



00 16484

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 32

V Radicación: 00016484 00000000

V Fecha (ARD): 2000-03-07 16:23:03

N Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ALEMANIA

Departamento o Estado

Dirección

Ciudad

BERLIN

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

Dirección y Domicilio

Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308

Ciudad

Santafé de Bogotá, D.C.

Teléfono 6161948

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1. Wolfgang Beckmann, 2. Gabriele Winter, 3. Christian Ewers y Jürgen Westermann.

Identificación

Dirección

1. Berlin, Alemania, 2. Schönfliess, Alemania, 3. Berlin, Alemania y 4. Berlin, Alemania.

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "11 β -FLUORO-7a-(14,14,15,15,15-PENTAFLUORO-6-METIL-10-TIA-6-AZAPEN-
TADECIL)-ESTRA-1,3,5(10)-TRieno-3,17 β -DIOL AL ESTADO DE SOLVATO CRISTALINO".PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☐ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☐

(33) País

(32) Fecha

(31) No. Solicitud

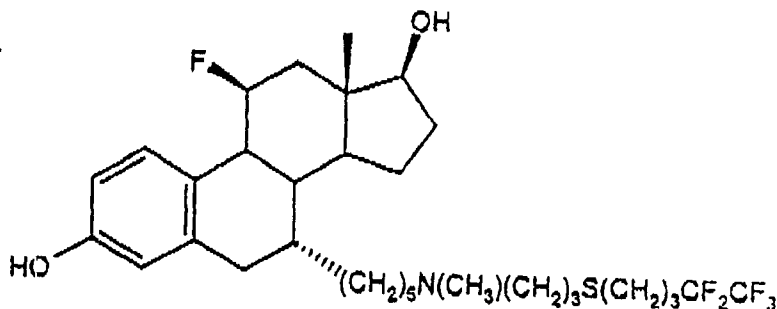
Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

C 07 A61 K 31 / 705 11 31 / 56

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Se describe el 11 β -fluoro-7 α -(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-metil-10-ria-6-azapentadecil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol



al estado cristalino, en forma de su solvato. Este se prepara agitando el compuesto I al estado amorfo en un disolvente o una mezcla de disolventes, o por cristalización por desplazamiento con agua del compuesto de su solución. Para favorecer la cristalización se pueden agregar cristales de siembra del compuesto, provenientes de una producción anterior. La cristalización va acompañada de una purificación.

La forma cristalina del compuesto I se puede procesar para obtener preparados farmacéuticos que, al igual que los de la forma amorfa, sirven para el tratamiento de enfermedades dependientes de estrógenos (p.ej. carcinoma de mama).

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC 605	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

CC. 2.878.023 de Bogotá

T.P.No. 5903

Tabla 1: Datos de la difracción con rayos X del solvato cristalino del compuesto I, en polvo. Valores de D e intensidades relativas.

D	$I/I_{\max} \cdot 100$	D	$I/I_{\max} \cdot 100$
12.62	83.2	5.46	12.7
10.93	18.6	5.10	86.2
10.10	16.3	5.04	100.0
9.90	12.3	4.94	33.4
7.77	23.0	4.87	31.7
7.52	36.7	4.81	33.3
7.23	26.2	4.64	47.6
6.99	22.3	4.58	41.7
6.81	78.8	4.51	31.0
6.58	22.0	4.41	46.8
6.39	31.8	4.17	47.9
6.29	83.9	4.13	61.3
6.01	17.4	3.95	30.7
5.93	16.9	3.84	15.7
5.76	69.6	3.75	17.6

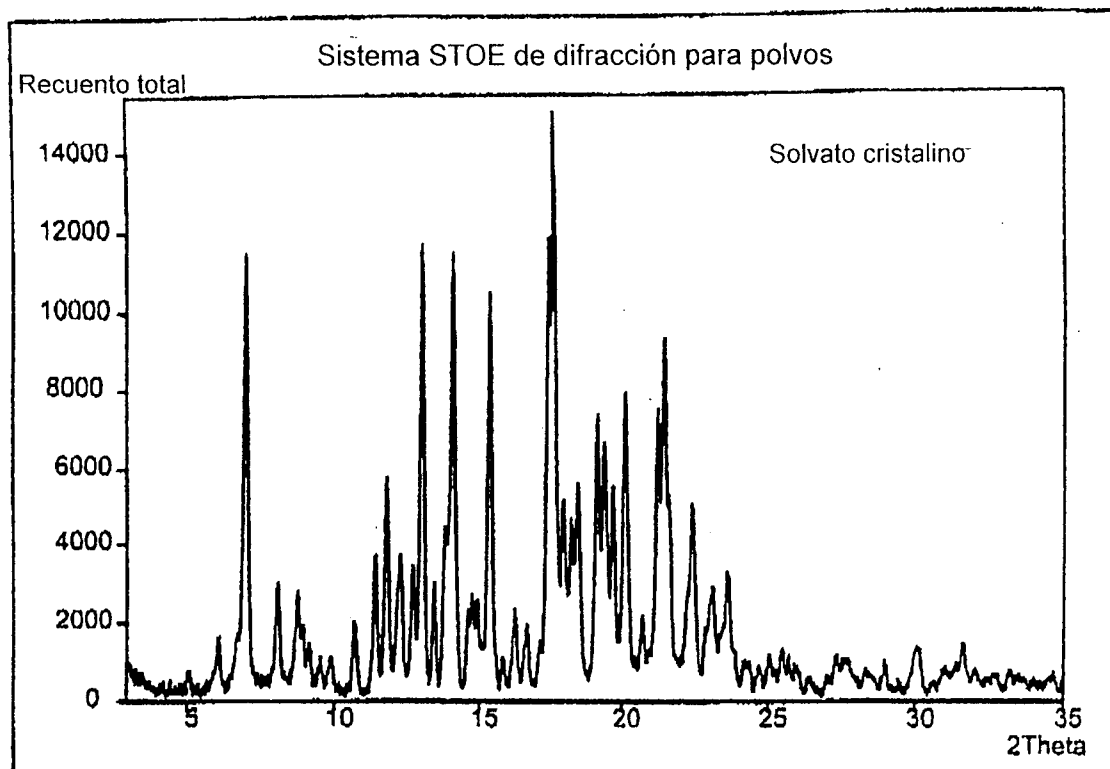


Gráfico 1: Difractograma con rayos X del solvato cristalino en polvo.

