonil] benzamida que, de acuerdo a estudios de cristales simples, tiene el grupo espacial P2(1)/c, y que tiene los siguientes datos cristalográficos:

a	9.377(5) Å
b	7.698(4) Å
c	28.12(2) Å
α	90°
β	96.37(3)°
γ	90°
Z	4

en donde a, b y c son las longitudes de los bordes de la celda unitaria,

α , β y γ son los ángulos de la celda unitaria y

Z es el número de moléculas en la celda unitaria y

donde la cantidad de disolvente en la red cristalina es menor a 10% en moles, basado en el 2-cloro-5-[3,6-dihidro-3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1-(2H)pirimidinil]-4-fluoro-N-[[metil(1-metiletil)amino]sulfonil] benzamida; y

el cual, en un difractograma de polvos por medio de rayos X, a 25°C y con radiación Cu-K α , muestra los siguientes reflejos, dados como reflejos de 2 θ : 6.3 $\pm$ 0.3°, 9.4 $\pm$ 0.3°, 10.9 $\pm$ 0.3°, 11.9 $\pm$ 0.3°, 12.6 $\pm$ 0.3°, 15.0 $\pm$ 0.3°, 15.8 $\pm$ 0.3°, 17.1 $\pm$ 0.3°, 20.0 $\pm$ 0.3°, 20.4 $\pm$ 0.3°, 24.7 $\pm$ 0.3°, 25.2 $\pm$ 0.3°, 26.2 $\pm$ 0.3°.

2. La forma cristalina II conforme a la reivindicación 1 **caracterizada** porque presenta un pico de fusión dentro del rango que va de 170 a 200°C con un pico máximo dentro del rango de 180 a 190°C.
3. La forma cristalina II conforme a la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque tiene un contenido de 2-cloro-5-[3,6-dihidro-3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1-(2H)-pirimidinil]-4-fluoro-N-[[metil(1-

metiletil)amino]sulfonil]benzamida de al menos 94% en peso.

4. Un proceso para la preparación de la forma cristalina II conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque comprende:
 - i) proporcionar una solución de 2-cloro-5-[3,6-dihidro-3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1-(2H)-pirimidinil]-4-fluoro-N-[[metil-(1-metiletil)amino]sulfonil]benzamida en un disolvente orgánico, en el cual la concentración de agua no excede el 10% en peso, basado en la cantidad total de disolvente,
 - ii) lograr una cristalización de 2-cloro-5-[3,6-dihidro-3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1-(2H)-pirimidinil]-4-fluoro-N-[[metil-(1-metiletil)amino]sulfonil]benzamida en un período de al menos 1 h, en donde el disolvente orgánico es seleccionado de entre alcanos-C₁-C₆, cetonas acíclicas que tienen de 3 a 8 átomos de carbono, cetonas cíclicas que tienen de 5 a 8 átomos de carbono, mono-alkil-C₁-C₃-bencenos, clorobenceno, diclorobencenos, éteres dialquílicos-C₁-C₆, éteres alicíclicos de 5 ó 6 miembros, nitroalcanos que tienen de 1 a 3 átomos de carbono, ésteres alquílicos C₁-C₄ de ácidos carboxílicos alifáticos C₁-C₄, alquinitrilos que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, N,N-dimetilamidas de ácidos carboxílicos alifáticos C₁-C₄, y sus mezclas.
5. El proceso conforme a la reivindicación 4, **caracterizado** porque la cristalización se logra enfriando, concentrando, o enfriando y concentrando la solución proporcionada en el paso i).
6. El proceso conforme a cualquiera de las reivindicaciones 4 ó 5, **caracterizado** porque la cristalización se logra adicionando un disolvente que reduce la solubilidad.
7. El proceso conforme a cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, **caracterizado** porque la cristalización es efectuada en presencia de cristales seminales de la forma II.
8. Una composición fitoprotectora **caracterizada** porque comprende la forma cristalina II conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y coadyuvantes usuales para la formulación de composiciones fitoprotectoras.

9. La composición fitoprotectora conforme a la reivindicación 8 **caracterizada** porque está en forma de un concentrado de suspensión acuoso.
10. La composición fitoprotectora conforme a la reivindicación 8 **caracterizada** porque está en forma de un concentrado de suspensión no acuoso.

SGD\SGD\ID-236073\WPC16452

Polimorfismo (ciencia de los materiales)

De Wikipedia, la enciclopedia libre

En la ciencia de los materiales, el **polimorfismo** es la capacidad de un material sólido de existir en más de una forma o estructura de cristal. El polimorfismo se puede encontrar potencialmente en cualquier material cristalino que incluye polímeros, minerales, y metales, y se relaciona con alotropía, que se refiere a elementos químicos. La morfología completa de un material se describe mediante polimorfismo y otras variables tal como hábito de cristal, fracción amorfa o defectos cristalográficos. El polimorfismo es relevante para los campos de los farmacéuticos, agroquímicos, pigmentos, tintes, alimentos, y explosivos.

Cuando existe polimorfismo como un resultado de la diferencia en el empaque de cristal, se denomina **polimorfismo de empaque**. El polimorfismo también puede resultar de la existencia de diferentes conformadores de la misma molécula en **polimorfismo conformacional**. En **seudopolimorfismo** los diferentes tipos de cristal son el resultado de hidratación o solvatación. Esto se denomina más correctamente como **solvomorfismo** cuando diferentes solvatos tienen diferentes fórmulas químicas. Un ejemplo de un polimorfo orgánico es glicina, que es capaz de formar cristales monoclinicos y hexagonales. Se sabe que el sílice forma muchos polimorfos, los más importantes son; α -cuarzo, β -cuarzo, tridimita, cristobalita, coesita, y estishovita. Un ejemplo clásico es los minerales calcita y aragonita, ambas formas de carbonato de calcio.

Un fenómeno análogo para materiales amorfos es poliamorfismo, cuando una sustancia se puede tomar en diversas modificaciones amorfas diferentes.

Contenidos

- 1 Antecedentes
- 2 Razones
- 3 Regla de Ostwald

- 4 Polimorfismo en los farmacéuticos
- 5 Ocurrencias interesantes de los polimorfos
- 6 Polítipismo
- 7 Véase también
- 8 Referencias
- 9 Enlaces externos

Antecedentes

En términos de termodinámicas, existen dos tipos de polimorfismo. Para un sistema monotrópico, una gráfica de la energía libre de los diversos polimorfos contra temperatura no cruza por debajo de todos los polimorfos fundidos en otras palabras, cualquier transición de un polimorfo a otro será irreversible. Para un sistema enantiotrópico, una gráfica de la energía libre contra la temperatura muestra un punto de cruce antes de los diversos puntos de fusión, y puede ser posible convertirlo reversiblemente entre los dos polimorfos en calentamiento y enfriamiento.

La primera observación de polimorfismo en materiales orgánicos se atribuye a Friedrich Wöhler y Justus von Liebig cuando en 1832 examinaron^[1] una solución de ebullición de benzamida: en enfriamiento la benzamida se cristaliza inicialmente como agujas de seda pero en reposo estas se reemplazan lentamente mediante cristales rómbicos. El análisis^[2] actual identifica tres polimorfos para la benzamida: uno menos estable, formado por enfriamiento flash es la forma ortorómbica II. Este tipo sigue por la forma monocíclica III (observada por Wöhler/Liebig). La forma más estable es la forma monoclinica I. El motivo de unión de hidrógeno es igual para todas las tres fases, sin embargo difieren fuertemente de sus interacciones pi-pi.

Razones

Los polimorfos tienen diferente estabilidad y se pueden convertir espontáneamente de una forma metaestable (forma no estable) a la forma estable a una temperatura particular. Estos también exhiben diferentes puntos de fusión, solubilidades (que

afectan el índice de disolución del fármaco y posteriormente su biodisponibilidad en el cuerpo), patrones de difracción y de cristal de rayos X.

Diversas condiciones en el proceso de cristalización es la razón principal responsable para el desarrollo de diferentes formas polimórficas. Estas condiciones incluyen:

- Efectos de solvente (el empaque de cristal puede ser diferente en los solventes polares y no polares)
- ciertas impurezas inhiben el patrón de crecimiento y favorecen el crecimiento de polimorfos metaestables
- El nivel de supersaturación del que se cristaliza el material (en el que generalmente entra mayor sea la concentración por encima de la solubilidad, mayor es la probabilidad de formación metaestable)
- Temperatura en la que se lleva a cabo la cristalización
- Geometría de enlaces covalentes (diferencias que conducen a polimorfismo conformacional)
- Cambio en las condiciones de agitación.

A pesar de las implicaciones potenciales, el polimorfismo no siempre es bien entendido. En 2006 se descubrió una nueva forma de cristal de ácido maleico 124 años después que se estudió la primera forma de cristal. ^[3] El ácido maleico es un químico fabricado sobre una escala muy grande en la industria química y es una sal que forma el componente en la medicina. Se produce el nuevo tipo de cristal cuando un co-cristal de cafeína y ácido maleico (2:1) se disuelve en cloroformo y cuando el solvente se deja evaporar lentamente. Mientras que la forma I tiene un grupo de espacio monoclinico $P2_{1/c}$, la nueva forma tiene un grupo de espacio Pc . Ambos polimorfos consisten de láminas de moléculas conectadas a través del enlace de hidrógeno de los grupos de ácido carboxílico; pero, en forma I, las láminas alternan con respecto al momento dipolo neto, mientras, en la forma II, las láminas se orientan en la misma dirección.