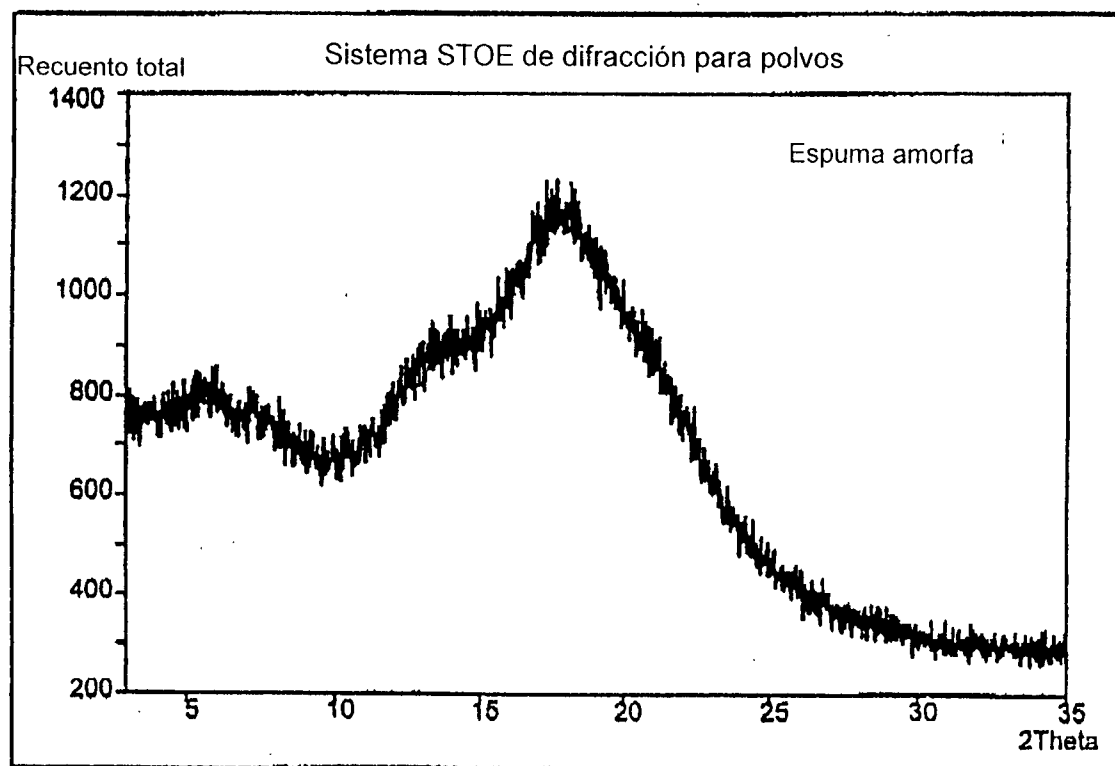


Gráfico 2: Difractograma con rayos X del polvo de la espuma amorfa (estado de la técnica).

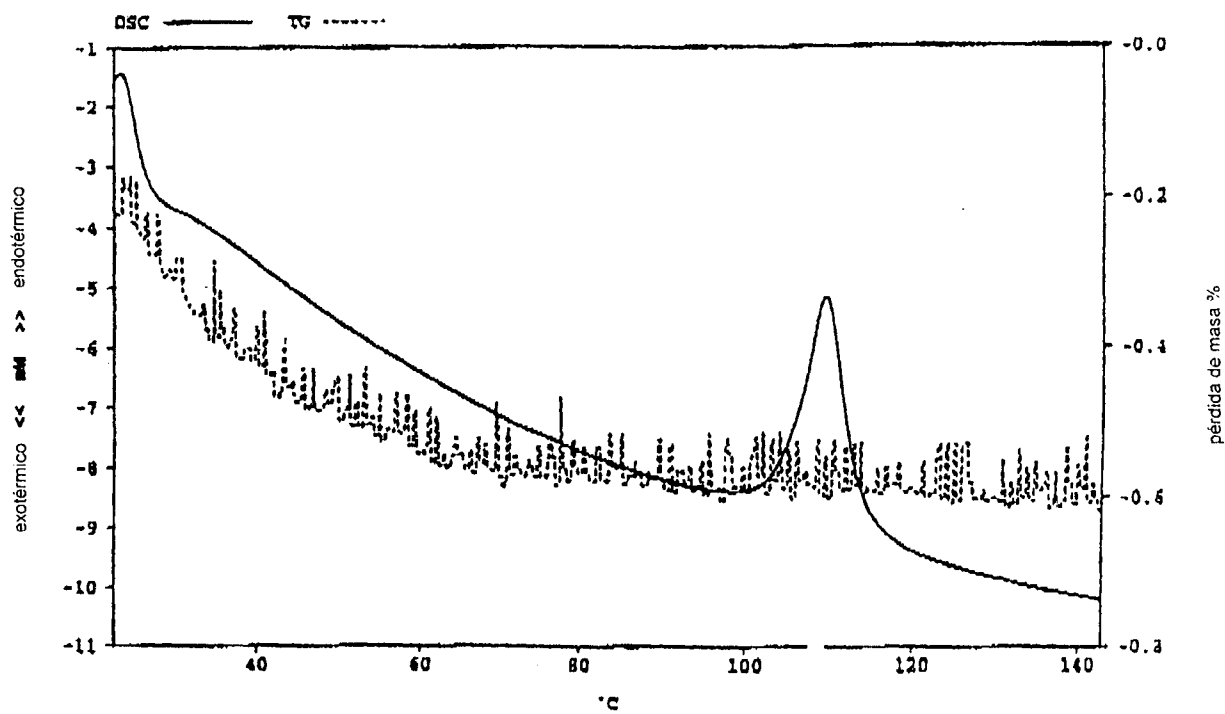


Gráfico 3: Termograma DTA/TG del solvato cristalino

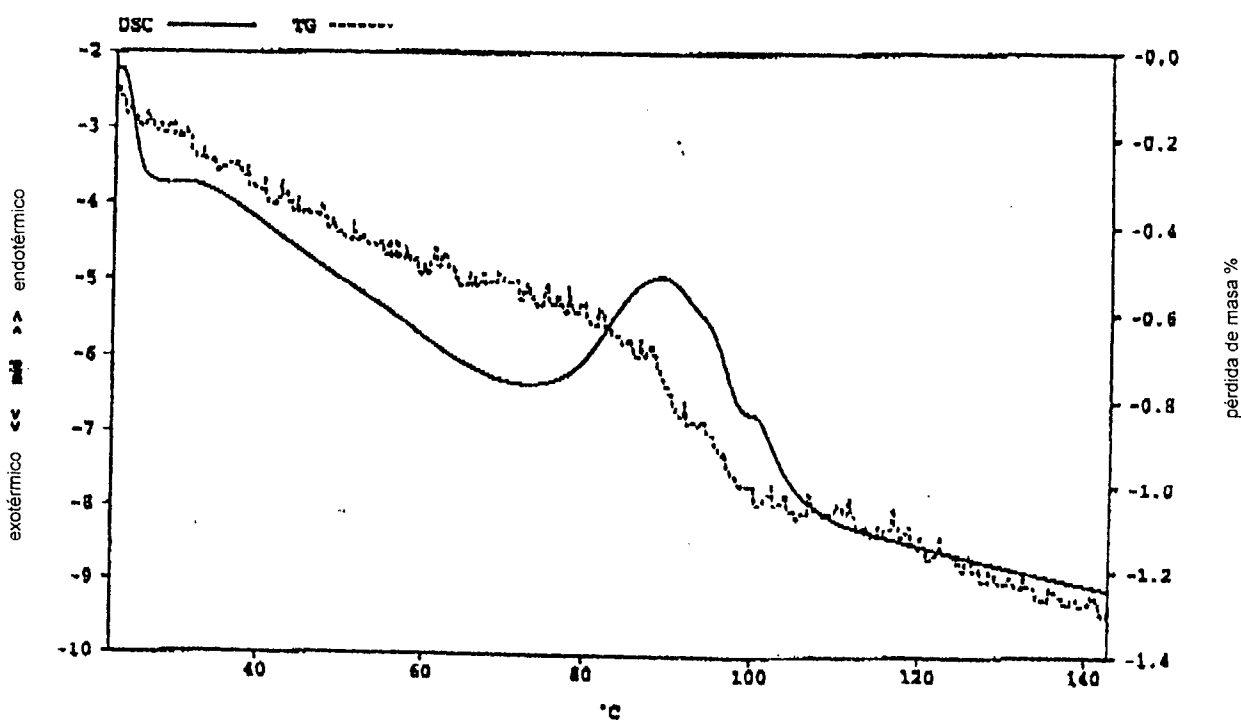


Gráfico 4: Termograma DTA/TG de la espuma amorfa (estado de la técnica).



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00016404 00000000 Folios: 32

Fecha (AMD): 2003-03-07 16:23:03

Tracite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 16,360
FECHA : MARZO 7 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	898570	608,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

2

tancia activa. Así, por ejemplo, el resto de disolvente contenido en la espuma sólo puede eliminarse parcialmente por secado. Puesto que cuando se obtiene el compuesto sólido mediante el procedimiento de acuerdo con el estado de la técnica, o arte previo, se efectúa una concentración sin cristalización, evidentemente no se producirá una purificación. Además, la consistencia similar a la espuma hace más difícil manipular el compuesto I en todas las etapas posteriores de su transformación en un preparado farmacéutico.

Por eso, el presente invento ha de proveer una forma sólida completamente cristalina del compuesto I y un procedimiento para obtenerla. El compuesto I obtenido mediante el procedimiento a proponer, ha de poder manipularse bien incluso en cantidades mayores, por lo menos del orden de los kilogramos.

Se ha hallado ahora que es posible hacer cristalizar el compuesto I en una serie de disolventes y mezclas de disolventes (mezclas de agua y etanol con de 50 a 90% de agua; mezclas de agua y metanol, y también de dimetilformamida y de acetonitrilo), obteniéndose una fase completamente cristalina. Esta fase no es afectada por el secado. Por presentarse en un estado completamente cristalino, el sólido obtenido no solamente se encuentra en una forma bien definida en comparación con la forma amorfa que presenta partes de material nanocristalino, sino que también se encuentra en una forma mucho más estable desde el punto de vista termodinámico.

El procedimiento se distingue porque durante la cristalización se produce una purificación.

El compuesto I se puede hacer cristalizar agitando la espuma amorfa en una mezcla de agua y etanol.

Otra variante del procedimiento del invento consiste en una cristalización por desplazamiento del compuesto I de su solución en un alcohol, tal como metanol o etanol, por agregado de agua en calidad de medio desplazante. Esta cristalización procede pasando por una fase intermedia aceitosa.

Este método de la cristalización por desplazamiento también es particularmente adecuado para obtener cantidades mayores, por lo menos del orden de los kilogramos, por carga, de la forma cristalina del compuesto I.

En una variante preferida del procedimiento se prevé el agregado de cristales de siembra de la modificación cristalina del compuesto I, en un estado ligeramente por debajo o por encima del saturado. Para ello se agrega, p.ej. un 2 %, referido a la cantidad de compuesto I sólido que se disuelve, de cristales de siembra. La cantidad de cristales de siembra está determinada solamente por los parámetros del procedimiento, tales como la velocidad de agregado del antidisolvente, y no está limitada, ni en más ni en menos, por otras consideraciones. Los cristales de siembra se agregan preferentemente en forma de suspensión en una mezcla de agua y etanol.