1,3,5-Trinitrobenceno tiene más de 125 años de edad y se utiliza como un explosivo antes de la llegada del 2,4,6-trinitrotolueno más seguro. Solo una forma de cristal de 1,3,5-trinitrobenceno se ha conocido en el grupo de espacio $Pbca$. En 2004, se obtiene un segundo polimorfo en el grupo de espacio $Pca2_1$ cuando el compuesto se cristaliza en la presencia de un aditivo, trisindano. Este experimento muestra que los aditivos pueden inducir la aparición de formas polimórficas.^[4]

Regla de Ostwald

La regla de Ostwald o la regla de la etapa de Ostwald,^{[5][6]} concebida por Wilhelm Ostwald, indica que en general este no es el más estable pero el polimorfo menos estable se cristaliza primero. Ver por ejemplo la benzamida, dolomita o fósforo mencionadas anteriormente, que en sublimación forma primero el alótropo blanco menos estable y luego el alótropo rojo más estable.

Ostwald sugiere que el primer sólido formado en la cristalización de una solución o una fusión sería el polimorfo menos estable. Esto se puede explicar sobre la base de termodinámicas irreversibles, relaciones estructurales, o una consideración combinada de termodinámicas estadísticas y variación estructural con la temperatura. La regla de Ostwald no es una ley universal pero es solo una tendencia posible en la naturaleza.

Polimorfismo en los farmacéuticos

El polimorfismo es importante en el desarrollo de los ingredientes farmacéuticos. Muchos fármacos reciben la aprobación reguladora para solo una forma de cristal única o polimorfo. En un caso de patente clásico la compañía farmacéutica GlaxoSmithKline defiende su patente del polimorfo tipo II del ingrediente activo en Zantac contra los competidores mientras que el polimorfo tipo I ya ha vencido^[necesita citación]. El polimorfismo en los fármacos también puede tener implicaciones médicas directas. La medicina se administra frecuentemente oralmente como un sólido

cristalino y los índices de disolución dependen de la forma de cristal exacta de un polimorfo.

En el caso del fármaco ritonavir antivírico, no solo es un polimorfo virtualmente inactivo comparado con la forma de cristal alternativa, sino que se encuentra posteriormente que el polimorfo inactivo convierte el polimorfo activo en la forma inactiva al contacto, debido a su menor energía y mayor estabilidad haciendo interconversión espontánea energéticamente favorable. Incluso una partícula del polimorfo de energía menor puede convertir grandes reservas de ritonavir en el polimorfo inactivo médicamente útil, y esto provoca mayores problemas con la producción que finalmente solo se resuelven mediante reformulación de la medicina en cápsulas de gel y comprimidos, a diferencia de las cápsulas originales.^[7]

Cefdinir es un fármaco que aparece en 11 patentes de 5 compañías farmacéuticas en las que se describe un total de 5 polimorfos diferentes. El inventor original *Fujisawa* ahora *Astellas* (con el socio Estadounidense *Abbott*) extiende la patente original que cubre una suspensión con una nueva formulación anhidra. Los competidores a su vez patentan hidratos del fármaco con contenido de agua que varía, que se describen con solo técnicas básicas tal como espectroscopía infraroja y XRPD, una práctica criticada mediante una reseña^[8] debido a que estas técnicas en la mayor parte sugieren una estructura de cristal diferente pero son incapaces de especificar una, sin embargo, dados los avances recientes en XRPD, es perfectamente factible obtener la estructura de un polimorfo de un fármaco, incluso si no existe cristal único disponible para esa forma polimórfica. Estas técnicas también tienden a pasar por alto las impurezas químicas o incluso co-componentes. Los investigadores de *Abbott* se dieron cuenta en la forma difícil cuando, en una solicitud de patente, se ignoró que sus nuevas formas de cristal cefdinir eran, de hecho, de una sal de piridinio. La revisión también se cuestiona si los polimorfos ofrecen cualesquiera ventajas al fármaco existente: algo claramente exigido en una nueva patente.

El ácido acetilsalicílico tiene un segundo polimorfo elusivo que primero fue descubierto por Vishweshwar et al.,^[9] Se proporcionan detalles estructurales finos por Bond et al.^[10] Se encuentra un nuevo tipo de cristal después de intentar co-cristalización de aspirina y levetiracetam de acetonitrilo caliente. La forma II solo es estable a 100 K y se revierte para la forma I a temperatura ambiente. En la forma I (no ambigua), dos moléculas salicílicas forman dímeros centrosimétricos a través de los grupos acetilo con el protón de metilo (ácido) a enlaces de hidrógeno de carbonilo, y, en la forma II nuevamente reivindicada, cada molécula salicílica forma los mismos enlaces de hidrógeno, pero luego con dos moléculas vecinas en lugar de una. Con respecto a los enlaces de hidrógeno formados por los grupos de ácido carboxílico, ambos polimorfos forman estructuras idénticas de dímero.

- el polvo de paracetamol tiene pobres propiedades de compresión: este posee dificultad en la elaboración de comprimidos, de tal manera que se descubre un nuevo polimorfo de paracetamol que es más compresible.
- Debido a las diferencias en la solubilidad de los polimorfos, un polimorfo puede ser más terapéuticamente activo que otro polimorfo del mismo fármaco
- existe acetato de cortisona en por lo menos cinco polimorfos diferentes, cuatro de los cuales no son estables en agua y cambian a una forma estable.
- el beta polimorfo carbamazepina (utilizado en epilepsia y neuralgia trigeminal) desarrollado a partir del solvente de alcohol exalifático de alta constante dieléctrica, mientras que el polimorfo alfa se cristaliza a partir de los solventes de baja constante dieléctrica tal como tetracloruro de carbono
- Estrógeno y cloroamfenicol también muestran polimorfismo

Ocurrencias interesantes de los polimorfos

Walter McCrone indica que "cada compuesto tiene diferentes formas polimórficas, y que, en general, el número de formas conocidas por un compuesto dado es proporcional al tiempo y el gasto de dinero en la investigación de ese compuesto."^[11]

26 24

Los polimorfismos de cristal pueden desaparecer. Ha habido casos de laboratorios individuales que cultivan una forma de cristal. Luego cultivan una forma diferente de cristal, y son incapaces de hacer la primera forma de nuevo. También, encuentran que pueden hacer la primera forma de nuevo, pero ahora se convierte a la segunda forma durante el tiempo. El fármaco paroxetina se somete a una demanda que giraba en torno a un par de polimorfos.^[12] Se conoce un ejemplo cuando un así llamado polimorfo "desaparecido" reaparece después de 40 Años. Estos polimorfos llamados "desaparecidos" son formas cinéticas probablemente metaestables.

Politipismo

Los **politipos** son un caso especial de los polimorfos, en donde las estructuras de cristales de empaquetamiento compacto múltiple difieren en solo una dimensión. Los politipos tienen planos de empaquetamiento compacto idénticos, pero difieren de la secuencia de apilamiento en la tercera dimensión perpendicular a estos planos. El carburo de silicio (SiC) tiene más de 45 politipos, aunque la mayoría son raros. Todos los politipos de SiC tienen virtualmente la misma densidad y energía libre Gibbs. Los polipéptidos SiC más comunes se muestran en la Tabla 1. ZnS y CdI₂ también son politípicos.^[13]

Tabla 1: Algunos politipos de SiC.

Fase	Estructura	Anotación Ramsdell	Secuencia de apilamiento	Comentario
α-SiC	hexagonal	2H	ABABAB	Forma Wurtzita
α-SiC	hexagonal	4H	ABCBABCB	
α-SiC	hexagonal	6H	ABCACB	La forma más estable y común
α-SiC	rombohédrica	15R	ABCBACABAC BCACB	
β-SiC	Cúbica	3C	ABCABC	Forma de mezcla de

26
27

	centrada en la cara			zinc o esfalerita
--	---------------------	--	--	-------------------

Véase también

Referencias

1. ^ F. Wöhler, J. Liebig, Ann. Pharm. **1832**, 3, 249 – 282.
doi:10.1002/jlac.18320030302
(<http://dx.doi.org/10.1002%2Fjlac.18320030302>)
2. ^ Polymorphism in Benzamide: Solving a 175-Year-Old Riddle Juergen Thun, Lena Seyfarth, Juergen Senker, Robert E. Dinnebier, and Josef Breu Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 6729 –6731doi:10.1002/anie.200701383
(<http://dx.doi.org/10.1002%2Fanie.200701383>)
3. ^ Graeme M. Day, Andrew V. Trask, W. D. Samuel Motherwell and William Jones (2006). "Investigating the latent polymorphism of maleic acid". Chemical Communications 1 (1): 54–56. doi:10.1039/b513442k
(<http://dx.doi.org/10.1039%2Fb513442k>). PMID 16353090
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16353090>) .
4. ^ Thallapally PK, Jetti RKR, Katz AK (2004). "Polymorphism of 1,3,5-trinitrobenzene induced by a trisindane additive". Angewandte Chemie International Edition 43 (9): 1149–1155. doi:10.1002/anie.200352253
(<http://dx.doi.org/10.1002%2Fanie.200352253>). PMID 14983460
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14983460>).
5. ^ Ostwald, W. (1897). "Studien über die Bildung und Umwandlung fester Körper. 1. Abhandlung: Übersättigung und Überkaltung". Zeitschrift für Physikalische Chemie 22: 289–330.
6. ^ Threlfall, T. (2003). "Structural and thermodynamic explanations of Ostwald's Rule". Organic Process Research and Development 7 (6): 1017–1027. doi:10.1021/op030026l (<http://dx.doi.org/10.1021%2Fop030026l>). ISSN 1083-6160 (<http://www.worldcat.org/issn/1083-6160>).
7. ^ Bauer J, et al. (2004). "Ritonavir: An Extraordinary Example of Conformational Polymorphism"