Cuando se produce la cristalización de acuerdo con el procedimiento del invento, descrito, se forma una suspensión de la forma cristalina del compuesto I que se puede agitar fácilmente. El compuesto I también se puede separar con facilidad de la suspensión y secar fácilmente, y se puede

manipular bien en todas las etapas ulteriores para su transformación en un preparado farmacéutico. Esta modificación cristalina homogénea, de obtención reproducible, de la sustancia activa farmacéutica 11β -fluoro- 7α -(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-metil-10-tia-6-azapentadecil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol ofrece ventajas sustanciales en relación con el desarrollo de un procedimiento convalidado para obtenerla, para el control de calidad, para la aprobación por las autoridades y para la obtención galénica del preparado farmacéutico.

La forma sólida descripta es, hasta el presente, la única modificación cristalina conocida del compuesto I que se puede obtener de modo reproducible. Resulta sorprendente que haya sido posible obtener el compuesto I en forma cristalina, pues no se podía esperar una tendencia a la cristalización en un compuesto que presenta una cadena lateral larga (y lipófila) en el carbono 7 y por consiguiente efectos de empaquetamiento desfavorables para una estructura cristalina.

Esta forma cristalina es adecuada para su procesamiento galénico según procedimientos conocidos, para obtener comprimidos, grageas, cápsulas de gelatina, gránulos, supositorios, implantes, soluciones inyectables estériles, acuosas y oleosas, y en sistemas intrauterinos o de liberación intravaginal.

La forma cristalina del compuesto I se puede utilizar para todas las aplicaciones ya mencionadas en la solicitud de patente internacional WO 98/07740, y también para todas las demás aplicaciones posibles de los antiestrógenos,

tales como el tratamiento de enfermedades dependientes de estrógenos, como el carcinoma de mama (tratamiento en segunda línea del carcinoma de mama resistente al tamoxifeno; para el tratamiento adicional del carcinoma de mama en lugar del tamoxifeno), el carcinoma de endometrio, la hiperplasia prostática, la infertilidad anovulatoria y el melanoma.

La forma cristalina del compuesto I también se puede utilizar en calidad de componente de los productos descritos en el documento europeo EP 346 014 B1, que contienen un estrógeno y un antiestrógeno puro, para utilizarlos, junto con ellos, de modo secuencial o por separado, en el tratamiento selectivo con estrógenos de mujeres perimenopáusicas o posmenopáusicas.

El compuesto I también se puede utilizar junto con antigestágenos (antagonistas competitivos de la progesterona) para tratar tumores dependientes de hormonas (documento europeo EP 310.542 A).

Otras aplicaciones en las que puede utilizarse el compuesto I son: pérdida de cabello de los hombres, una alopecia difusa, una alopecia causada por quimioterapia, y el hirsutismo (Hye-Sun Oh y Robert C. Smart, Proc. Natl. Acad. Sci. EEUU, 93 (1996), 12525-12530).

El compuesto de fórmula I se puede utilizar, además, para obtener medicamentos para tratar la endometriosis y carcinomas del endometrio.

El compuesto de fórmula I también se puede utilizar para obtener composiciones farmacéuticas para controlar la fertilidad masculina y femenina (control de la fertilidad

masculina: documento europeo DE-A 195 10 862.0).

La modificación cristalina del compuesto I, descrita, es un solvato que se caracterizó mediante difracción con rayos X del polvo y mediante procedimientos termoanalíticos (p.ej. termoanálisis diferencial combinado con termogravimetría). Los ensayos espectroscópicos con rayos infrarrojos no mostraron diferencias netas entre el material amorfo y el solvato cristalino.

Los diagramas con rayos X del polvo se registraron con radiación $\text{CuK}\alpha_1$ monocromatizada con germanio ($\lambda = 1,540598 \text{ \AA}$). La medición se realizó con un detector lineal, sensible localmente, que tiene una resolución angular de $0,08^\circ$.

El gráfico 1 muestra el difractograma con rayos X del solvato en polvo.

En la tabla 1 se han reunido los valores de D y las intensidades relativas de las reflexiones más intensas. Las intensidades pueden variar a causa de efectos de textura.

Las mediciones del termoanálisis diferencial (DTA) con una velocidad de calentamiento de 5 K/min ($\text{K} = \text{Kelvin}$) dieron un punto de fusión de $105^\circ\text{C} \pm 2 \text{ K}$ (temperatura del comienzo de la endoterma de fusión) para el solvato. La medición termogravimétrica (TG), efectuada simultáneamente, muestra una pérdida de masa menor que $0,6 \%$ en la zona inferior a 60°C , que ha de atribuirse a la eliminación de agua no combinada, adsorbida a la superficie del polvo.

El gráfico 3 muestra el termograma DTA/TG del solvato.

A título comparativo se acompañan el difractograma

con rayos X del polvo (gráfico 2) y el termograma DTA/TG (gráfico 4), de la espuma obtenida mediante el procedimiento de acuerdo con el estado de la técnica, descrito en la solicitud de patente internacional WO 98/07740.

Los ejemplos que siguen sirven para explicar el invento de modo más detallado.

Ejemplo 1.

100 mg de 11 β -fluoro-7 α -(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-metil-10-tia-6-azapentadecil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol (en su forma amorfa) se suspenden a 50°C en 10 ml de agua o bien a 30-50°C en 5 ml de una mezcla de etanol y agua que contiene 10 % de etanol. La mezcla se continúa agitando durante 24 horas. Se forma un producto completamente cristalino.

Ejemplo 2.

47 mg de 11 β -fluoro-7 α -(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-metil-10-tia-6-azapentadecil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol se disuelven a temperatura ambiente en 1 ml de acetonitrilo; en el transcurso de 2 horas se agrega lentamente 1 ml de agua. Se forma un producto completamente cristalino.

Ejemplo 3.

2 g de 11 β -fluoro-7 α -(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-metil-10-tia-6-azapentadecil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol se disuelven a temperatura ambiente en 20 ml de etanol; en el transcurso de 60 minutos se agregan lentamente 20 ml de agua. La mezcla se continúa agitando a temperatura ambiente durante 16 horas. Se forma un producto completamente cristalino.

Ejemplo 4.

3,8 g de 11 β -fluoro-7 α -(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-metil-10-

8

tia-6-azapentadecil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol se disuelven a temperatura ambiente en 38 ml de etanol; en el transcurso de 30 a 60 minutos se agregan lentamente 38 ml de agua. A la mezcla se le agregan, en calidad de siembra, 80 mg de 11 β -fluoro-7 α -(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-metil-10-tia-6-azapentadecil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol (al estado de solvato cristalino), suspendidos en 500 μ l de una mezcla 1:2 de agua y etanol. El agregado se efectúa cuando la relación de la mezcla de disolvente y antidisolvente sea de 70:30.

La mezcla se continúa agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. Se forma un producto cristalino con un rendimiento de 3,4 g.

Ejemplo 5.

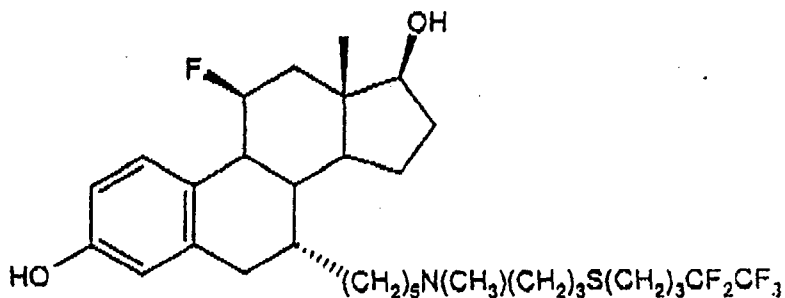
1,472 kg de 11 β -fluoro-7 α -(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-metil-10-tia-6-azapentadecil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol, purificado, obtenido de acuerdo con el estdo de la técnica (documento WO 98/07740), se disuelven en 14,5 litros de etanol. A 20°C se agregan lentamente 7 litros de agua (microfiltrada). Seguidamente se prepara una suspensión con 57 g de 11 β -fluoro-7 α -(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-metil-10-tia-6-azapentadecil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol cristalino, preparado de acuerdo con uno de los ejemplos anteriores, 152 ml de agua y 304 ml de etanol, y se agrega a la solución en agitación (inoculación o siembra). Después se agregan 10,5 litros más de agua. Se continúa agitando durante 3 horas y entonces se procesa por filtración y secado, obteniéndose 1,15 kg de 11 β -fluoro-7 α -(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-metil-10-tia-6-azapentadecil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

cristalino, puro. Rendimiento: 78 %.

La cristalización está asociada a un efecto de purificación. En el caso de la carga industrial descrita en este ejemplo, la suma de todas las impurezas, determinada por análisis de cromatografía en fase líquida a alta presión (HPLC), se reduce de 4,67 % a 1,14 %.

REIVINDICACIONES.

1.- 11 β -fluoro-7 α -(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-metil-10-tia-6-azapentadecil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol de fórmula I



caracterizado por encontrarse al estado cristalino.

2.- 11 β -fluoro-7 α -(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-metil-10-tia-6-azapentadecil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol de la reivindicación 1, **caracterizado** porque el compuesto al estado cristalino está en forma de solvato.

3.- Procedimiento para obtener el 11 β -fluoro-7 α -(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-metil-10-tia-6-azapentadecil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol cristalino de la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque se agita el 11 β -fluoro-7 α -(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-metil-10-tia-6-azapentadecil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol amorfo en un disolvente o

una mezcla de disolventes.

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado** porque el disolvente es agua.

5.- Procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado** porque el disolvente es dimetilformamida o acetonitrilo.

6.- Procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado** porque la mezcla de disolventes está constituida por agua y etanol.

7.- Procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado** porque la mezcla de disolventes está constituida por agua y metanol.

8.- Procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado** porque la mezcla de agua y etanol contiene de 50 a 90 % de agua.

9.- Procedimiento para obtener el 11 β -fluoro-7 α -(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-metil-10-tia-6-azapentadecil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol cristalino de la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque el 11 β -fluoro-7 α -(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-metil-10-tia-6-azapentadecil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol disuelto en un disolvente se desplaza de la solución agregando agua.

10.- Procedimiento según la reivindicación 9, **caracterizado** porque el disolvente es etanol o metanol.

11.- Procedimiento según la reivindicación 9 ó 10, **caracterizado** porque a la solución de 11 β -fluoro-7 α -(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-metil-10-tia-6-azapentadecil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol se le agregan cristales de siembra

de la modificación cristalina de este compuesto.

12.- Procedimiento según la reivindicación 11, **caracterizado** porque se agrega 2 %, referido al 11 β -fluoro-7 α -(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-metil-10-tia-6-azapentadecil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol disuelto, de cristales de siembra.

13.- Procedimiento según la reivindicación 12, **caracterizado** porque los cristales de siembra se agregan en forma de suspensión en agua/etanol.

14.- 11 β -fluoro-7 α -(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-metil-10-tia-6-azapentadecil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol cristalino de la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque se ha obtenido mediante el procedimiento de la reivindicación 3.

15.- 11 β -fluoro-7 α -(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-metil-10-tia-6-azapentadecil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol cristalino de la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque se ha obtenido mediante el procedimiento de la reivindicación 9.

16.- Preparados farmacéuticos a base del 11 β -fluoro-7 α -(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-metil-10-tia-6-azapentadecil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol cristalino de la reivindicación 1 ó 2, **caracterizados** porque contienen dicho compuesto junto con un excipiente compatible desde el punto de vista farmacéutico.