29

- (<http://www.springerlink.com/content/k655264600tjh122/>). Pharmaceutical Research 18 (6): 859–866. doi:10.1023/A:1011052932607 (<http://dx.doi.org/10.1023%2FA%3A1011052932607>). PMID 11474792 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11474792>). <http://www.springerlink.com/content/k655264600tjh122/>.
8. ^ Polymorphisms and Patent, Market, and Legal Battles: Cefdinir Case Study Walter Cabri, Paolo Ghetti, Giovanni Pozzi, and Marco Alpegiani Org. Process Res. Dev.; 2007; 11(1) pp 64 - 72; (Review) doi:10.1021/op0601060 (<http://dx.doi.org/10.1021%2Fop0601060>)
 9. ^ Peddy Vishweshwar, Jennifer A. McMahon, Mark Oliveira, Matthew L. Peterson, and Michael J. Zaworotko (2005). "The Predictably Elusive Form II of Aspirin". J. Am. Chem. Soc. 127 (48): 16802–16803. doi:10.1021/ja056455b (<http://dx.doi.org/10.1021%2Fja056455b>). PMID 16316223 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16316223>) .
 10. ^ Andrew D. Bond, Roland Boese, Gautam R. Desiraju (2007). "On the Polymorphism of Aspirin: Crystalline Aspirin as Intergrowths of Two "Polymorphic" Domains". Angewandte Chemie International Edition 46 (4): 618–622. doi:10.1002/anie.200603373 (<http://dx.doi.org/10.1002%2Fanie.200603373>). PMID 17139692 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17139692>).
 11. ^ W. C. McCrone, in Physics and Chemistry of the Organic Solid State, eds. D. Fox, M. M. Labes and A. Weissberger, Interscience Publishers, London, 1965, vol. 2, pp. 725-767.
 12. ^ "Disappearing Polymorphs and Gastrointestinal Infringement" (http://www.blakes.com/english/view_disc.asp?ID=249)
 13. ^ C.E. Ryan, R.C. Marshall, J.J. Hawley, I. Berman & D.P. Considine, "The Conversion of Cubic to Hexagonal Silicon Carbide as a Function of Temperature and Pressure," U.S. Air Force, Physical Sciences Research Papers, #336, Aug 1967, p 1-26.

Enlaces externos

29
28

- "Small Molecule Crystallization" (http://acaschool.iit.edu/lectures04/JLiangXtal.pdf) (PDF) en el sitio web del Illinois Institute of technology

Recuperado de

"http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Polimorfismo_(materials_science)&oldid=531869656"

Categorías: Ciencia de materiales

Menú de Navegación

- Esta página se modificó finalmente el 8 de enero de 2013 a las 00:24.
- El texto está disponible bajo the Creative Commons Attribution-ShareAlike License; pueden aplicar términos adicionales. Ver Términos de Uso para detalles.

Wikipedia® es una marca registrada de la Fundación Wikimedia, Inc., una organización sin ánimo de lucro.

Cristalización de Moléculas Pequeñas

Jessica K. Liang

Departamento de Ingeniería Química

Instituto de Tecnología de Illinois (Illinois Institute of Technology)

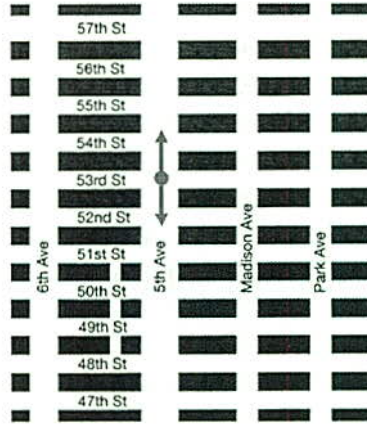
Escuela de Verano *Sociedad Estadounidense de Química*

(ACS Summer School) Julio 2003 Chicago IL

Contenido

- Ciencia Básica de Cristales
- Proceso de Cristalización
- Nuestros Proyectos de Investigación
- Gira por el Laboratorio

¿Que es un Cristal?



Nueva York
Cristal

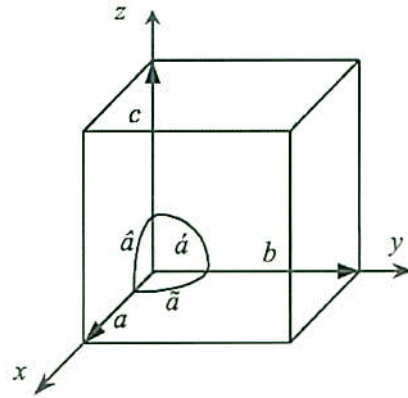
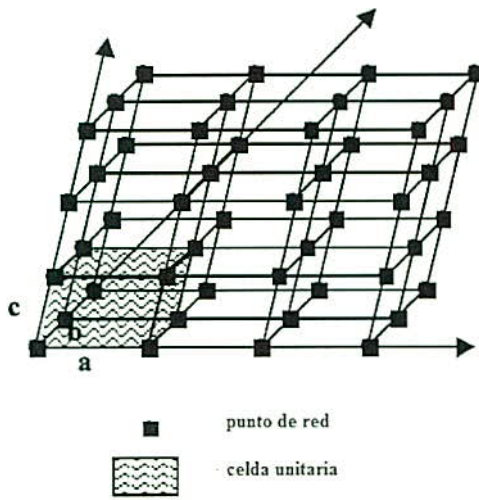


Londres
Amorfo

Definición de Cristal

- Sólidos con orden de corta y larga distancia con átomos o moléculas en una disposición de red.
- La distinción entre un cristal y un sólido amorfo es la misma que existe entre el orden y el desorden en grandes distancias.
- Se puede acceder a la estructura interna de los cristales mediante análisis por difracción de rayos x.

Estructura Cristalina



Parámetros de celda unitaria: a , b , c , α , β , γ

Siete Sistemas Cristalinos

Sistema cristalinos	Dimensiones de celda unitaria
Cúbico	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ; a = b = c$
Tetragonal	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ; a = b \neq c$
Ortorrómbico	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ; a \neq b \neq c$
Monoclínico	$\alpha = \beta \neq \gamma; a \neq b \neq c$
Triclínico	$\alpha \neq \beta \neq \gamma; a \neq b \neq c$
Trigonal	$\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ; a = b = c$
Hexagonal	$\alpha = \beta = 90^\circ; \gamma = 120^\circ; a = b \neq c$

Grupos Espaciales

- 230 grupos espaciales
- Para las moléculas orgánicas, las estadísticas muestran que el 95% de todos los compuestos se cristalizan en estos 16 grupos espaciales
 - monoclinico P21/c
 - monoclinico P21
 - monoclinico P21/m
 - monoclinico P2/c
 - monoclinico C2/c
 - monoclinico C2/m
 - monoclinico Cc
 - monoclinico C2
 - triclínico P-1
 - triclínico P1
 - P212121 ortorrómbico
 - ortorrómbico Pbca
 - ortorrómbico Pnma
 - ortorrómbico Pna21
 - ortorrómbico Pbcn
 - ortorrómbico Pca21
 - ortorrómbico P21212

Difracción de Rayos X

Determinación de Estructura

- Se necesita buena calidad para cristales individuales,

Enviar a Cristalógrafo

- Ellos determinan el tipo de red, parámetros, es decir grupo espacial y posiciones del átomo a , b , c , α , β , γ
- Grupos espaciales relacionados con la simetría del cristal en una escala atómica para posible disposición del átomo que posee esa simetría.
- Con los sistemas y grupos espaciales dados puede calcular todas las posibles disposiciones de átomos que cumplen esto.

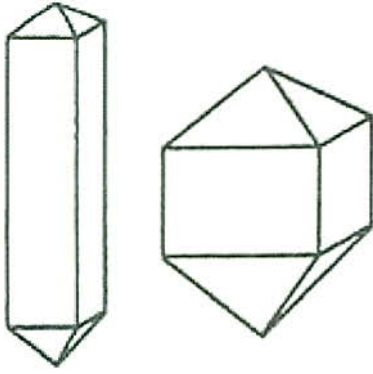
Tipos de Cristales

- **Iónico** – Los iones cargados se mantienen en su sitio en la red mediante fuerzas electrostáticas (NaCl).
- **Covalente** – Átomos conectados por una estructura de enlaces covalentes (diamante).
- **Cristales moleculares** – Usualmente orgánicos, compuestos de moléculas discretas mantenidas unidas mediante fuerzas de atracción (Urea).
- **Cristales metálicos** – Disposiciones ordenadas de cationes idénticos (Cobre).

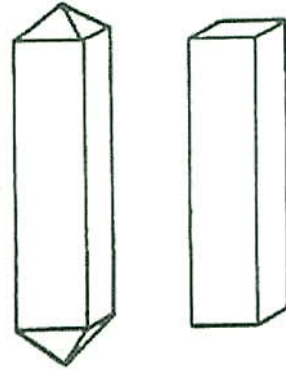
Morfología y Hábito

- La morfología de los cristales se define como la apariencia general de los mismos descrita por los índices Miller de las caras que se muestran y dan a los cristales su forma característica.
- Hábitos del cristal significa la forma general de un cristal que se da por la longitud relativa de los varios ejes principales.
- Tanto la morfología como el hábito dependen de las condiciones de crecimiento y puede variar bajo diferentes condiciones de proceso.

Morfología y Hábito



Misma forma morfológica pero diferente hábito



Diferente forma morfológica pero igual hábito

Distribución de Tamaño de Cristal

- CSD: la prueba de calidad más ampliamente aplicada de un producto cristalino.
- Muchos procesos industriales demandan un rango estrecho de tamaño de partícula ya que esto resulta en buena capacidad de filtración, secado y flujo libre.

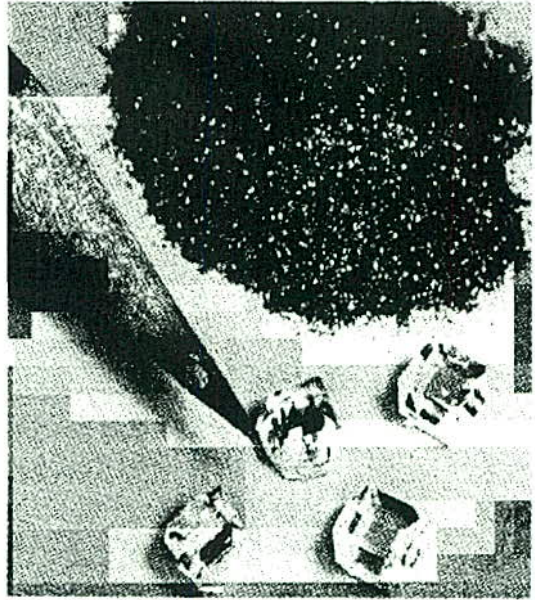
42
A1

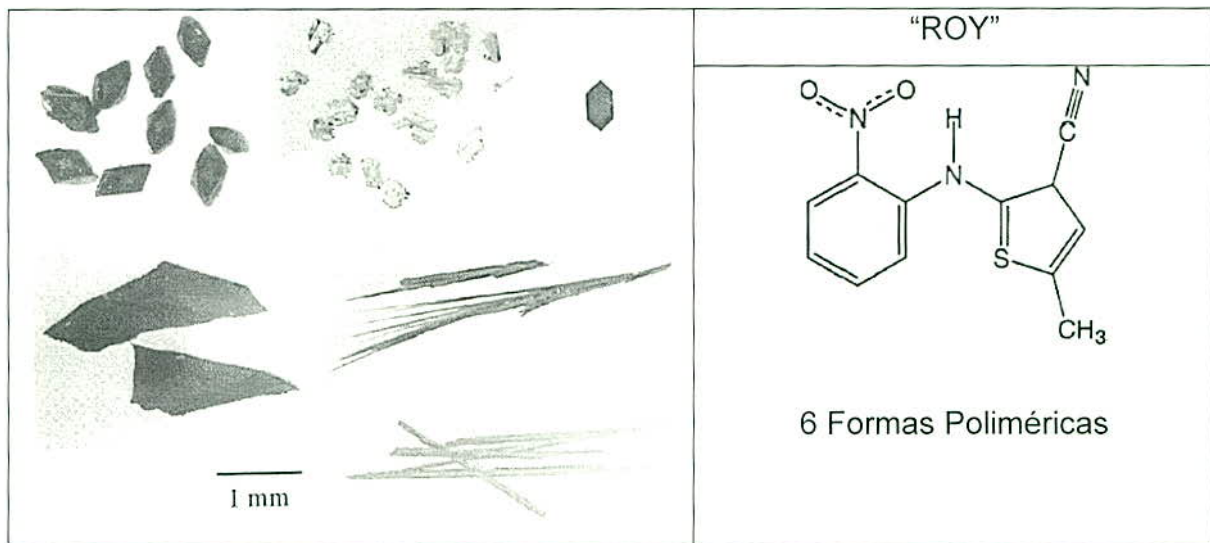
Método de Medición de tamaño

Técnicas	Rango de tamaño [μm]	Parámetro de Tamaño	Rango de Contenido Sólido
Tamizado	5-125000	Diámetro de apertura de tamiz $d_{s,a}$ de una esfera que apenas pasa a través de la apertura	-
Microscopia	0.5 – 150	Diámetro de área proyectada $d_{p,a}$ de un círculo que tiene la misma área que la imagen proyectada	-
Difracción láser	0.1 – 1000	Distribución de tamaño número/volumen	<1
Medición de Reflectancia de Haz Enfocado (LASENTEC)	1-1000	Distribución de longitud de cuerda	-
Espectroscopia ultrasónica	0.01-1000	Distribución de tamaño número/volumen	< 50
Medición de tamaño en línea			

Polimorfismo

- El fenómeno de una especie química que tiene más de una posible forma cristalina por ejemplo carbono (parte superior y lápiz y diamante: parte inferior) que permanece químicamente idéntica.
- Las formas diferentes pueden ser significativamente diferentes en términos de sus estructuras y propiedades físicas y químicas.



5-Metil-2-[(2-nitrofenil)amino]-3-tiofenocarbonitrilo

Referencia: Yu, L.; Stephenson, G. A.; Mitchell, C. A.; Bunnell, C. A.; Snorek, S. V.; Bowyer, J. J.; Borchardt, T. B.; Stowell, J. G.; Byrn, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 585.

45
44

Ley de McCrone

'Todos los compuestos tienen diferentes formas polimórficas, y que, en general, el número de formas conocidas para un compuesto dado es proporcional al tiempo y dinero gastado en la investigación de ese compuesto'.

McCrone, W.C. **Polymorphism in Physics and Chemistry of the Organic Solid State**, Ed. by Fox D, Labes MM, Weissberger A1965, Vol. II, pp. 726-767, Wiley Interscience New York.

Tipos de Polimorfismo

Polimorfismo de Empaque

- La disposición de empaque y unión de la estructura en sus diferentes formas son significativamente diferentes.

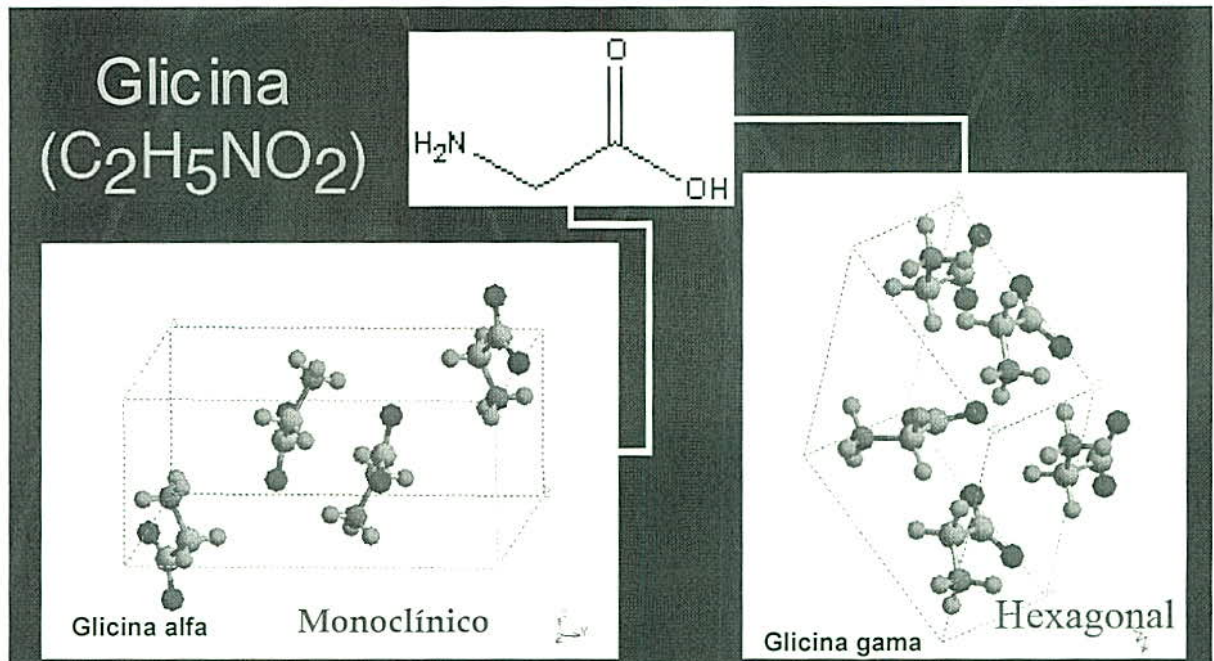
Polimorfismo Conformacional

- La existencia de diferentes conformeros de la misma molécula en diferentes modificaciones polimórficas.
- Baja diferencia de energía entre diversas conformaciones.

Seudopolimorfismo

- Una nueva estructura de un compuesto que es hidratada o solvatada.

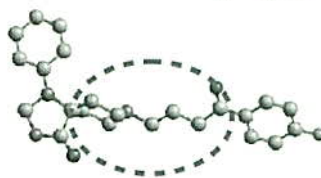
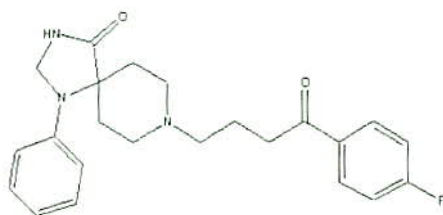
Polimorfismo de Empaque



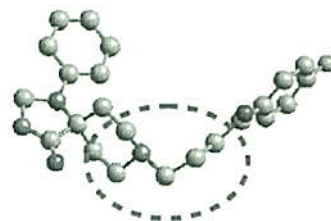
Albrecht G and Corey RB J. Am. Chem. Soc., **1931**, 61, 1037.
Y. Iitaka, Proc. Jap. Acad. **1954**; Vol. 30, 109-112

Polimorfismo Conformacional

Espiperona (C₂₃H₂₆FN₃O₂)



Forma I



Forma II

Koch MH, *Acta Cryst* B29, 1973, 379.
Azibi M et al., *J. Pharm Sci.*, 72, 1983, 232.