17.- Preparados farmacéuticos a base del 11 β -fluoro-7 α -(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-metil-10-tia-6-azapentadecil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol cristalino de la

reivindicación 14, **caracterizados** porque contienen dicho compuesto junto con un excipiente compatible desde el punto de vista farmacéutico.

18.- Preparados farmacéuticos a base del 11β -fluoro- 7α -(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-metil-10-tia-6-aza-pentadecil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol cristalino de la reivindicación 15, **caracterizados** porque contienen dicho compuesto junto con un excipiente compatible desde el punto de vista farmacéutico.

19.- Procedimiento para obtener los preparados farmacéuticos de las reivindicaciones 16 a 18, **caracterizado** porque comprende la etapa del procesamiento galénico de la forma cristalina del 11β -fluoro- 7α -(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-metil-10-tia-6-azapentadecil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol de la reivindicación 1, 2, 14 ó 15, con un excipiente compatible desde el punto de vista farmacéutico.

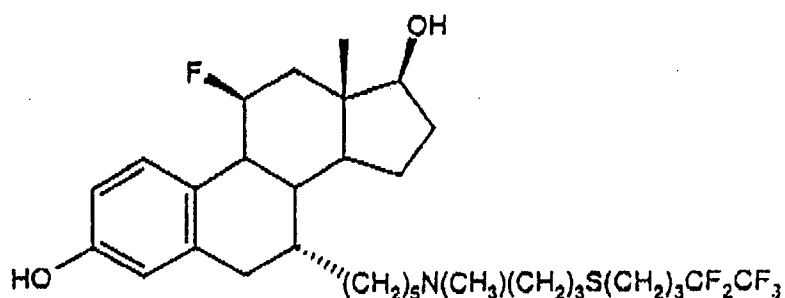
20.- 11β -fluoro- 7α -(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-metil-10-tia-6-azapentadecil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol al estado cristalino de la reivindicación 1, 2, 14 ó 15, **caracterizado** porque se utiliza para preparar medicamentos.

Título:

11 β -fluoro-7 α -(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-metil-10-tia-6-azapentadecil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol al estado de solvato cristalino.

Resumen:

Se describe el 11 β -fluoro-7 α -(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-metil-10-tia-6-azapentadecil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol



al estado cristalino, en forma de su solvato. Este se prepara agitando el compuesto I al estado amorfo en un disolvente o una mezcla de disolventes, o por cristalización por desplazamiento con agua del compuesto de su solución. Para favorecer la cristalización se pueden agregar cristales de siembra del compuesto, provenientes de una producción anterior. La cristalización va acompañada de una purificación.

La forma cristalina del compuesto I se puede procesar para obtener preparados farmacéuticos que, al igual que los de la forma amorfa, sirven para el tratamiento de enfermedades dependientes de estrógenos (p.ej. carcinoma de mama).

Tabla 1: Datos de la difracción con rayos X del solvato cristalino del compuesto I, en polvo. Valores de D e intensidades relativas.

D	$I/I_{\text{max}} \cdot 100$	D	$I/I_{\text{max}} \cdot 100$
12.62	83.2	5.46	12.7
10.93	18.6	5.10	86.2
10.10	16.3	5.04	100.0
9.90	12.3	4.94	33.4
7.77	23.0	4.87	31.7
7.52	36.7	4.81	33.3
7.23	26.2	4.64	47.6
6.99	22.3	4.58	41.7
6.81	78.8	4.51	31.0
6.58	22.0	4.41	46.8
6.39	31.8	4.17	47.9
6.29	83.9	4.13	61.3
6.01	17.4	3.95	30.7
5.93	16.9	3.84	15.7
5.76	69.6	3.75	17.6

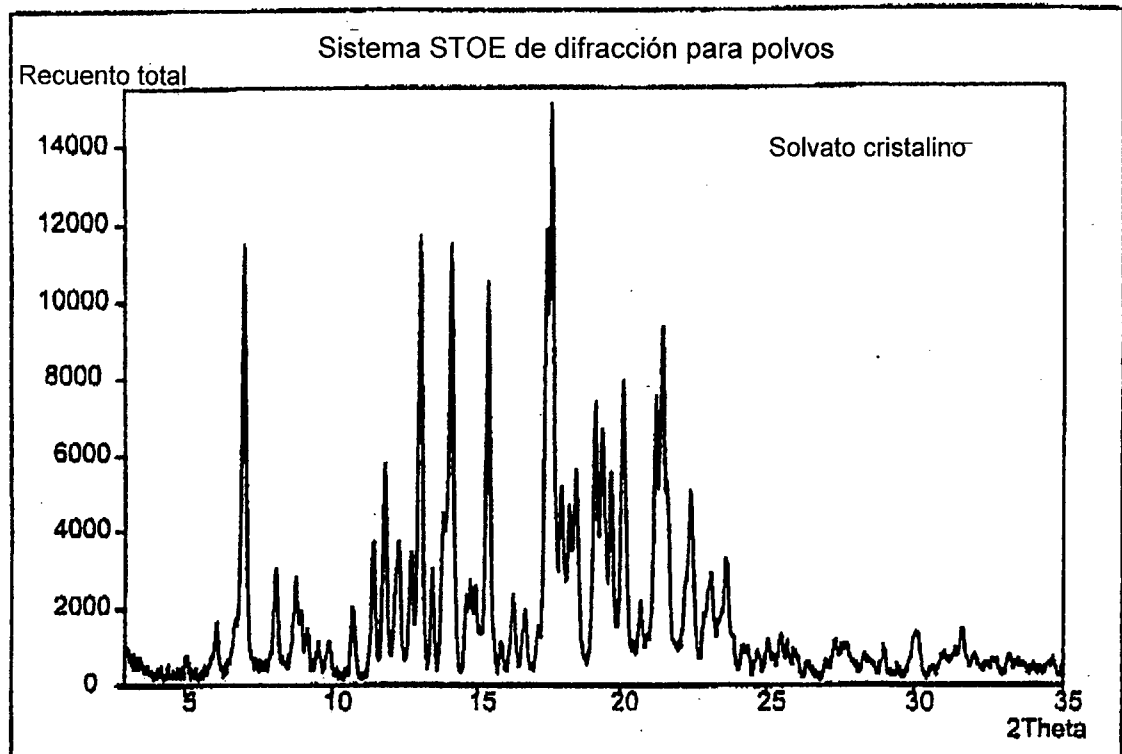


Gráfico 1: Difractograma con rayos X del solvato cristalino en polvo.