Propiedades Polimórficas

Propiedades de empaque

- Volumen molar, densidad, índice de refracción, conductividad, higroscopicidad

Propiedades Termodinámicas

- Temperatura de fusión y sublimación, energía estructural, Entalpía, capacidad de Calor, Entropía, Energía libre y potencial químico, Actividad termodinámica, Presión de vapor, Solubilidad

Propiedades Cinéticas

- Índices de disolución, índices de reacciones en estado sólido, estabilidad

Propiedades Espectroscópicas

Propiedades de Superficie

- Energía libre de superficie, tensión interfacial, morfología

Propiedades Mecánicas

- Dureza, resistencia a la tensión, capacidad de compactación, manipulación, flujo

Biodisponibilidad

Métodos de Caracterización

Cristalografía: Difracción de Rayos X

- Difracción de Rayos X de Cristal Individual
- Difracción de Rayos X en Polvo

Morfología: Microscopia

- Microscopia Óptica de Polarización
- Microscopia Térmica

Transiciones de Fase: Métodos Térmicos de Análisis

- Termogravimetría
- Calorimetría de Exploración diferencial

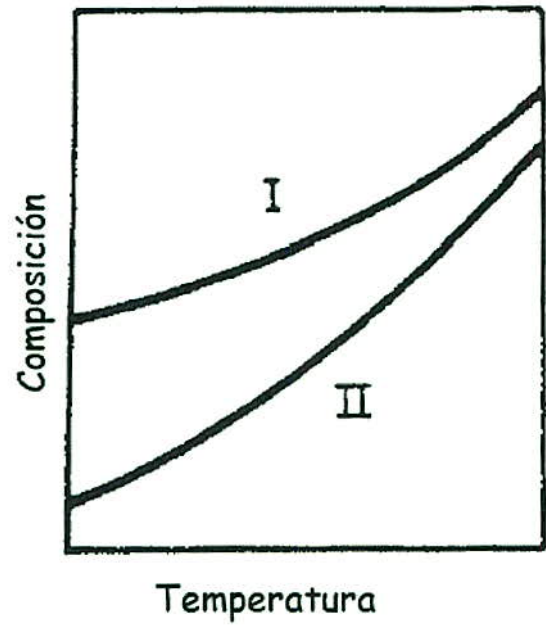
Movimiento Molecular: Espectroscopia Vibratoria

- Espectroscopia de Absorción Infrarroja
- Espectroscopia Raman ← en línea

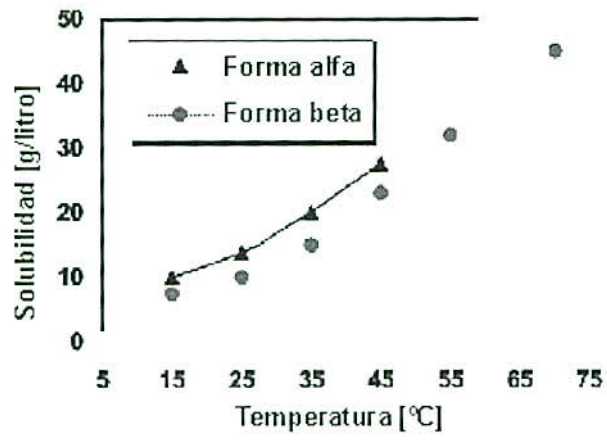
Entorno Químico: Espectrometría de Resonancia Magnética Nuclear

Sistema Monotrópico

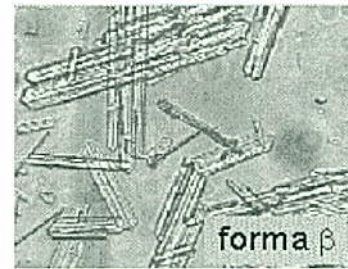
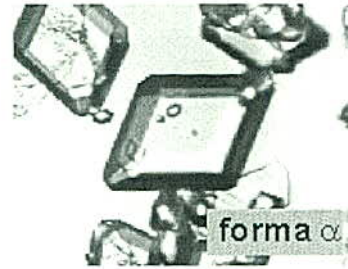
- Una forma es metaestable con relación a la otra en todas las temperaturas por debajo del punto de fusión.
- Los polimorfos no son interconvertibles
- La solubilidad de la forma estable es siempre menor que la forma metaestable



Sistema Monotrópico

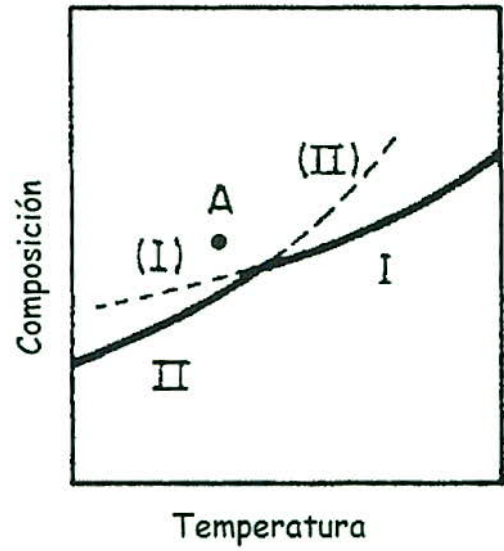


Ácido L-glutámico $C_5H_9NO_4$

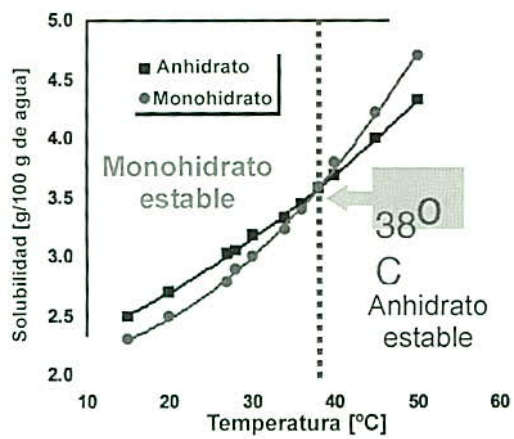


Sistema Enantiotrópico

- Forma polimérica dependiente de la temperatura y la presión del sistema
- Punto de transición reversible cuando cambian las estabilidades termodinámicas relativas
- Punto de transición por debajo del punto de fusión para cualquiera de la fase sólida

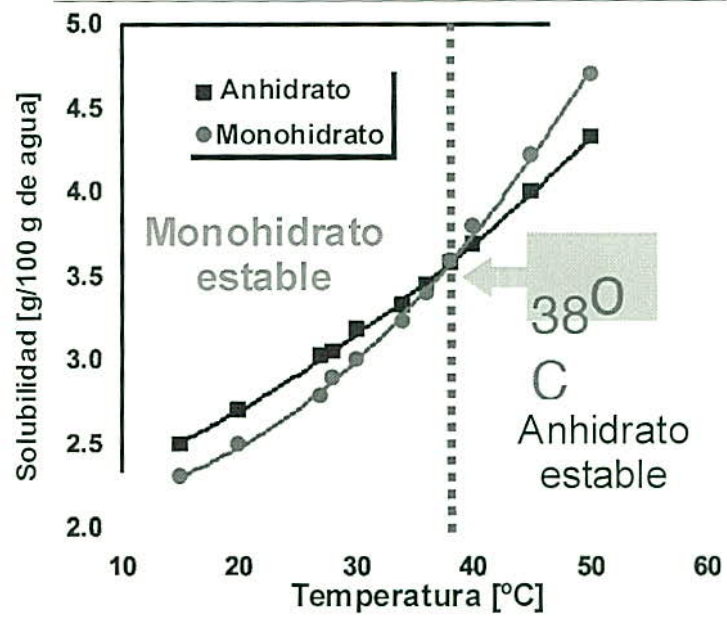


L-Fenilalanina



- La forma metaestable puede existir durante largo tiempo;
- La presencia de la forma estable resulta en transformación de fase mediada por solvente

SA

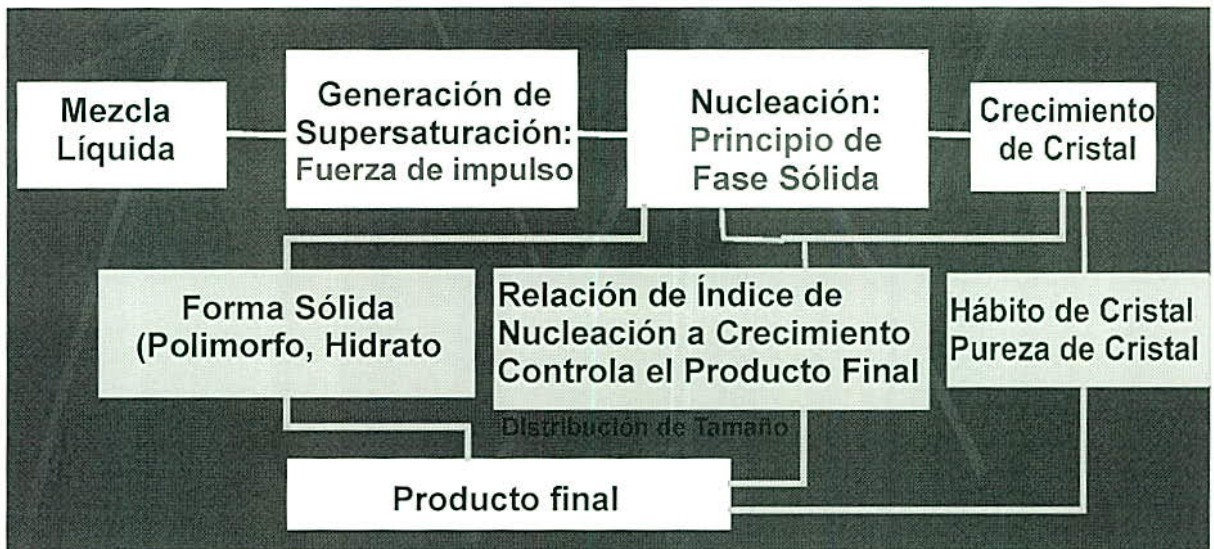


Cristalización

- Formación de fase cristalina a partir de una fase progenitora, por ejemplo, solución.
- Una de las operaciones unitarias más antiguas y más importantes, por ejemplo extraer los cristales de sal del agua del mar.
- Más del 90% de todos los productos farmacéuticos contienen sustancias de fármaco.

56

Proceso de Cristalización



57
58

Definición de Supersaturación

$$\Delta c = c - c^*$$

$$S = \frac{c}{c^*}$$

$$\sigma = \frac{\Delta c}{c^*} = S - 1$$

Sobreenfriamiento

$$\Delta T = T^* - T_{cri}$$

C^* : concentración de equilibrio para una temperatura dada

C : concentración de solución; T^* : temperatura saturada;

T_{cri} : Temperatura de cristalización

58
59**Generación de Supersaturación**

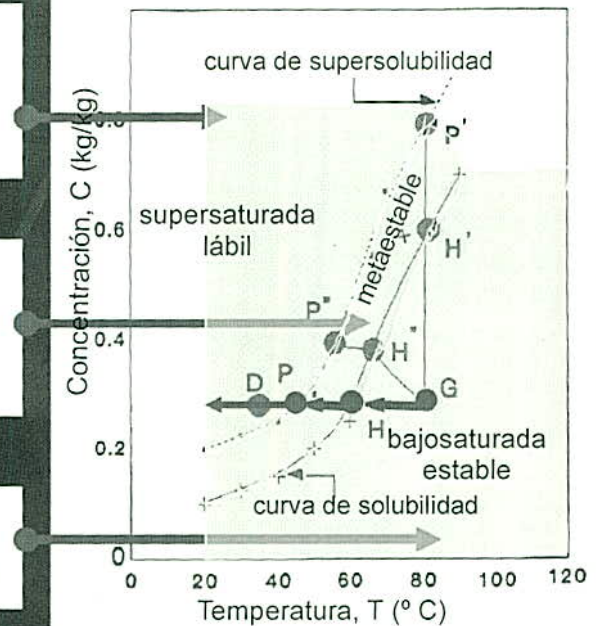
Modo	Método de generación de supersaturación
Enfriamiento	Reducción en temperatura
Evaporación	Pérdida de disolvente
Dilución	Agregar anti-disolvente
Reacción	Generación de soluto
Vacío	Enfriamiento, evaporación intermitente

Zona Metaestable

o Zona supersaturada:
Se espera nucleación
espontánea

o Zona metastable:
Es imposible nucleación
espontánea

o Zona estable:
Es imposible nucleación



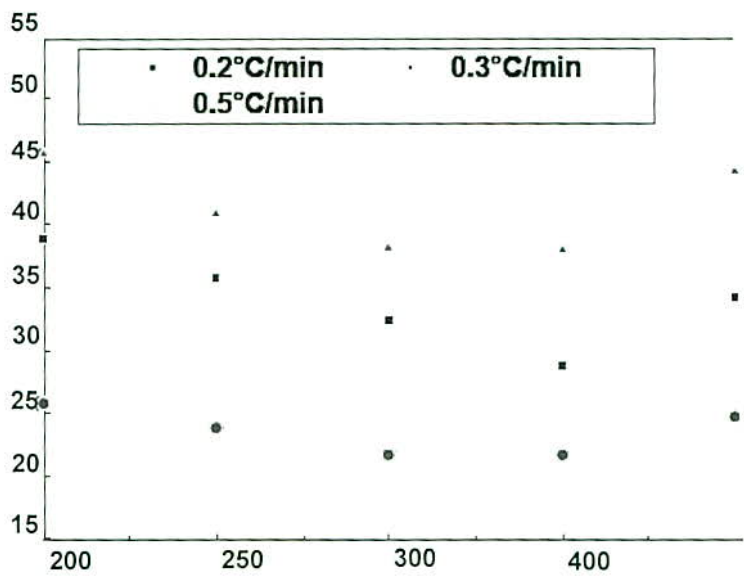
Solubilidad y supersolubilidad

Amplitud de Zona Metaestable

- La amplitud de zona metaestable (MSZW) es un parámetro crítico en el proceso de cristalización ya que revela el comportamiento de nucleación del sistema
- La MSZW es un parámetro limitado cinético de nucleación que depende altamente de las condiciones de proceso
- Muchos factores pueden influenciar el valor de MSZW, por ejemplo el índice de enfriamiento, agitación, la presencia de partículas extrañas e impurezas

62

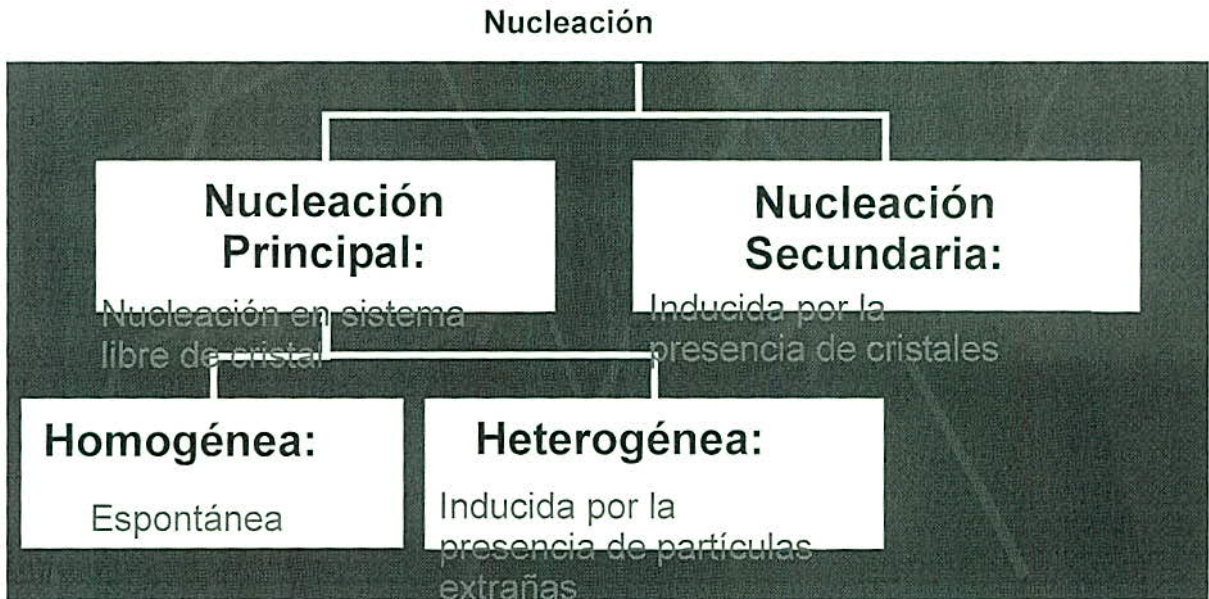
Efectos de Índice de Enfriamiento y Agitación



- La MSZW se reduce cuando se incrementa la velocidad del agitador
- La MSZW se amplía a N> 400 rpm
- La MSZW se amplía cuando se

eleva el índice de enfriamiento

Cristalización en enfriamiento de
soluciones de ácido L-glutámico

63
62

63
64

Nucleación Homogénea

Cambio de Energía
libre de Gibbs

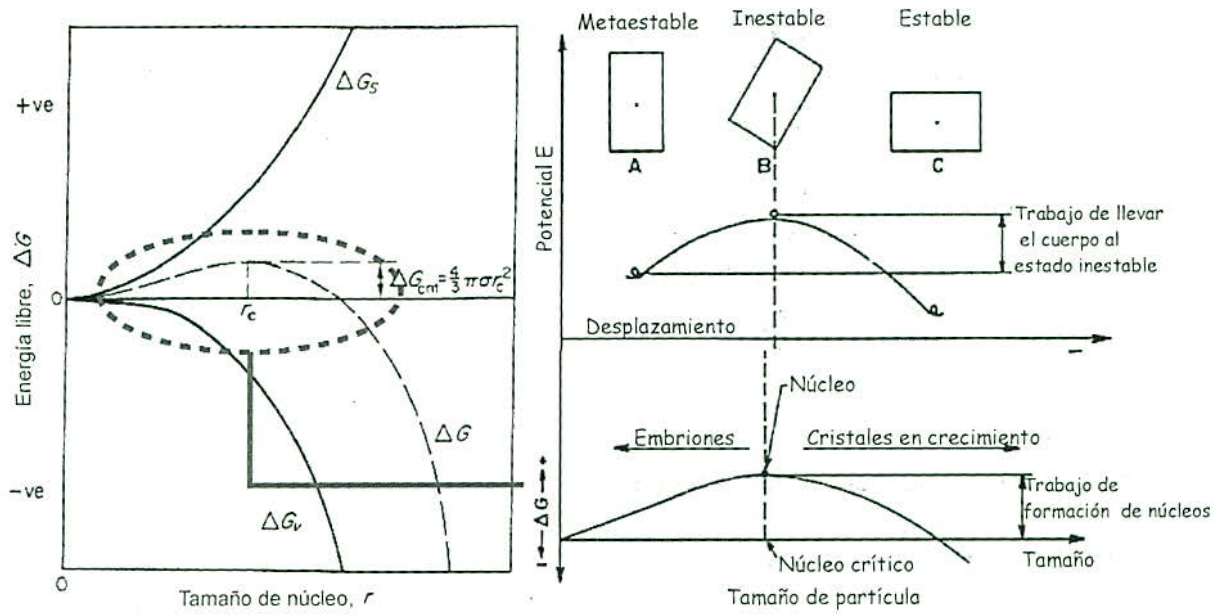
$$\Delta G = \Delta G_s + \Delta G_v$$

$$\Delta G_s = 4\pi r^2 \gamma$$

$$\Delta G_v = -\left(\frac{4\pi r^3}{3v_m}\right)RT \ln(1 + S_B)$$

- r: radio de grupo
v_m: volumen específico de moléculas de soluto
S_B: supersaturación de la solución
γ: tensión interfacial sólido- líquido