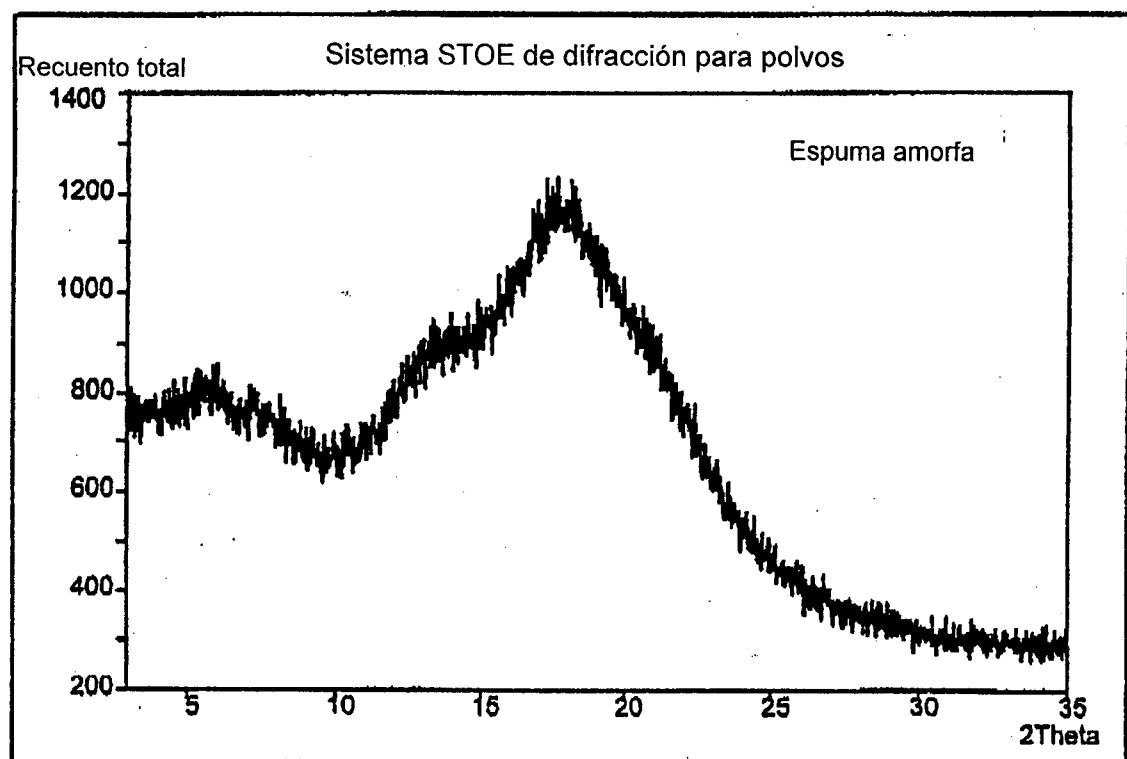


Gráfico 2: Difractograma con rayos X del polvo de la espuma amorfa (estado de la técnica).