Diagrama de Energía Libre



Nucleación Heterogénea

- Nucleación heterogénea: provocada por polvo, suciedad, asperezas en paredes, etc.
- En procesos industriales, es rara la nucleación homogénea
- La nucleación es usualmente heterogénea y/o secundaria

Nucleación Heterogénea

- Barrera de energía más abajo

$$\Delta G_{het} = \phi \Delta G_{hom}$$

Relación de Energía

$$\phi = \frac{(2 + \cos\theta)(1 - \cos\theta)^2}{4}$$

Ángulo de contacto

$$0 < \phi < 1$$

Modelo de Nucleación Empírica

$$J = k_n \Delta c_{\max}^m$$

J: Índice de nucleación

K_n : Constante de índice de nucleación

m: orden de nucleación

$$\Delta c_{\max} = c - c^*$$

C^* : concentración de equilibrio en temperatura de nucleación

C: concentración de soluto

Nucleación Secundaria

- Nucleación provocada por la interacción de los cristales existentes con recipiente, impulsor o colisiones
- La fuente principal de los núcleos en muchas aplicaciones industriales
- Modelo empírico: índice de nucleación secundaria B

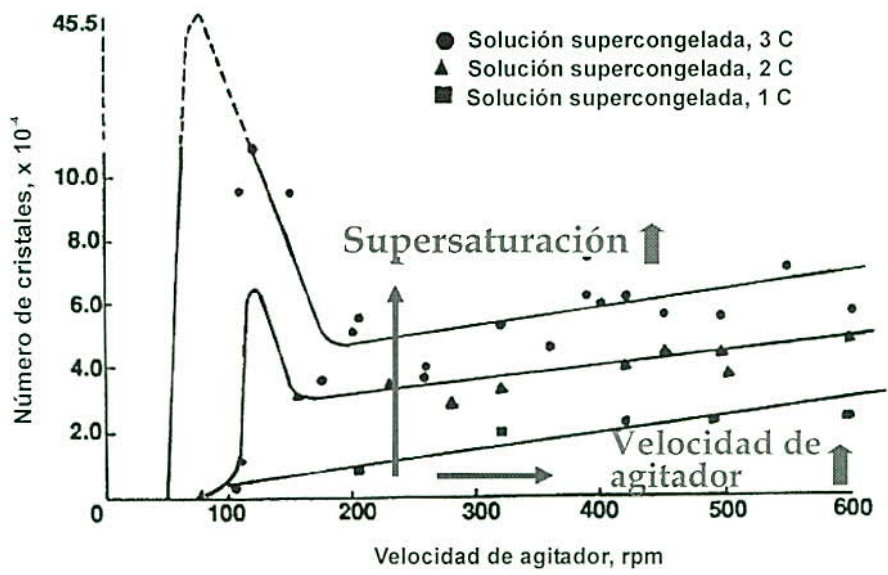
Índice de agitación

Densidad de suspensión

$$B = k_n N^i M_T^j \Delta C^m$$

69 20

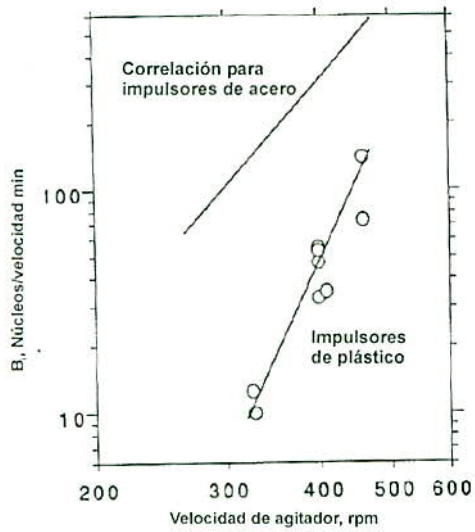
Nucleación Secundaria



Nucleación Secundaria de Cloruro de Potasio

70
71

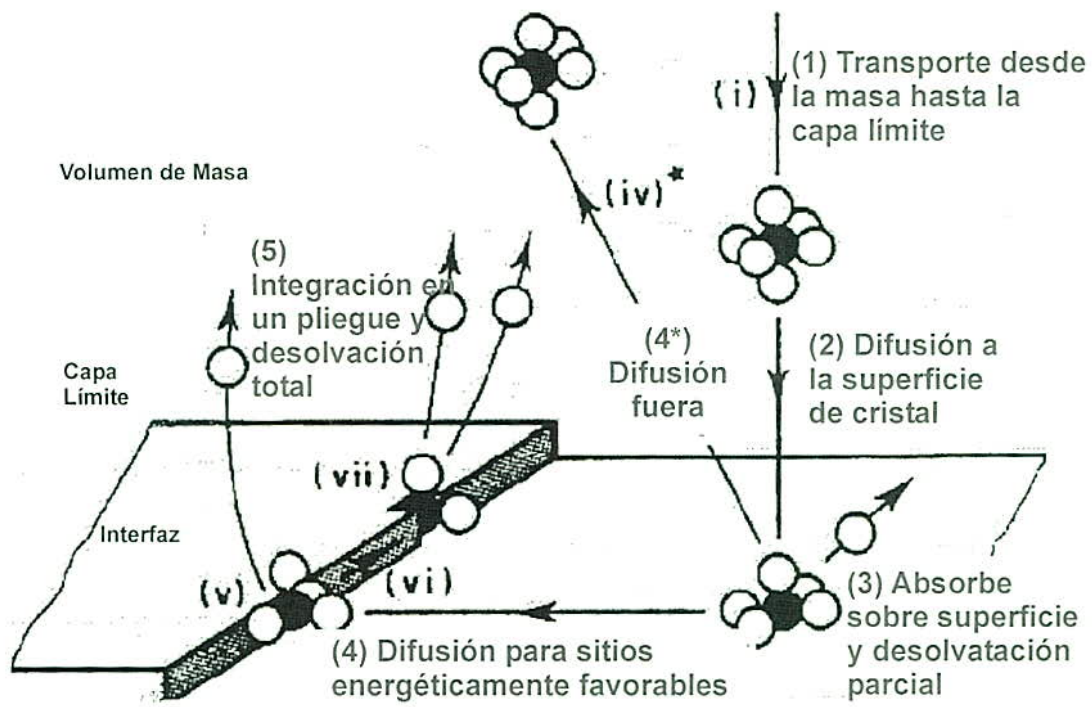
Nucleación Secundaria



- Mayor índice de nucleación secundaria utilizando impulsor de acero
- El índice de nucleación secundaria se incrementa cuando se eleva la velocidad del agitador

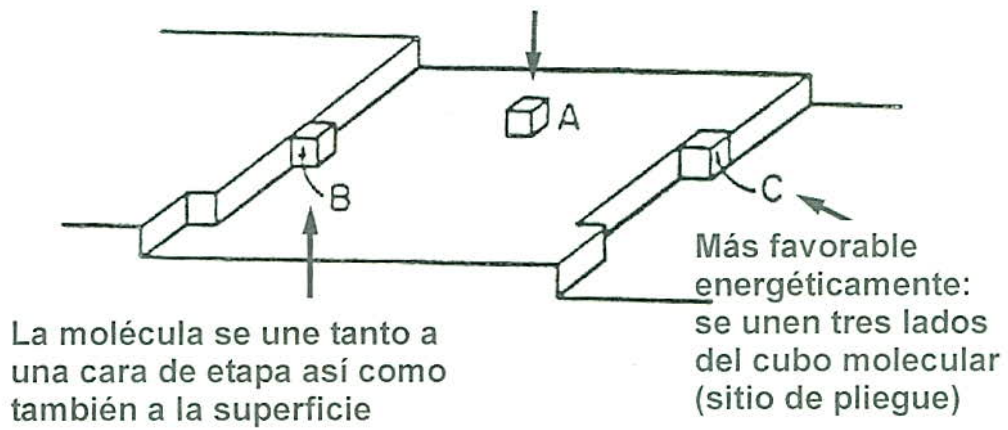
22
77

Crecimiento de Cristal



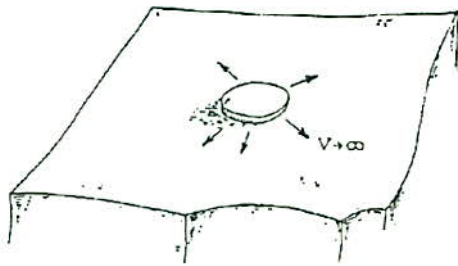
Incorporación de Moléculas

La incorporación de molécula individual sobre áreas planas de una cara de cristal no es energéticamente favorable

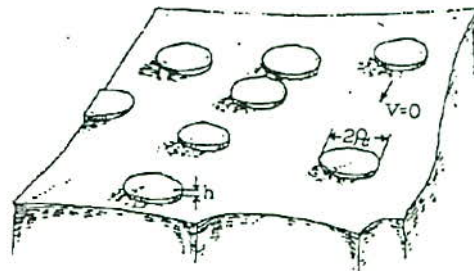


Estructura de Superficie de un Cristal en Crecimiento

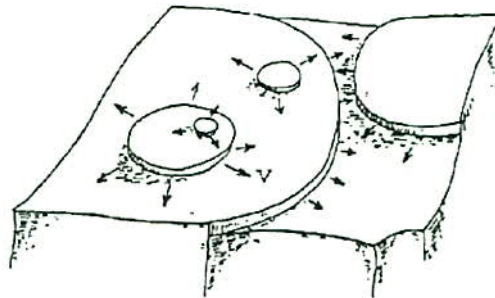
Teorías de Crecimiento de Cristal



Modelo Mononuclear



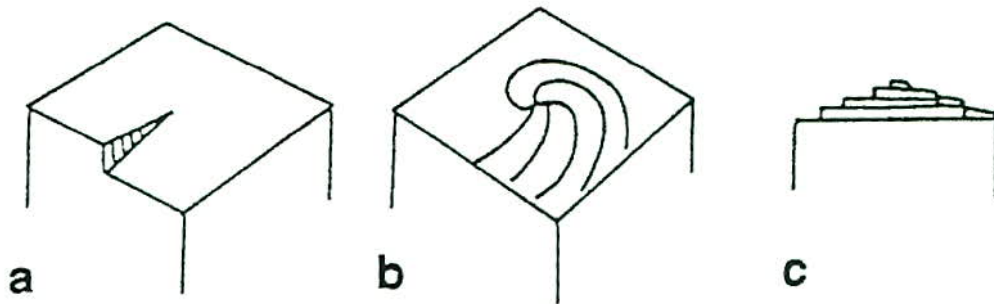
Modelo Polinuclear



Modelo de Inicio y Dispersión

Teoría BFC (Burton Cabrera Frank)

- Las dislocaciones en el cristal son la fuente de nuevas etapas (las dislocaciones son un cierto tipo de irregularidad en la estructura de la red cristalina)
- La dislocación enroscada proporciona una forma para que las etapas crezcan de forma continua



Crecimiento en Espiral a partir de un Enroscado

Modelo de Crecimiento Empírico

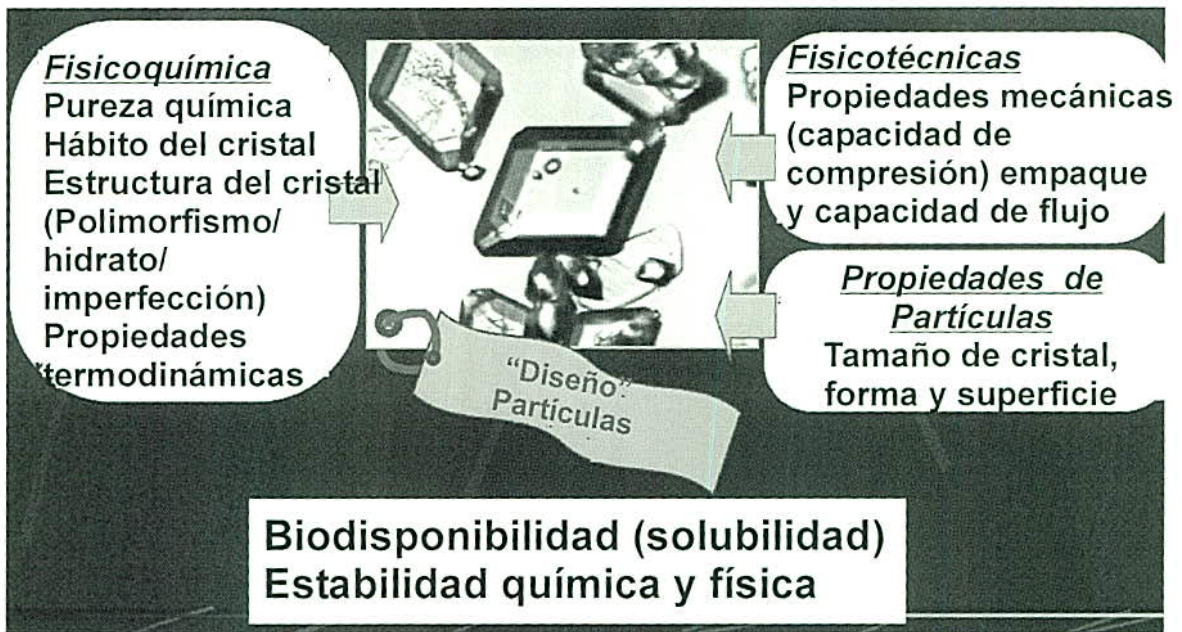
Índice de Sedimentación de Masa $R_G = \frac{1}{A_T} \frac{dm}{dt} = k_G \Delta c^g$

Índice de Crecimiento Lineal General $G = \frac{dL}{dt} \quad R_G = 3 \frac{\alpha}{\beta} \rho G$

- g: El orden de crecimiento está generalmente entre 0 y 2.5, más comúnmente igual a 1;
- k_G : La constante de índice general, depende de la temperatura, tamaño de cristal, hidrodinámicos y presencia de impurezas;
- A_T : Área de superficie total de los cristales
- m: Masa de los cristales; L: Tamaño de cristal promedio;
- α, β : factores de forma de volumen y área; ρ densidad del cristal

26
27

Ingeniería de Partículas

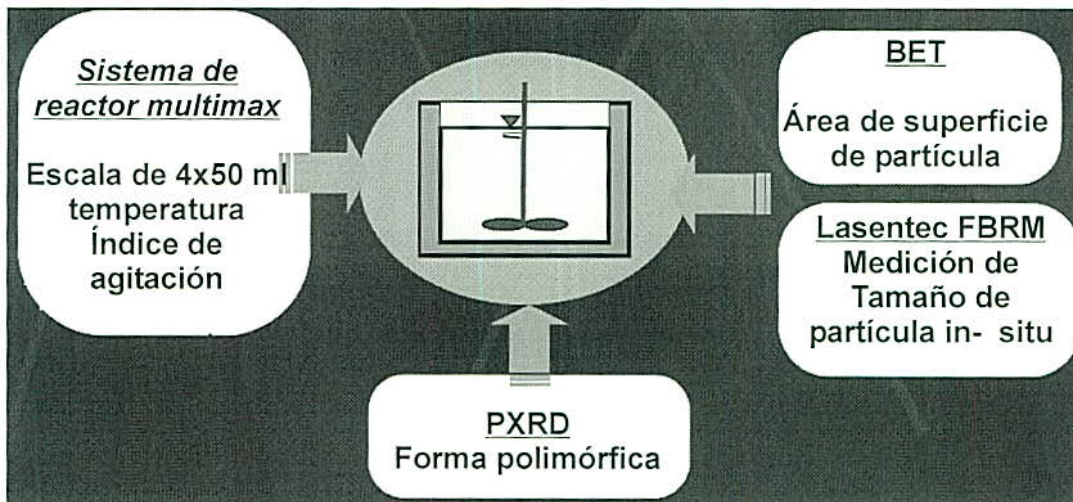


Tecnología de Siembra

Objetivos:

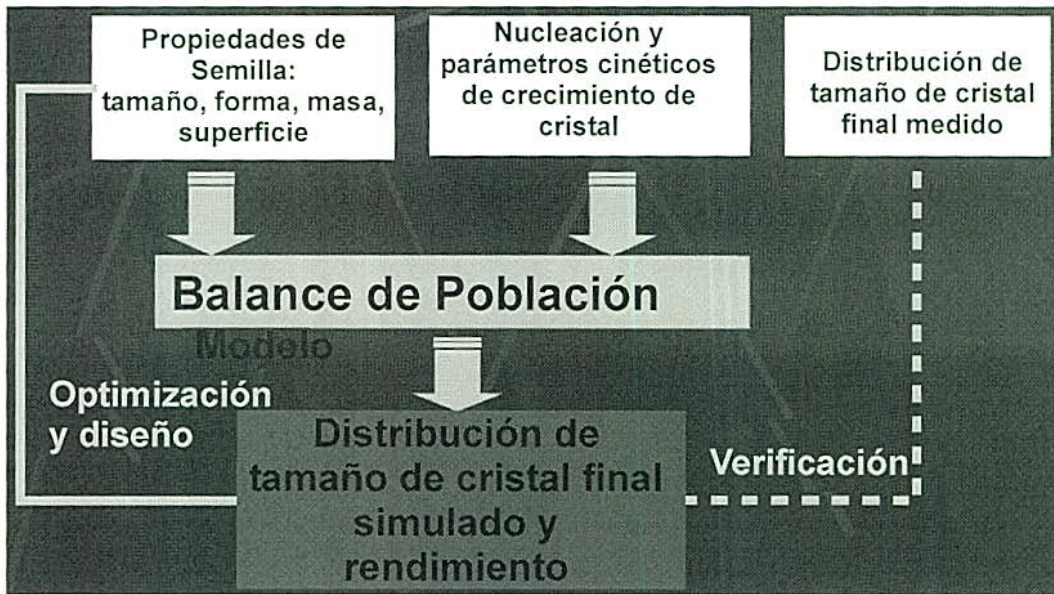
- Diseñar el proceso de cristalización para alcanzar un cierto tamaño de producto final utilizando semillas
- Al sembrar la forma de polimorfo preferible, se obtiene la morfología de cristal deseada y el polimorfo o pseudo- polimorfo

Método



Modelo

Ecuación de balance de población	$\frac{dn(L,t)}{dt} + G \frac{\partial n(L,t)}{\partial L} = B_{nuc} \delta(L_i - L_0)$
Crecimiento de cristal	$G(T) = k_g(T) \Delta c^g(T) = \frac{dL}{dt}$
Nucleación	$B_{nuc} = k_N N^a M_{tol}^b \Delta c^c$
Balance de super-saturación	$\frac{d\Delta c}{dt} = - \frac{dc^*}{dT} \cdot \frac{dT}{dt} - N_G - N_{nuc}$
Solubilidad	$c^*(T) = a_1 T^2 + a_2 T + a_3$



¿Qué hacemos?

- Desarrollo y optimización de procesos de cristalización
- Nucleación inducida por láser no fotoquímica
- Nucleación dirigida a plantilla y crecimiento de cristales moleculares
- Levitación electrodinámica de gotitas de solución única para estudiar la actividad de las moléculas pequeñas supersaturadas y las soluciones de proteína

82

¿Preguntas?



ID-235767WPC16452