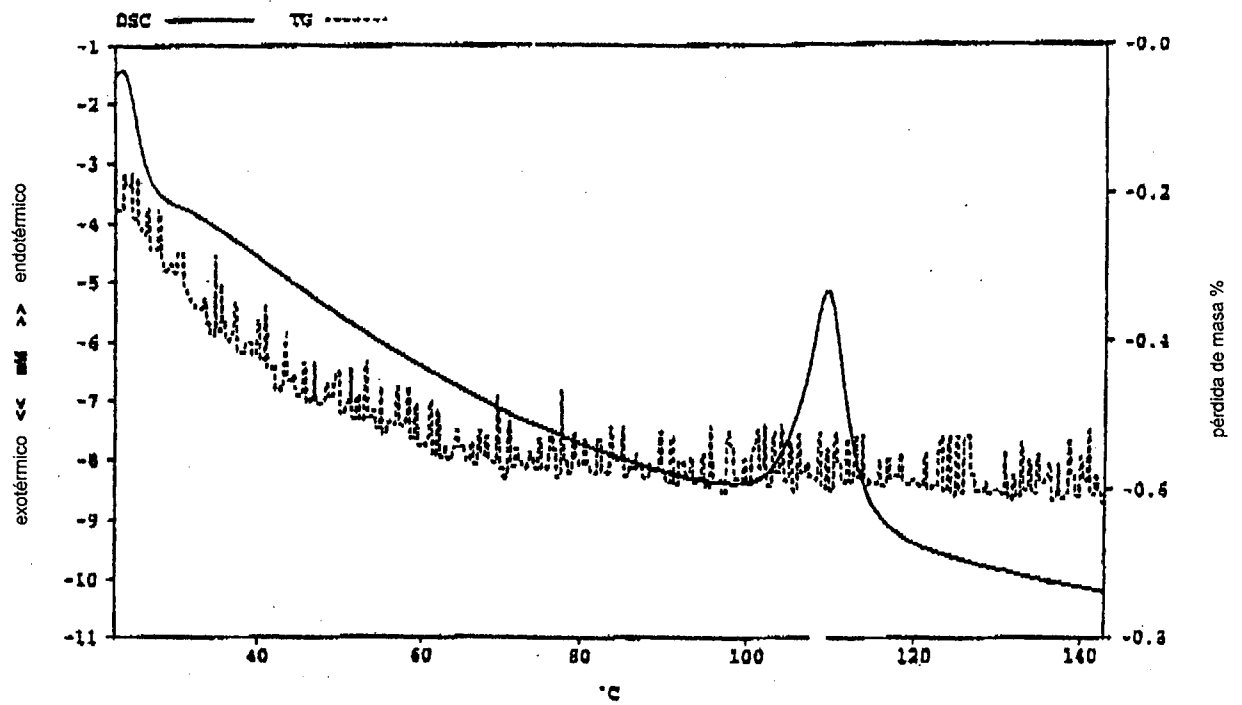


Gráfico 3: Termograma DTA/TG del solvato cristalino

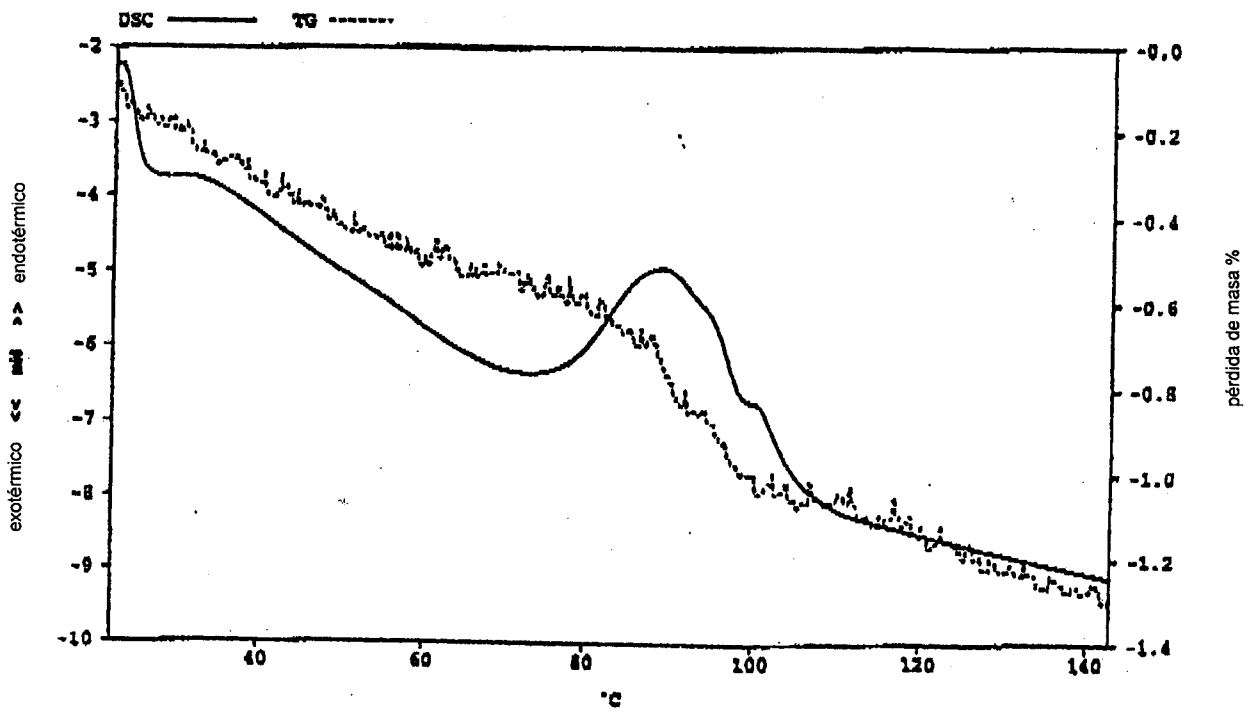


Gráfico 4: Termograma DTA/TG de la espuma amorfa (estado de la técnica).

mercio
ENCIA
33

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones []
- Resumen []
- Comprobante de Pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: _____

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 0-016484.

Fecha: 8 de marzo del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 15 de Enero de 1974,
del folio 2899 al folio 2902
del libro de Protocolo N° 14, obra el
poder N° 605 conferido por SCHERING
AKTIENGESELLSCHAFT

domiciliado(a) en Berlin y Bergkamen,
Alemania

al doctor Gustavo Hollmann Restrepo

Representante en Santafé de Bogotá D.C. los
mismos.

Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado_____.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

430
2000-03-08

EXPEDIENTE: 0-016484

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒] NO ☐] NO APLICABLE ☐] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI ☒] NO ☐] NO APLICABLE ☐] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
- SI ☒] NO ☐] NO APLICABLE ☐] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).
- SI ☐] NO ☒] EXTEMPORANEAMENTE ☐] Reivindicó prioridad, de acuerdo con lo previsto en el art. 12 de la Decisión 344.
- SI ☐] NO ☐] NO APLICABLE ☒] Indicó fuente normativa de reciprocidad (Decisión 344, art. 12; Decreto 117/94, art. 4 literal f).
- SI ☐] NO ☐] NO APLICABLE ☒] Contiene la copia de la solicitud de la cual reclama prioridad (art. 14-b Decisión 344).
- SI ☐] NO ☐] NO APLICABLE ☒] Contiene la traducción oficial de las reivindicaciones de la primera solicitud de patente, avalada por el Ministerio de Relaciones Exteriores (arts. 14-c Decisión 344, 4-e) Decreto 117/94, Circular externa número 004 de 1997).
- SI ☒] NO ☐] **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS:

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- SI ☒] NO ☐] Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,
- SI ☒] NO ☐] Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 8 de marzo del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

430
2000-05-31

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC793
00 016.484
A61K 31/705 // 31/56

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).

SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOSOBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Mayo 31, 2000EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

Folio 37

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 793
EXPEDIENTE 00 016.484
IPC A 61 K 31/705 // 31/56

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hace la siguiente observación:

1. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Junio 1, 2000
--	------------------------------------	---

EXPEDIENTE 0-016484

AUTO 0651

430.
2000-06-15

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Gustavo Hollmann Restrepo, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 13 JUN 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C.,  notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI___ NO___

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA