

W094/29336

DOMICILIO

74. APODERAD

22. BOGOTÁ, D.

(FORMA P-10)

20209
850202
2020107.

1 8 1 1 2 =
(A)

W0 00 14110 (A1) -
EP 1107980 (A1)
US 6225 287 (B1)
JP 2004 075687 (A)
EE 200100135 (A)

≠

W094 29336

W098 16252 - 146.13.14.15

Relagatru EP 07568. = 94 29336.

ver W0 97 23499 = EP 0869 966
W0 94 29336

EP 0669 317
ver too: W0 95 23609
W0 95 35309
W0 96 25426
~~W0 94 29336~~

P, esento Ex. P. P. P. P.
4.45 # feb-10/2003



E

0048529 00000000
0000-00-00 16:00:00
000 PATENTES 2 1 REGISTRO
0000-00-00 16:00:00

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social ASTRA ZENECA AB, sociedad existente y organizada de conformi-
dad con las leyes de Suecia.

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLORED A

País de Domicilio SUECIA

Departamento o Estado _____

Dirección S-151 85 Södertälje, Suecia

Ciudad SÓDERTÄLJE Teléfono 00946855326000

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLORED A

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad BOGOTA Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) HEDSTRÖM Lena, LUNDBLAD Anita y NAGARD Sofia

Identificación _____

Dirección AstraZeneca R&D Södertälje S-151 85 Södertälje; AstraZeneca R&D
Möln dal S-431 83 Möln dal, Suecia y AstraZeneca R&D Möln dal S-431 83

Ciudad Södertälje y Möln dal Teléfono 00946855326000

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención " NUEVAS FORMAS CRISTALINAS. "

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(3) País SE (32) Fecha 02-07-99 (31) No. Solicitud 9902550-4

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

- 2 ENE. 2001

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A.61K³⁸/55.

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención proporciona megalatrán en una forma la cual es sustancialmente cristalina. Se ha encontrado que las formas cristalinas del megalatrán exhiben una alta estabilidad química y una alta estabilidad en estado sólido si se comparan con las formas amorfas del compuesto.

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 S.I.C. | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00 | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia dela 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 | ☐ |
| Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería | ☒ |

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

FIRMA



NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Código: 00000000 00000000
Fecha: 2000-05-20 16:32:32
Tipo: 000 PATENTES C 1 REGISTRO/ 111 PRESENTAC
División: 0000 DIVISION DE MARCAS CREATIVAS

TRANSACCION DE CREDITO : 30,012
TRANSACCION : 1 NIS 31 DE 2000

***** DONDE IRAN LOS DATOS *****

TRANSACCION	TIPO DE CREDITO	BANCO	MONEDA	VALOR	FECHA
-------------	-----------------	-------	--------	-------	-------

TRANSACCION	CONSIGNACION	BANCO COLOMBIANO	MONEDA	30,012	2000-05-20
-------------	--------------	------------------	--------	--------	------------

***** CREDITO DE CREDITO *****

CREDITO DE CREDITO

CREDITO DE CREDITO

SDN: 00000000000000000000

SE ADELANTA AL CREDITO

3

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París --el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4--

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud **cuya prioridad ahora reivindico**, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

NUEVAS FORMAS CRISTALINAS

RESUMEN -OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención proporciona megalatrán en una forma la cual es sustancialmente cristalina. Se ha encontrado que las formas cristalinas del megalatrán exhiben una alta estabilidad química y una alta estabilidad en estado sólido si se comparan con las formas amorfas del compuesto.

meb gatorán

N-((R)-(((S)-2-((p-amidobencil)carbamoil)-1-azetidínil)
carbonil)ciclohexilmetil)glicina

NUEVAS FORMAS CRISTALINAS

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a nuevas formas en estado sólido de una droga, a composiciones farmacéuticas que las contienen, y a procesos para su obtención.

Antecedentes de la invención

En la formulación de composiciones de drogas, es importante para la sustancia medicamentosa el hecho de que se encuentre en una forma en la cual esta pueda convenientemente manipularse y procesarse. Esto es de importancia, no solamente desde el punto de vista del logro de un proceso de manufactura comercialmente viable, sino también desde el punto de vista de la elaboración posterior de las formulaciones farmacéuticas que comprendan el compuesto activo.

Adicionalmente, en la manufactura de composiciones de drogas, es importante que se proporcione un perfil de concentraciones plásticas confiable, reproducible y constante de la droga, luego de su administración a un paciente. Esto es de particular importancia en la manufactura de composiciones que comprendan agentes antitrombóticos.

La estabilidad química, la estabilidad en estado sólido, y la "vida de almacenamiento" de los ingredientes activos son también factores muy importantes. La sustancia medicamentosa, y las composiciones que la contienen, deberán estar en capacidad de ser eficazmente almacenadas en el transcurso de apreciables períodos de tiempo, sin que exhiban una alteración significativa en las características fisicoquímicas de sus componentes activos (v.g. su composición química, densidad, higroscopicidad y solubilidad).

Por otra parte, es también importante estar en capacidad de proporcionar la droga en una forma que sea químicamente lo más pura posible.

En este aspecto, los materiales amorfos pueden presentar problemas significativos. Por ejemplo, tales materiales típicamente son difíciles de manipular y formular, suelen proporcionar una solubilidad no confiable, y con frecuencia se ha encontrado que son inestables y químicamente impuros.

Los expertos en este campo de la técnica podrán apreciar que todos los anteriores problemas pueden resolverse si una droga puede ser fácilmente obtenible en una forma cristalina estable.

Por consiguiente, en la manufactura de composiciones de drogas comercialmente viables y farmacéuticamente aceptables, es importante, siempre que sea posible, proporcionar una droga en una forma sustancialmente cristalina y estable.

Debe aclararse, sin embargo, que esta meta no siempre es lograble. En verdad, típicamente, no es posible predecir, con base solamente en la estructura molecular, cuál va a ser el comportamiento de la cristalización de un compuesto. Dicho comportamiento, normalmente, puede solo determinarse empíricamente.

Estado Anterior de la Técnica

La solicitud de patente internacional No. WO 94/29336 revela cierto número de compuestos los cuales son útiles como inhibidores de las proteasas basadas en la serina, tales como la trombina, entre los cuales se incluye el compuesto,



en donde Cgl representa ciclohexilglicina, Aze representa azetidina-2-carboxilato y Pab-H representa 4-aminometilamidinobenceno. Este compuesto también se conoce con el nombre de megalatrán (glicina, N-
 [(1R)-2-[(2S)-2-[[[4-(aminoiminometil)fenil]metil]amino]carbonil]-1-azetidinitil]-1-ciclohexil-2-oxoetil]-). -

En el Ejemplo 1 de la patente ^{PCT} mundial WO 94/29336 se describe un proceso para la síntesis de este compuesto, en donde es obtenido a manera de un material crudo, por evaporación del solvente de la reacción con posterioridad al paso final de desprotección. El compuesto por lo tanto se aísla en una forma amorfa.

No se revela en dicha patente WO 94/29336 nada acerca de si es posible o no proporcionar el megalatrán en una forma cristalina. Adicionalmente, no se suministra ninguna información en relación a cómo podría obtenerse este compuesto en tal forma y, más específicamente, a cómo podría obtenerse en una forma químicamente estable, y/o en un estado sólido estable.

Descripción Detallada de la Invención

Hemos encontrado que el megalatrán puede fácilmente obtenerse en una o más formas las cuales son por naturaleza tanto sustancialmente cristalinas como sustancialmente estables.

Por consiguiente, de acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona la droga megalatrán en una forma sustancialmente cristalina (de aquí en adelante referido como "los compuestos de la presente invención").

Si bien hemos encontrado que es posible producir megalatrán en formas las cuales tienen un grado de cristalinidad superior al 80%, con el

término "sustancialmente cristalina" pretendemos incluir un grado mayor al 20 %, preferiblemente mayor al 30 %, y mejor aún superior al 40 % de cristalinidad. El grado de cristalinidad (expresado en %) puede determinarse por parte de los expertos en este campo de la industria usando la difracción de rayos X en pulverizado (XRPD, siglas en inglés de X-ray powder diffraction). Pueden también usarse otras técnicas, tales como la RMN de estado sólido, FT-IR, espectroscopía Raman, calorimetría por escaneo diferencial (DSC) y microcalorimetría.

Los compuestos de la presente invención pueden encontrarse en la forma de un solvato, un hidrato ó a manera de una mezcla de solvato/hidrato. Los solvatos pueden ser de uno ó más solventes orgánicos, tales como alcoholes de grupos alquílicos de cadena corta (v.g. alquil C₁₋₄) (v.g. metanol, etanol ó iso-propanol) ó mezclas de éstos.

Hemos encontrado también que los compuestos de la presente invención presentan sorpresivamente una estabilidad mejorada si se compara con la exhibida por el megalatrán preparado como se describe en la WO 94/29336.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona, por consiguiente, una forma estable del megalatrán.

El término "estabilidad" tal como se utiliza en el presente documento, abarca tanto la estabilidad química como la estabilidad del estado sólido.

Incluimos dentro del término "estabilidad química", el hecho de que el compuesto pueda almacenarse en una forma sólida aislada, ó en la forma de una formulación sólida en la cual éste pueda suministrarse en comezcla con vehículos portadores, diluentes ó auxiliares de formulación farmacéuticamente aceptables, bajo las condiciones normales de almacenamiento, con un grado despreciable, insignificante de degradación ó descomposición química.

Con el término "estabilidad en estado sólido" pretendemos incluir el hecho de que el compuesto pueda almacenarse en una forma sólida aislada, ó en la forma de una formulación sólida en la cual éste pueda suministrarse en comezcla con vehículos portadores, diluentes ó auxiliares de formulación farmacéuticamente aceptables, bajo las condiciones normales de almacenamiento, con un grado insignificante de transformación del estado sólido (v.g. cristalización, recristalización, transición de fase del estado sólido, hidratación, deshidratación, solvatación ó des-solvatación).

Ejemplos de "condiciones normales de almacenamiento" son aquellas temperaturas entre menos 80 y más 50°C (preferiblemente entre 0 y 40°C y mejor aún la temperatura ambiente, como por ejemplo entre 15 y 30°C), presiones entre 0,1 y 2 bares (preferiblemente la presión atmosférica), y/o la exposición a 460 lux de iluminación UV/visible, durante prolongados períodos (v.g. iguales ó superiores a seis meses). Bajo tales condiciones, se puede encontrar que los compuestos de la presente invención se degradan/descomponen químicamente en una proporción inferior al 15 %, mejor aún menor de 10%, y especialmente menor del 5%, o transforman su estado sólido, según sea el caso. Los expertos en este campo de la técnica podrán apreciar que los límites superiores e inferiores anteriormente mencionados para la temperatura y la presión representan puntos extremos de las condiciones normales de almacenamiento, y que ciertas combinaciones de dichos extremos nunca se experimentarán durante el almacenamiento normal (v.g. una temperatura de 50°C y una presión de 0,1 bar).

El término "condiciones normales de almacenamiento" pueden también abarcar humedades relativas entre 5 y 95% (preferiblemente entre 10 - 75%). Sin embargo, en el caso de ciertas formas cristalinas acordes con la presente invención, pueden ocurrir cambios en la conformación ó en la estructura cristalina por hidratación y/o deshidratación como resultado de una exposición prolongada a ciertos extremos de humedades relativas,

manteniendo temperaturas/presiones normales. Por ejemplo, hemos encontrado que las formas cristalinas del megalatrán que se encuentran en la forma de un hidrato (v.g. un monohidrato) pueden almacenarse a una humedad relativa del 10 % ó superiores a la temperatura ambiente/presión atmosférica con un grado insignificante de deshidratación. Sin embargo, también hemos encontrado que las formas cristalinas del megalatrán que se encuentran en la forma de un anhidrato deberán almacenarse a valores de humedad relativa menores de 40% (preferiblemente menos de 30%, mejor aún menos de 20%) a la temperatura ambiente/presión atmosférica, con el fin de mantener un grado insignificante de hidratación.

Por consiguiente, si bien los compuestos de la presente invención poseen una mayor estabilidad en estado sólido en comparación con las formas de megalatrán descritas en el estado anterior de la técnica, algunos compuestos de la presente invención son más estables en estado sólido que otras. A este respecto, los expertos en este campo de la industria pueden apreciar que las condiciones de almacenamiento pueden acomodarse para que se ajusten a la forma cristalina que se vaya a almacenar.

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse ventajosamente mediante la cristalización del megalatrán.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un proceso para la producción de un compuesto de la presente invención, proceso que comprende la cristalización del megalatrán.

Aunque el megalatrán puede cristalizarse con ó sin la presencia de un sistema solvente (v.g., la cristalización puede realizarse a partir del material fundido, bajo condiciones supercríticas, ó lograrse por sublimación), preferimos que la cristalización se haga a partir de un apropiado sistema solvente.

Hemos encontrado que es posible obtener ventajosamente megalatrán cristalino vía cristalización luego de la disolución y/o suspensión del compuesto, ó, mejor aún, a partir de soluciones de la reacción dentro de las cuales el compuesto se haya formado.

El sistema solvente puede incluir uno o más solventes orgánicos, tales como acetatos alquílicos (v.g., acetatos con grupos alquil C_{1-6} lineales ó ramificados, tales como el acetato de etilo, acetato de iso-propilo y acetato de butilo), alcoholes alquílicos de cadena corta (v.g., con grupos alquil lineales ó ramificados C_{1-6} , preferiblemente C_{2-4}) (v.g., etanol, iso-propanol), hidrocarburos alifáticos y aromáticos (v.g., iso-octano, n-heptano y tolueno), dialquilcetonas (v.g. metiletilcetona y metil iso-butil cetona), dialquil éteres (v.g. di-iso-propiléter) y acetonitrilo. Puede usarse mezclas de los solventes anteriormente mencionados. Los solventes orgánicos pueden también ir en comezcla con agua ó con soluciones acuosas.

Las diferentes formas cristalinas pueden tener diferentes solubilidades en diferentes solventes orgánicos y a una temperatura dada. A este respecto, pueden emplearse los solventes anteriormente mencionados a modo de "antisolventes" (v.g. un solvente en el cual los compuestos de la presente invención son escasamente solubles), y pueden de esta manera servir de ayuda en el proceso de cristalización. Los alcoholes alquílicos de cadena corta se encuentran entre los solventes preferidos. Cuando se emplean alcoholes alquílicos de cadena corta como el solvente, pueden utilizarse otros solventes ya identificados anteriormente como antisolventes (especialmente acetonitrilo y acetato de etilo).

Cuando la cristalización tiene lugar a partir de una solución de reacción, en la cual el megalatrán haya sido formado, entre los solventes apropiados a utilizar se incluyen los alcoholes alquílicos de cadena corta (v.g., metanol, etanol ó iso-propanol) los cuales pueden ir en comezcla con el agua.

La cristalización de compuestos de la presente invención a partir de un apropiado sistema solvente puede lograrse obteniendo una supersaturación en un sistema solvente que comprenda megalatrán (v.g. por enfriamiento, por evaporación del solvente, y/o mediante la adición de un apropiado antisolvente). La cristalización puede también efectuarse haciendo disminuir la solubilidad de la sustancia mediante la adición de una sal (tal como NaCl).

Los expertos en este campo de la técnica podrán apreciar que la concentración en solución del compuesto que se va a cristalizar, y el sistema solvente que en particular se utilice, pueden influenciar las temperaturas de cristalización y los tiempos de cristalización.

Los compuestos de la presente invención pueden encontrarse en la forma de un solvato, un hidrato ó de un solvato/hidrato mezclados.

Los compuestos de la presente invención pueden también encontrarse en la forma de un anhidrato. (El término "anhidrato", cuando se usa en este contexto, también abarca compuestos que son "ansolvatos"). A fin de asegurar que se obtenga el anhidrato, el solvente en el cual ocurre la cristalización deberá secarse, ya sea antes o durante el proceso de cristalización, con el fin de reducir el contenido de agua por debajo de un nivel crítico, el cual preferiblemente no deberá superarse o rebasarse durante la cristalización. El solvente puede secarse durante el proceso de cristalización, por ejemplo disminuyendo el contenido de agua de una mezcla del compuesto a cristalizar y de un apropiado sistema solvente orgánico o sistema solvente acuoso (v.g. disminuyendo la cantidad de solvente orgánico que esté presente y/o removiendo el agua mediante la formación de un azeótropo, con sucesivas destilaciones). El "nivel crítico" de agua depende de factores tales como la temperatura, la concentración en solución del compuesto a cristalizar, el perfil de impurezas, y el sistema solvente que se emplee, pero puede determinarse, sin que esto constituya de por si una invención.

Por consiguiente, el anhidrato puede obtenerse por cristalización a partir de un sistema solvente, el cual incluye uno ó más solventes orgánicos (tales como alcoholes alquílicos de cadena corta (v.g., C₂₋₄) (v.g., etanol, iso-propanol), acetonitrilo y/o acetato de etilo) y/o agua, sistema solvente el cual es, ó debe lograrse que sea, durante el proceso de cristalización, sustancialmente libre de agua. El término "sustancialmente libre de agua", se refiere a que el contenido de agua en el sistema solvente se encuentra por debajo del que podría resultar en la formación del, a lo sumo, el monohidrato al 20%, para cualquier sistema solvente en particular y conjunto de condiciones de cristalización.

A fin de asegurar que se obtenga el monohidrato, el agua deberá estar presente en el solvente en una cantidad con base en la cual ocurra la cristalización. El contenido de agua deberá encontrarse preferiblemente por encima de un nivel crítico durante la cristalización ("nivel crítico" que dependerá de los factores anteriormente mencionados al hacer la discusión de la producción del anhidrato). Por consiguiente, el monohidrato cristalino puede prepararse a través de la cristalización del megalatrán a partir de un sistema solvente que comprenda agua, y/o uno ó más solventes orgánicos, entre los que se incluye acetato de etilo, etanol, isopropanol, metil iso-butilcetona, metiletilcetona, acetonitrilo y mezclas de los anteriores.

A fin de asegurar que se obtenga un solvato, deberá estar presente un solvente orgánico apropiado, capaz de formar un solvato, como parte del sistema solvente a partir del cual va a ocurrir la cristalización. Pueden también prepararse aquellos solvatos que se encuentran en la forma de solvato/hidrato "mezclados". Por ejemplo, hemos encontrado que pueden prepararse solvatos/hidratos basados en alcoholes alquílicos de cadena corta (v.g. alquil C₁₋₄) (v.g. metanol, etanol y/o iso-propanol), por cristalización de un compuesto de la presente invención a partir de una mezcla conformada por: alcoholes alquílicos de cadena corta (v.g. metanol, etanol y/o iso-propanol), agua y un antisolvente (v.g. acetonitrilo), por ejemplo como se describe más adelante.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de la presente invención que se encuentra en la forma de un solvato, un compuesto de la presente invención que se encuentra en la forma de un monohidrato, un compuesto de la presente invención que se encuentra en la forma de una mezcla de un alquil alcoholato de cadena corta (v.g. C_{1-4}) / un hidrato (v.g. un solvato/hidrato basado en el iso-propanol), y un compuesto de la presente invención que se encuentra en la forma de un anhidrato.

Tal como puede apreciar un experto en este campo de la industria, dependerá tanto de la cinética como de la termodinámica del proceso de cristalización el hecho de que se obtenga una forma cristalina en particular. Bajo ciertas condiciones termodinámicas (sistema solvente, temperatura, presión y concentración del compuesto acorde con la presente invención), una forma cristalina pueden ser más estable que otra (ó en verdad, frente a cualquier otra). Sin embargo, otras formas cristalinas que puedan tener, en comparación, una estabilidad termodinámica relativamente baja, pueden resultar cinéticamente favorecidas. Por consiguiente, factores cinéticos, tales como el tiempo, el perfil de impurezas, la agitación, la presencia de semillas, etc., pueden también influenciar el hecho de que aparezcan ciertas formas y no otras. En consecuencia, los procedimientos discutidos en el presente documento pueden adaptarse por los expertos en este campo de la industria, según sea apropiado, con el fin de obtener diferentes formas cristalinas del megalatrán.

Con el fin de asegurar que las formas cristalinas descritas en el presente documento sean las preparadas y no otras formas cristalinas, también descritas aquí, las cristalizaciones preferiblemente se llevan a cabo mediante la siembra de núcleos y/o cristales de semilla de la forma cristalina deseada en completa ausencia de núcleos y/o cristales semilla de otras formas cristalinas también descritas en el presente documento.

Los compuestos de la presente invención en su forma de anhidratos contienen no más de 3 %, preferiblemente 1 % y mejor aún 0,5 % (p/p) de agua, ya sea si tal agua se encuentra ligada (agua que forma parte del cristal ó presente de cualquier otra forma) ó no. Los solvatos, hidratos y las mezclas de hidratos/solvatos contienen no menos de 0,5 mol de solvente y/o agua (según sea apropiado) por mol de megalatrán.

Entre los compuestos preferidos de la presente invención se incluyen aquellos que se encuentran en la forma de un hidrato, como por ejemplo un monohidrato. De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de la presente invención que contiene por lo menos 0,5, preferiblemente 0,85 y mejor aún 0,90 mol de agua por mol de megalatrán, ya sea si tal agua se encuentre ligada (agua que forma parte del cristal ó presente de cualquier otra forma) ó no.

También hemos encontrado que los compuestos de la presente invención que se encuentren en una forma cristalina dada, pueden convertirse en otras formas cristalinas diferentes. Por ejemplo, el monohidrato cristalino puede también formarse a través de la elutriación (lavado con un solvente para propósitos de purificación) de otras formas cristalinas (v.g. anhidratos y/o otros solvatos) en agua ó en una mezcla de una cantidad suficiente de agua y uno ó varios solventes orgánicos (tales como etanol, iso-propanol, acetato de etilo, acetonitrilo ó metil iso-butil cetona). La mezcla pastosa que se forma puede preferiblemente sembrarse con cristales del monohidrato cristalino con el fin de asegurar que tenga lugar una apropiada transformación.

Adicionalmente, la temperatura de secado y el tiempo de secado pueden afectar las propiedades del estado sólido y/o la forma de estado sólido de los compuestos de la presente invención (v.g. solvatos, hidratos ó mezclas de éstos). Por ejemplo, en el caso de los hidratos, puede ocurrir deshidratación a humedades relativas bajas y/o a temperaturas elevadas, y/o a presión reducida. Por ejemplo, luego de la formación del

monohidrato cristalino, existe un nivel crítico de humedad por debajo del cual puede efectuarse el secado, nivel que si no se tiene en cuenta, puede dar como resultado una pérdida de agua por los cristales, y la ocurrencia de la transformación del estado sólido a un anhidrato. Y viceversa, los anhidratos pueden convertirse (completa ó parcialmente) a monohidratos en aquellos casos en donde se encuentren sometidos a una atmósfera con una humedad relativa que sea suficientemente alta.

Por consiguiente, de acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un proceso para la conversión de una forma cristalina de un compuesto de la presente invención en otra forma cristalina, proceso que comprende la recristalización de un compuesto de la presente invención a partir de un apropiado sistema solvente, y/o, en el caso de la interconversión entre un anhidrato y un monohidrato, el sometimiento del anhidrato o monohidrato cristalino (según sea apropiado) a una atmósfera con un apropiado nivel de humedad relativa.

La preparación, y caracterización, *inter alia* de las formas anhidrato, monohidrato, y solvato/hidrato de los compuestos de la presente invención, se describe más adelante. Puede efectuarse la caracterización de las diferentes formas cristalinas de los compuestos de la presente invención (v.g. anhidrato y monohidrato) usando métodos de difracción de rayos X en pulverizado (XRPD), por ejemplo como el que se describe más adelante.

Los compuestos de la presente invención pueden aislarse usando técnicas las cuales son bien conocidas por los expertos en este campo de la industria, por ejemplo la decantación, la filtración ó la centrifugación.

Hemos encontrado que a través del empleo del proceso de cristalización descrito en el presente documento, es posible producir compuestos de la presente invención con una pureza química la cual es superior a la del megalatrán que se va a aislar en primera instancia.

La purificación adicional de los compuestos de la presente invención pueden efectuarse usando técnicas las cuales son bien conocidas por los expertos en este campo de la industria. Por ejemplo, pueden removerse las impurezas vía recristalización a partir de un apropiado sistema solvente (v.g. alcohol alquílico de cadena corta, tales como etanol ó isopropanol), sistema que puede incluir un antisolvente (v.g. iso-octano, acetonitrilo, acetato de etilo, metiletilcetona), agua, ó una combinación de estos solventes. Las temperaturas y tiempos apropiados para la recristalización dependerán en si de la concentración en solución del compuesto a cristalizar, y del sistema solvente que se utilice.

Cuando los compuestos de la presente invención se someten a cristalización, ó a recristalización, de las maneras aquí descritas, el compuesto resultante se encuentra en una forma la cual presenta la estabilidad química y estabilidad en estado sólido mencionadas antes en el presente documento.

Preparaciones Farmacéuticas y Uso en Medicina

En concordancia con la presente invención, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, intravenosa, subcutánea, bucal, rectal, dérmica, nasal, traqueal, bronquial, o por cualquier otra ruta parenteral, ó por inhalación, en la forma de una preparación farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, preferimos que el compuesto de la presente invención esté en una forma la cual sea apropiada para administración oral ó parenteral, como por ejemplo una administración subcutánea.

Dependiendo del desorden, y del paciente a ser tratado, así como también de la ruta de administración, los compuestos pueden administrarse a dosis variables.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la presente invención en combinación con un auxiliar de formulación, diluyente o vehículo portador farmacéuticamente aceptables. Entre las formulaciones apropiadas se incluyen aquellas reveladas en las Solicitudes de Patente Internacional Nos. WO 94/29336, WO 96/14084, WO 96/16671, WO 97/39770, WO 97/45138, WO 98/16252 y WO 00/12043.

Los compuestos de la presente invención pueden adicionalmente procesarse antes de ser mezclados con un apropiados vehículos portadores, diluentes ó auxiliares de formulación. Por ejemplo, la forma cristalina puede molerse o triturarse para obtener partículas más pequeñas.

Preferimos que las formulaciones que comprendan compuestos de la presente invención se encuentran en una forma que sea apropiada para su administración parenteral (v.g. subcutánea). A este respecto, los compuestos de la presente invención pueden co-mezclarse con un sistema portador solvente acuoso (véase, por ejemplo, solicitud de patente internacional No. WO 00/12043) con el fin de proporcionar una formulación farmacéutica en la forma de un líquido y/o de una solución.

La cantidad de compuesto de la presente invención a emplear en tales formulaciones dependerá de condición a ser tratada, de paciente en particular, así como también del compuesto/compuestos que se vayan a emplear, cantidad que puede determinarse según los conocimientos de los expertos en este campo de la industria.

Los compuestos de la presente invención son útiles debido a que poseen actividad farmacológica. Se encuentran por lo tanto indicados como productos farmacéuticos.

En particular, los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de la trombina, por ejemplo como se demuestra en los ensayos descritos en la patente WO 94/29336. Se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de condiciones en donde se requiera ó se desee la inhibición de la trombina, incluyendo aquellos tratamientos descritos en, por ejemplo, las patentes mundiales WO 94/29336 y WO 97/23499, cuyas menciones se hacen aquí con propósitos de mera referencia.

Las dosis apropiadas del compuesto de la presente invención en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de pacientes mamíferos, especialmente humanos, se encuentran en el rango entre 0,4 - 40 mg por día, y/o 0,0002 - 4 mg/kg (preferiblemente 0,002 - 1 mg/kg) de peso corporal, para el caso de la administración parenteral, y de 2 - 1 000 mg por día, y/o 0,001 - 100 mg/kg (preferiblemente entre 0,01 - 25 mg/kg) de peso corporal, en el caso de la administración oral.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de una condición para la cual se requiera o se desee la inhibición de la trombina, método que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un paciente en necesidad de dicho tratamiento.

Para efectos de evitar dudas, el término "tratamiento" abarca el tratamiento terapéutico, así como también la profilaxis, de una condición.

Los compuestos de la presente invención tienen la ventaja de que se encuentran en una forma la cual facilita su manipulación. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención tienen la ventaja de que pueden producirse en formas las cuales presentan una mejorada estabilidad química y una mejorada estabilidad en estado sólido. Por consiguiente, los compuestos son estables cuando se almacenan durante prolongados períodos de tiempo.

Los compuestos de la presente invención también tienen la ventaja de que pueden prepararse con excelentes rendimientos, altas purzas, en menos tiempo, más convenientemente, y a un menor costo, que las formas de megalatrán preparadas hasta ahora.

La invención quedará adicionalmente ilustrada con base en los siguientes Ejemplos, con los cuales no se pretende limitar el alcance de la presente invención, en los cuales se hace referencia a las figuras que se anexan al final del presente documento, en las cuales:

La Figura 1 ilustra un difractograma de rayos X en pulverizado correspondiente a la forma cristalina del melagatrán anhidrato obtenida mediante el procedimiento del Ejemplo 2.

La Figura 2 ilustra un difractograma de rayos X en pulverizado correspondiente a la forma cristalina del megalatrán monohidrato obtenida mediante el procedimiento del Ejemplo 4.

La Figura 3 ilustra un difractograma de rayos X en pulverizado correspondiente a la forma cristalina del melagatrán anhidrato obtenida mediante el procedimiento del Ejemplo 6.

La Figura 4 ilustra un difractograma de rayos X en pulverizado correspondiente a la forma cristalina del megalatrán isopropanolato/hidrato obtenida mediante el procedimiento del Ejemplo 10.

Procedimientos Generales

El análisis por difracción de rayos X en pulverizado análisis (XRPD) se realizó con muestras preparadas de acuerdo con métodos estándares, por ejemplo aquellos descritos en Giacobazzo, C. *et al* (1995), *Fundamentals of Crystallography*, Oxford University Press; Jenkins, R. and Snyder, R. L. (1996), *Introducción to XRay Powder Diffractometry*, John Wiley &

Sons, New York; Bunn, C. W. (1948), *Chemical Crystallography*, Clarendon Press, London; ó en Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), *X-ray Diffraction Procedures*, John Wiley y Sons, New York. Los análisis de rayos X se efectuaron usando un difractómetro Siemens D5000 y/o un Philips X'Pert MPD.

La calorimetría de escaneo diferencial (DSC) se llevó a cabo usando un instrumento Mettler DSC820, de acuerdo con los métodos estándares, por ejemplo aquellos descritos en Höhne, G. W. H. *et al* (1996), *Differential Scanning Calorimetry*, Springer, Berlin.

Los análisis termogravimétricos (TGA) se realizaron usando un instrumento Mettler Toledo TGA850.

Las formas preparadas en concordancia con los Ejemplos presentados más adelante revelaron "esencialmente" los mismos patrones de difracción XRPD y/o los mismos termogramas DSC que los demás Ejemplos revelados más adelante. Esto se evidenció con base en los patrones/termogramas relevantes (permitiendo obviamente un error experimental). Por consiguiente, los límites del error experimental para las temperaturas de instauración de la DSC pueden encontrarse en el rango de $\pm 5^{\circ}\text{C}$ (v.g., $\pm 2^{\circ}\text{C}$), y para el caso de los valores de espaciamientos de la XRPD, estos pueden encontrarse en el rango entre ± 2 con base en el último lugar de las cifras decimales.

Síntesis del Megalatrán Monohidrato

Ejemplo 1

(a) Boc-(R)Cgl-(S)Aze-Pab-Z

Se disolvieron DMAP (3,0 eq.) y Boc-(R)Cgl-(S)Aze-OH (1,0 eq.) en acetato de etilo:acetonitrilo (80:20 v/v) en un volumen de 18 L/kg de Boc(R)Cgl-(S)Aze-OH a 20°C . Se cargó en la solución resultante Pab-Z

x HCl (1,15 eq.). Se agregó EDAC x HCl (1,4 eq.), y la mezcla pastosa se agitó a 25°C durante 3 horas. Se tomó una muestra para realizar control en proceso. La solución de reacción se trabajó hasta cuando se determinó que había ocurrido por lo menos un 95 % de conversión. Luego la mezcla pastosa se filtró, y la torta de filtrado se lavó con acetato de etilo:acetonitrilo (80:20 v/v). Se agregó una solución acuosa de cloruro de sodio (10% p/p) y el pH se ajustó a 4,0 con una solución de ácido clorhídrico (4 M). La solución se agitó exhaustivamente durante por lo menos 15 minutos. Se separó la fase acuosa y la fase orgánica se extrajo con solución acuosa de cloruro de sodio (20 % p/p). La solución se agitó completamente durante por lo menos 15 minutos. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se extrajo con solución acuosa de cloruro de sodio (10% p/p). El pH se ajustó a 8,0 con una solución acuosa de carbonato de potasio (25 % p/p). La solución se agitó completamente durante por lo menos 15 minutos. La fase acuosa se separó. El acetato de etilo y el acetonitrilo se evaporaron bajo vacío (aprox. 15 kPa) a una temperatura de aprox. 40°C, hasta que el volumen en el reactor fuera de aproximadamente 8 L/kg de material de partida. Se agregó más acetato de etilo (13 L/kg de material de partida) durante el proceso de evaporación. Se tomó una muestra para el análisis del contenido de humedad. Después se agregó alcohol etílico (10% v/v del volumen total). La solución se utilizó directamente en el siguiente paso.

(b) H-(R)Cgl-(S)Aze-Pab-Z

(i) La solución obtenida en el paso anterior (a) se enfrió a 10°C. Se cargó ácido metanosulfónico (7 eq. por eq. de Boc-(R)Cgl-(S)Aze-Z), manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. La temperatura se ajustó a 22°C y la solución de reacción se agitó (4 horas) hasta obtener por lo menos una conversión del 95 % (determinada según HPLC). La solución de reacción se enfrió a 10°C y se extrajo con una solución acuosa al 25 % (p/p) de carbonato de potasio (8 eq. K₂CO₃) enfriada (10°C), durante por lo menos 15 minutos. La temperatura se ajustó a 20°C y se separó la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con una mezcla de cloruro de sodio

(10% p/p) y carbonato de potasio (1 eq. K_2CO_3) en solución acuosa durante por lo menos 15 minutos. La fase acuosa se separó. La solución del compuesto del subtítulo se utilizó directamente en el siguiente paso.

(ii) El compuesto del subtítulo se preparó utilizando esencialmente el mismo proceso tal como se describió en paso (b)(i), excepto que la temperatura se ajustó a $25^{\circ}C$, y la reacción se agitó durante 5 horas, seguida de una adición de ácido metanosulfónico .

(c) Bzl-OC(O)-CH₂-(R)Cgl-(S)Aze-Pab-Z

(i) A la solución de reacción del paso (b)(i), se cargó con acetato de etilo, agua y carbonato de potasio (3,0 eq. por equivalente de H-(R)Cgl-(S)Aze-Pab-Z), y la mezcla de reacción se agitó hasta que se disolvió el carbonato de potasio. Se agregó bromoacetato de bencilo (1,2 eq. por eq. de H-(R)Cgl(S)Aze-Pab-Z) y la temperatura del reactor se elevó a $40^{\circ}C$. Se mantuvo la temperatura aproximadamente durante 20 horas. Una muestra se removió para análisis HPLC. Apenas se obtuvo una conversión del 95 %, se disminuyó la temperatura a $20^{\circ}C$ y la mezcla de reacción se dejó asentar durante por lo menos 20 minutos. La fase acuosa se separó y la solución se enfrió a $10^{\circ}C$. Se agregó una solución acuosa de cloruro de sodio (4% p/p) y el pH se ajustó a 4,0 empleando una solución de ácido clorhídrico 4 M . El sistema de dos fases se mezcló completamente durante por lo menos 15 minutos y se dejó separar durante por lo menos 20 minutos. La fase acuosa se separó. Se agregó una solución de cloruro de sodio (4 % p/p) y el pH se ajustó a 4,0 con una solución de ácido clorhídrico 4 M . La solución se mezcló completamente durante por lo menos 15 minutos y se dejó separar durante por lo menos 20 minutos. La fase acuosa se separó. Se agregó agua a la solución resultante, la cual se enfrió a $10^{\circ}C$. El pH se ajustó a 2,5 con una solución de ácido clorhídrico 4 M. El sistema de dos fases se agitó completamente durante por lo menos 15 minutos y se dejó separar durante por lo menos 20 minutos. La fase acuosa se separó y cargó lentamente dentro de una mezcla de carbonato de potasio en acetato de etilo. El pH

se ajustó a 7,0 con solución acuosa de carbonato de potasio 25% (p/p) y la mezcla de reacción se mezcló completamente durante por lo menos 15 minutos a 20°C y se dejó separar durante por lo menos 20 minutos. La fase acuosa se separó. El acetato de etilo se evaporó bajo vacío (aprox. a 10 kPa) a una temperatura máxima de 40°C hasta que el volumen en el recipiente de reacción se aproximara a 8,5 L/kg de Boc-(R)Cgl(S)Aze-OH). Se agregó más acetato de etilo (5 L/kg de Boc-(R)Cgl(S)Aze-OH) y se evaporó de nuevo bajo presión reducida hasta que el volumen en el recipiente de reacción se aproximara a 8,5 L/kg. Se tomó una muestra para el análisis del contenido de humedad. Si el contenido era menor de 0,5 % (p/v), se agregó agua hasta que el contenido de agua total fuera de 0,5-2,0 % (p/v). La temperatura se ajustó a 45°C, la solución de reacción se sembró con 2 % (p/p) del compuesto del subtítulo y la mezcla pastosa se agitó completamente durante 10 horas, después se enfrió a 30°C en el transcurso de un tiempo de 3 horas y posteriormente se agitó durante por lo menos 3 horas. Se cargó tolueno (5 L por kg de compuesto del subtítulo) y la mezcla pastosa se agitó por lo menos durante 15 minutos. El acetato de etilo y el tolueno se evaporaron bajo presión reducida (aprox. a 10 kPa) hasta que el volumen fuera igual al que había antes de la adición del tolueno. Se agregó tolueno (5 L/kg de compuesto del subtítulo) y la mezcla pastosa se agitó durante por lo menos 30 minutos. El acetato de etilo y el tolueno se evaporaron de nuevo bajo presión reducida hasta que el volumen fuera igual al que había antes de la adición del tolueno. Luego se agregó tolueno en un volumen total de aprox. 11 L/kg de compuesto del subtítulo. La mezcla pastosa se agitó cuidadosamente durante por lo menos 3 horas a 20°C. Los cristales se filtraron y se lavaron con tolueno y se secaron al vacío (< 150 mbar) a aproximadamente 40°C.

(ii) El compuesto del subtítulo se preparó utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el paso (c)(i), anterior, excepto que:

- (1) antes de disminuir la temperatura a 20°C luego de la adición de bromoacetato de bencilo, había ocurrido una conversión del 96%; y
- (2) se llevo a cabo una tercera extracción a pH 4.

(d) Megalatrán Monohidrato

(i) Se cargó etanol dentro de un reactor a 20°C. Se agregó Pd/C (10% p/p respecto del Bzl-OC(O)-CH₂-(R)Cgl-(S)Aze-Pab-Z), lavado en agua. (La cantidad total de agua era del 6% v/v respecto del solvente total). Se cargó Bzl-OC(O)-CH₂-(R)Cgl-(S)Aze-Pab-Z (proveniente del paso (c)(i) anterior; 8 % w/v respecto del solvente total), y la temperatura se llevó a 25°C. Se aplicó una presión de H₂ de 3,5 bar a la mezcla de reacción, la cual se agitó vigorosamente durante 5 h. Una vez finalizada la reacción (lo cual se determinó por HPLC), la temperatura se fijó a 20°C, y la mezcla pastosa de reacción se trató con carbón activado (10 % p/p respecto del material de partida) lavado con agua (0,5 L/kg respecto del material de partida) en el transcurso de 0,5 h. El catalizador y el carbón se filtraron y la torta de filtrado se lavó con etanol (5 L/kg respecto del melagatrán anhidrato). Luego se evaporó el etanol a presión reducida hasta que el volumen fuera de 4 L/kg de melagatrán anhidrato. Se cargó *iso*-propanol (en una cantidad de 14 L/kg de melagatrán anhidrato) y la solución se evaporó de nuevo a presión reducida (a una temperatura entre 20 y 30°C) hasta obtener un volumen de aprox. 7 L/kg de melagatrán anhidrato. La solución se filtró y se lavó con *iso*-propanol (7 L/kg de melagatrán anhidrato). La mezcla etanol/*iso*-propanol se evaporó a presión reducida (a una temperatura entre 20 y 30 °C) hasta un volumen de aprox. 4,4 L/kg de megalatrán anhidrato. El contenido de agua se analizó y se ajustó a 0,6 - 0,7 L/kg de melagatrán anhidrato. La solución se calentó a 45°C y se agregó acetonitrilo (6,0 L/kg de melagatrán anhidrato) en el transcurso de 20 minutos, después de lo cual se inició la cristalización mediante sembrado con el compuesto del título (obtenido análogamente por el método descrito en el Ejemplo 4 presentado más adelante; 2% p/p del producto). La mezcla se agitó durante aprox 15 h.

Se cargó acetonitrilo (6,5 L/kg de melagatrán anhidrato) dentro del recipiente de reacción. La mezcla pastosa se agitó a 40°C durante 3 h, luego se enfrió a 20°C en el transcurso de 1 h y finalmente se agitó a 20°C durante por lo menos 1 h. Los cristales se aislaron por filtración y se lavaron con acetonitrilo:*iso*-propanol (9:1 (v/v), 3,5 L/kg de compuesto del título), acetonitrilo (2 L/kg de compuesto del título) y finalmente acetato de etilo (3 L/kg de compuesto del título). Los cristales se secaron a 40°C y a 150 - 200 mbar.

(ii) El compuesto del título se preparó utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el paso (d)(i) anterior, excepto que:

- (1) la cantidad de catalizador empleado inicialmente era del 12% p/p respecto del material de partida;
- (2) la cantidad total de agua en la reacción era del 7 % w/v respecto del solvente total;
- (3) luego de la segunda evaporación, no se llevó a cabo la filtración;
- (4) no se llevó a cabo el control en proceso respecto del contenido de agua después de las evaporaciones (se agregó agua (0,6 L/kg), en lugar de hacer los ajustes entre 0,6 - 0,7 L/kg);
- (5) las cantidades de solventes de lavado fueron:
 - (I) acetonitrilo:*iso*-propanol - 3 L/kg de melagatrán anhidrato;
 - (II) acetonitrilo - 3 L/kg de melagatrán anhidrato; y
 - (III) acetato de etilo - 5 L/kg de melagatrán anhidrato;
- (6) la temperatura de secado fue de 45°C; y
- (7) el límite inferior de la presión durante el secado fue de 100 mbar.

Los cristales se analizaron por XRPD, TGA, GC (cromatografía de gases), DSC y titulación Karl-Fischer. Dichos cristales exhibieron esencialmente el mismo patrón de XRPD, y el mismo termograma DSC, que lo exhibido por la forma obtenida de acuerdo con el Ejemplo 4 presentado más adelante.

Cristalización del Melagatrán anhidrato

Ejemplo 2

Una solución de reacción (etanol: agua) que contenía aproximadamente 64,8 g de megalatrán, preparado análogamente con el método descrito en Ejemplo 1 anterior (excluyendo el último paso de cristalización), en un recipiente de fondo plano, se concentró por evaporación a presión reducida hasta que quedaran 149 g de solución. Luego se cargaron 200 mL de etanol absoluto dentro del recipiente de reacción, y la solución se concentró nuevamente hasta que quedaran 89,5 g. Se formó un precipitado blanco. Se cargó de nuevo etanol absoluto 250 mL en el recipiente de reacción, y la mezcla pastosa se agitó a 30 - 35°C hasta que todo el soluto se disolviera. La solución se concentró de nuevo hasta que quedaran 78,9 g de solución. Se agregó de nuevo etanol absoluto 550 mL, y la suspensión se agitó a 38°C hasta que todo se hubo disuelto. El contenido de agua era 0,5 % (p/p), según se determinó por titulación Karl-Fischer. La solución se filtró, y el filtrado se lavó con 200 mL de etanol absoluto. La solución se calentó a 30°C bajo una atmósfera de N₂, y se cargó acetonitrilo dentro del recipiente de reacción en porciones hasta que la solución se tornara opaca (se cargó un total de 1 380 mL de acetonitrilo). La solución se sembró utilizando como semilla cristales del producto del título. La suspensión se agitó durante una noche, y se enfrió a temperatura ambiente. Los cristales se lavaron bajo presión reducida con 350 mL de una mezcla de etanol y acetonitrilo (1:5 (v/v)), y luego con acetonitrilo (300 mL). Los cristales luego se secaron a 40°C (0,1 mbar). Después de 4 horas de secado, las partículas se molieron. Luego

se continuó el secado bajo las mismas condiciones anteriores durante 20 horas adicionales.

Los cristales se analizaron mediante XRPD, GC y titulación Karl-Fischer. Los resultados de la XRPD se encuentran tabulados a continuación (Tabla 1) y se ilustran en la Figura 1.

La titulación Karl-Fischer reveló un contenido de 1,1 % (p/p) de agua.

Tabla 1

Valor de d (Å)	Intensidad (%)	Valor de d (Å)	Intensidad (%)	Valor de d (Å)	Intensidad (%)
15,9	100	6,0	5	4,08	10
15,1	30	5,8	5	3,97	10
10,9	55	5,5	5	3,82	5
8,9	5	5,3	20	3,76	5
8,4	5	5,0	15	3,66	5
8,0	20	4,87	30	3,44	5
7,0	10	4,81	25	3,32	5
6,8	10	4,71	10	3,20	5
6,4	10	4,61	15		
6,2	5	4,45	5		

Ejemplo 3

85 mL de una solución de reacción (en etanol) que contenía megalatrán, preparada análogamente al proceso descrito en el Ejemplo 1 anterior (excluyendo el último paso de cristalización) se cargaron dentro un recipiente de fondo redondo de 500 mL. La solución se concentró por destilación (presión: 50 mbar; temperatura del baño: 70 °C) hasta que quedaron 15,3 g de solución. Se agregaron 63 mL de *iso*-propanol y la solución se concentró nuevamente como se hizo antes hasta que quedaron

14,8 g. Se tomó una muestra, y se determinó el contenido de agua mediante titulación Karl-Fischer 0,93 % (v/v). Se agregaron 1,16 mL de agua purificada a la solución con el fin de mejorar la filtración. Se colocó el recipiente de fondo redondo en un baño de aceite, manteniéndolo a 40°C y la solución se agitó utilizando un agitador mecánico. Se cargaron lentamente 30 mL de acetonitrilo dentro de la solución agitada. Se agregaron a la solución 80 mg de cristales semilla del compuesto del título, lo cual inicio la cristalización. La suspensión se agitó durante un tiempo adicional de 14 horas a 40°C y luego se agregaron 23 mL de acetonitrilo. Se continuó la agitación a 40°C durante 3 horas, luego se removió el baño de aceite, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los cristales se filtraron bajo vacío, se lavaron con una mezcla de *iso*-propanol y acetonitrilo, luego con acetonitrilo puro, y luego se secaron a 40°C bajo presión reducida. El rendimiento (basado sobre la cantidad que quedó en el licor madre) fue del 84 %.

Los cristales se analizaron mediante XRPD, GC y titulación Karl-Fischer. Dichos cristales revelaron esencialmente los mismos patrones de XRPD que los exhibidos por la forma obtenida siguiendo el Ejemplo 2 anterior.

Conversión del Melagatrán anhidrato Cristalino a Megalatrán
Monohidrato Cristalino

Ejemplo 4

2 g de melagatrán anhidrato (obtenido siguiendo el método descrito en Ejemplo 3 anterior) se cargaron, junto con 1 mL de agua del grifo, 6 mL de *iso*-propanol y 13,2 mL de acetonitrilo, dentro de un Erlenmeyer de 50 mL. Se colocó el recipiente sobre una plancha de agitación y se mantuvo a temperatura ambiente. Los cristales se filtraron después de 9 días de agitación utilizando vacío y después se secaron a temperatura ambiente en una campana de extracción de humos.

Los cristales se analizaron por XRPD, DSC, TGA, GC y titulación Karl-Fischer.

Los resultados de la XRPD se encuentran tabulados a continuación (Tabla 2) y se ilustran en la Figura 2.

La DSC reveló una endoterma con una temperatura de instauración de aprox. 83°C con un calor asociado de -125 J/g (producida por la deshidratación) y otra endoterma aprox. de 210°C (producida por la fusión).

La TGA reveló una pérdida en la masa de aprox. 4,3% a una temperatura por los lados de 95°C que corresponde con la de un monohidrato y una descomposición que se inició hacia los 220°C. La titulación Karl-Fisher reveló 4,3% de agua (p/p).

Tabla 2

Valor de d (Å)	Intensidad (%)	Valor de d (Å)	Intensidad (%)	Valor de d (Å)	Intensidad (%)
21,1	65	5,07	55	3,63	15
10,5	75	4,90	25	3,52	20
7,6	90	4,75	60	3,39	5
7,0	100	4,68	50	3,27	10
6,7	10	4,35	15	3,23	5
6,4	5	4,19	20	3,12	20
6,2	25	4,00	10	3,09	10
5,7	5	3,94	5	3,06	5
5,4	10	3,85	20	2,75	5
5,3	30	3,81	15	2,38	10
5,22	45	3,73	10	2,35	10
5,19	25	3,70	10		

Ejemplo 5

Se cargaron 139 kg de acetato de etilo dentro de un reactor junto con 10,3 kg de melagatrán anhidrato (obtenido en el Ejemplo 9 presentado más adelante), seguidos por 1,9 kg de agua purificada (4,5 equivalentes). La suspensión se agitó durante 16-20 horas a 40°C. Después del enfriamiento a 25 °C, se agitó la suspensión durante un tiempo adicional de 2 días. Luego la mezcla pastosa se filtró utilizando filtración a presión, y el reactor y la torta de filtración se lavaron con 46 kg de acetato de etilo. Los cristales se secaron a presión reducida (150 ± 50 mbar) y a 40°C durante varios días.

Los cristales se analizaron mediante XRPD, DSC, TGA, GC y titulación Karl-Fischer. Dichos cristales revelaron esencialmente los mismos patrones de XRPD y el mismo termograma DSC que los exhibidos por la forma obtenida de acuerdo con el Ejemplo 4 anterior. La titulación Karl-Fischer reveló 4,0 % (p/p) de agua.

Conversión de una Forma Cristalina de Melagatrán Anhidrato en otra Forma Cristalina de Melagatrán anhidrato

Ejemplo 6

Se cargaron 2,5 g de melagatrán anhidrato (proveniente del Ejemplo 2 anterior), junto con 6 mL de *iso*-propanol, 1,0 mL de agua de grifo y 13,2 mL de acetonitrilo, en un Erlenmeyer de 50 mL. El recipiente se colocó sobre una plancha de agitación, donde permaneció por 9 días. Los cristales se filtraron bajo vacío y luego se secaron a 40°C y a una presión inferior a 20 mbar durante una noche.

Los cristales se analizaron mediante XRPD, DSC, GC y titulación Karl-Fischer.

Los resultados de la XRPD se encuentran tabulados más adelante (Tabla 3) y se ilustran en la Figura 3.

La DSC reveló una endoterma con una temperatura de instauración de aprox. 210 °C con un calor asociado de -120 J/g.

Tabla 3

Valor de d (Å)	Intensidad (%)	Valor de d (Å)	Intensidad (%)	Valor de d (Å)	Intensidad (%)
17,8	100	4,43	5	3,28	1
8,9	45	4,38	15	3,24	1
8,1	20	4,33	10	3,17	1
7,5	10	4,14	5	3,09	1
6,9	5	4,12	10	3,01	1
6,3	5	4,05	10	2,96	5
5,9	25	3,91	10	2,83	1
5,6	10	3,73	10	2,54	1
5,5	10	3,61	5	2,49	1
5,4	10	3,58	5	2,41	1
5,3	5	3,56	5	2,38	5
5,2	5	3,47	5	2,35	1
5,0	10	3,40	5		
4,71	10	3,36	5		

Ejemplo 7

Se cargaron 3,0 g de melagatrán anhidrato (proveniente del Ejemplo 2 anterior), junto con 0,5 mL de agua del grifo y 20 mL de acetato de etilo, dentro de un Erlenmeyer de 50 mL. El recipiente se colocó sobre una plancha de agitación, donde permaneció durante 9 días. Los cristales se

filtraron bajo vacío, se lavaron con acetato de etilo y luego se secaron a 40°C y a una baja presión de 20 mbar durante una noche.

Los cristales se analizaron mediante XRPD, DSC, GC y titulación Karl-Fischer. Dichos cristales revelaron esencialmente los mismos patrones de XRPD y termograma DSC que los exhibidos por la forma obtenida de acuerdo con el Ejemplo 6 anterior.

Ejemplo 8

Se cargaron 3,0 g de melagatrán anhidrato (proveniente del Ejemplo 2 anterior), junto con 0,5 mL de agua de grifo y 20 mL de metil *iso*-butilcetona, dentro de un Erlenmeyer de 50 mL. El recipiente se colocó sobre una plancha de agitación, donde permaneció durante 9 días. Los cristales se filtraron bajo vacío, se lavaron con metil *iso*-butilcetona, y luego se secaron a 40°C y a una presión baja de 20 mbar durante una noche. Los cristales se analizaron mediante XRPD, DSC, GC y titulación Karl-Fischer. Dichos cristales revelaron esencialmente los mismos patrones de XRPD y termograma DSC que los exhibidos por la forma obtenida siguiendo el Ejemplo 6 anterior.

Conversión del Megalatrán Monohidrato Cristalino a Melagatrán anhidrato Cristalino

Ejemplo 9

Los cristales del monohidrato (proveniente del Ejemplo 1 anterior) se secaron a presión reducida (< 15-20 mbar) y 40°C hasta reducir el contenido de agua al 1,0% (p/p).

Los cristales se analizaron por XRPD, DSC, GC y titulación Karl-Fischer. Dichos cristales revelaron esencialmente los mismos patrones de

XRPD y termograma DSC que los exhibidos por la forma obtenida siguiendo el Ejemplo 6 anterior.

Cristalización del *iso*-Propanolato/Hidrato del Megalatrán

Ejemplo 10

Se cargaron 2,0 g de melagatrán anhidrato (proveniente del Ejemplo 3 anterior) en un Erlenmeyer. Se cargaron dentro del recipiente 5,5 mL de *iso*-propanol, 2,5 mL de etanol, 1,4 mL de agua purificada y 24 mL de acetonitrilo. Se colocó en el recipiente una barra magnética, lo cual se colocó sobre una plancha de agitación, se mantuvo a temperatura ambiente. La suspensión se agitó durante 7 días. Los cristales se filtraron bajo vacío y luego se secaron a 40°C, a una presión menor de 20 mbar durante una noche.

Los cristales se analizaron por XRPD, DSC, TGA, GC y titulación Karl-Fischer. Los resultados de la XRPD se encuentran tabulados más adelante (Tabla 4) y se ilustran en la Figura 4.

La GC reveló 4,0% (p/p) de *iso*-propanol y la titulación Karl-Fischer 6,5% (p/p) de agua. Los resultados indicaron que se había formado a una mezcla del *iso*-propanolato/hidrato.

El TGA reveló una disminución en la masa de aprox. 4,6% a una temperatura cercana a los 55 °C, y una disminución en la masa de aprox. 5,6% a una de aprox. 140 °C.

Tabla 4

Valor de d (Å)	Intensidad (%)	Valor de d (Å)	Intensidad (%)	Valor de d (Å)	Intensidad (%)
19,7	25	5,4	15	3,67	10
13,1	100	5,2	25	3,61	5
11,4	95	4,95	5	3,49	15
9,9	35	4,77	5	3,31	5
9,6	10	4,66	45	3,18	5
8,6	40	4,62	25	3,05	5
6,9	60	4,55	10	2,99	5
6,6	10	4,40	25	2,85	5
6,2	15	4,29	35	2,80	5
5,9	15	4,20	15	2,69	5
5,7	20	4,11	25	2,62	1
5,6	15	4,02	20	2,40	5
5,5	15	3,88	15	2,33	5

Abreviaturas

(S)Ase	=	(S)-azetidina-2-carboxilato
Boc	=	<i>tert</i> -butiloxicarbonil
Bzl	=	bencil
(R)Cgl	=	(R)-ciclohexilglicina
DMAP	=	4-dimetilaminopiridina
EDAC	=	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida
Pab-H	=	4-aminometilamidinobenceno
Z	=	benciloxicarbonil

Reivindicaciones

1. Una forma sustancialmente cristalina de megalatrán.
2. Una forma estable de megalatrán. ⁷
3. Megalatrán en una forma la cual exhibe una alta estabilidad. ^{2 1}
4. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, el cual se encuentra en la forma de un hidrato. ^{2 1}
5. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, el cual contiene por lo menos 0,5 mol de agua por mol de megalatrán.
6. Un compuesto acorde con la Reivindicación 4 ó con la Reivindicación 5, caracterizado en cuanto que presenta una curva de calorimetría por escaneo diferencial, obtenida a una rata de calentamiento de 10°C/min en una copa cerrada con un pequeño agujero y bajo flujo de nitrógeno, que exhibe una endoterma con una temperatura de instauración extrapolada de aprox. 83°C y un calor asociado de aprox. -125 J/g; un patrón de difracción de rayos X caracterizado por poseer picos cristalinos con valores de d en 21,1, 10,5, 7,6, 7,0, 6,7, 6,4, 6,2, 5,7, 5,4, 5,3, 5,22, 5,19, 5,07, 4,90, 4,75, 4,68, 4,35, 4,19, 4,00, 3,94, 3,85, 3,81, 3,73, 3,70, 3,63, 3,52, 3,39, 3,27, 3,23, 3,12, 3,09, 3,06, 2,75, 2,38 y 2,35 Å ; y/o un contenido de agua de 4,3% (p/p).
7. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, el cual se encuentra en la forma de un anhidrato. ¹
8. Un compuesto acorde con la Reivindicación 7 caracterizado por exhibir un patrón de difracción de rayos X con picos cristalinos con valores d en 15,9, 15,1, 10,9, 8,9, 8,4, 8,0, 7,0, 6,8, 6,4, 6,2, 6,0, 5,8, 5,5, 5,3, 5,0, 4,87, 4,81, 4,71, 4,61, 4,45, 4,08, 3,97, 3,82, 3,76, 3,66, 3,44, 3,32 y 3,20 Å.

9. Un compuesto acorde con la Reivindicación 7 caracterizado en cuanto que presenta una curva de calorimetría por escaneo diferencial - obtenida a una rata de calentamiento de 10°C/min en una copa cerrada con un pequeño agujero y bajo flujo de nitrógeno - la cual exhibe una endoterma con una temperatura de instauración extrapolada de aprox. 210°C y un calor asociado de aprox. -120 J/g; y/o un patrón de difracción de rayos X caracterizado en cuanto que presenta picos cristalinos con valores d en 17,8, 8,9, 8,1,7,5, 6,9, 6,3, 5,9, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,0, 4,71, 4,43, 4,38, 4,33, 4,14, 4,12, 4,05, 3,91, 3,73, 3,61, 3,58, 3,56, 3,47, 3,40, 3,36, 3,28, 3,24, 3,17, 3,09, 3,01, 2,96, 2,83, 2,54, 2,49, 2,41, 2,38 y 2,35 Å.

10. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, el cual se encuentra en la forma de una mezcla de isopropanolato/hidrato.

11. Un compuesto acorde con la Reivindicación 10, caracterizado por poseer un patrón de difracción de rayos X el cual exhibe picos cristalinos con valores d en 19,7, 13,1, 11,4, 9,9, 9,6, 8,6, 6,9, 6,6, 6,2, 5,9, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,2, 4,95, 4,77, 4,66, 4,62, 4,55, 4,40, 4,29, 4,20, 4,11, 4,02, 3,88, 3,67, 3,61, 3,49, 3,31, 3,18, 3,05, 2,99, 2,85, 2,80, 2,69, 2,62, 2,40 y 2,33 Å.

12. Un proceso para la producción de un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, proceso que comprende la cristalización del megalatrán.

13. Un proceso acorde con la Reivindicación 12, el cual comprende la cristalización del megalatrán a partir de un solvente. /

14. Un proceso acorde con la Reivindicación 13, en donde el solvente se selecciona del grupo conformado por: acetatos con grupos alquílicos de cadena corta, alcoholes alquílicos de cadena corta, hidrocarburos

alifáticos y aromáticos, dialquil éteres, dialquil cetonas, acetonitrilo, soluciones acuosas, ó mezclas de los anteriores.

15. Un proceso acorde con la Reivindicación 14, en donde el solvente se selecciona del grupo conformado por: alquil C_{1-6} -acetatos, alquil C_{1-6} alcoholes, hidrocarburos alifáticos C_{5-12} , hidrocarburos aromáticos C_{6-12} , di-alquil C_{1-6} éteres, di-alquil C_{1-6} -cetonas, acetonitrilo, agua, ó mezclas de los anteriores.

16. Un proceso acorde con la Reivindicación 15, en donde el solvente se selecciona del grupo conformado por: acetato de etilo, etanol, iso-propanol, iso-octano, n-heptano, tolueno, di-iso-propil éter, metil isobutilcetona, acetonitrilo, agua, ó mezclas de los anteriores.

17. Un proceso acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 12 a 16, en el cual se usa por lo menos un alcohol alquilíco de cadena corta y/o agua como el solvente y el acetonitrilo y/o el acetato de etilo es/son usado(s) como el(los) antisolvente(s). 7

18. Un proceso para la producción de un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 7 a 9, proceso que comprende un proceso acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 17, en el cual el solvente sustancialmente no contiene agua.

19. Un proceso para la producción de un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 6, proceso que comprende un proceso acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 17, en el cual el solvente contiene agua.

20. Un proceso para la conversión de una forma cristalina de un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 en otra forma cristalina, proceso que comprende la recristalización de dicha primera forma cristalina a partir de un apropiado sistema solvente.

21. Un proceso para la interconversión entre un compuesto en forma de anhidrato acorde con la Reivindicación 7 ó con la Reivindicación 9, y un compuesto en forma de hidrato acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 6, proceso que comprende el sometimiento del anhidrato ó del hidrato cristalinos (según sea apropiado) a una atmósfera con un apropiado nivel de humedad relativa.

"Se dan o hacen los cristales"

22. Un compuesto obtenible mediante un proceso acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 12 a 21.

23. ^{uso GA 29336 (Ejemplo I)} Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11 ó con la Reivindicación 22 útil como producto farmacéutico.

24. Una formulación farmacéutica la cual incluye un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11 ó con la Reivindicación 22, en comezcla con un auxiliar de formulación, diluyente ó vehículo portador farmacéuticamente aceptables.

25. Una formulación acorde con la Reivindicación 24, la cual comprende una solución acuosa del compuesto.

26. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11 ó con la Reivindicación 22 para ser usado en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una condición ante la cual se requiera o se desee la inhibición de la trombina.

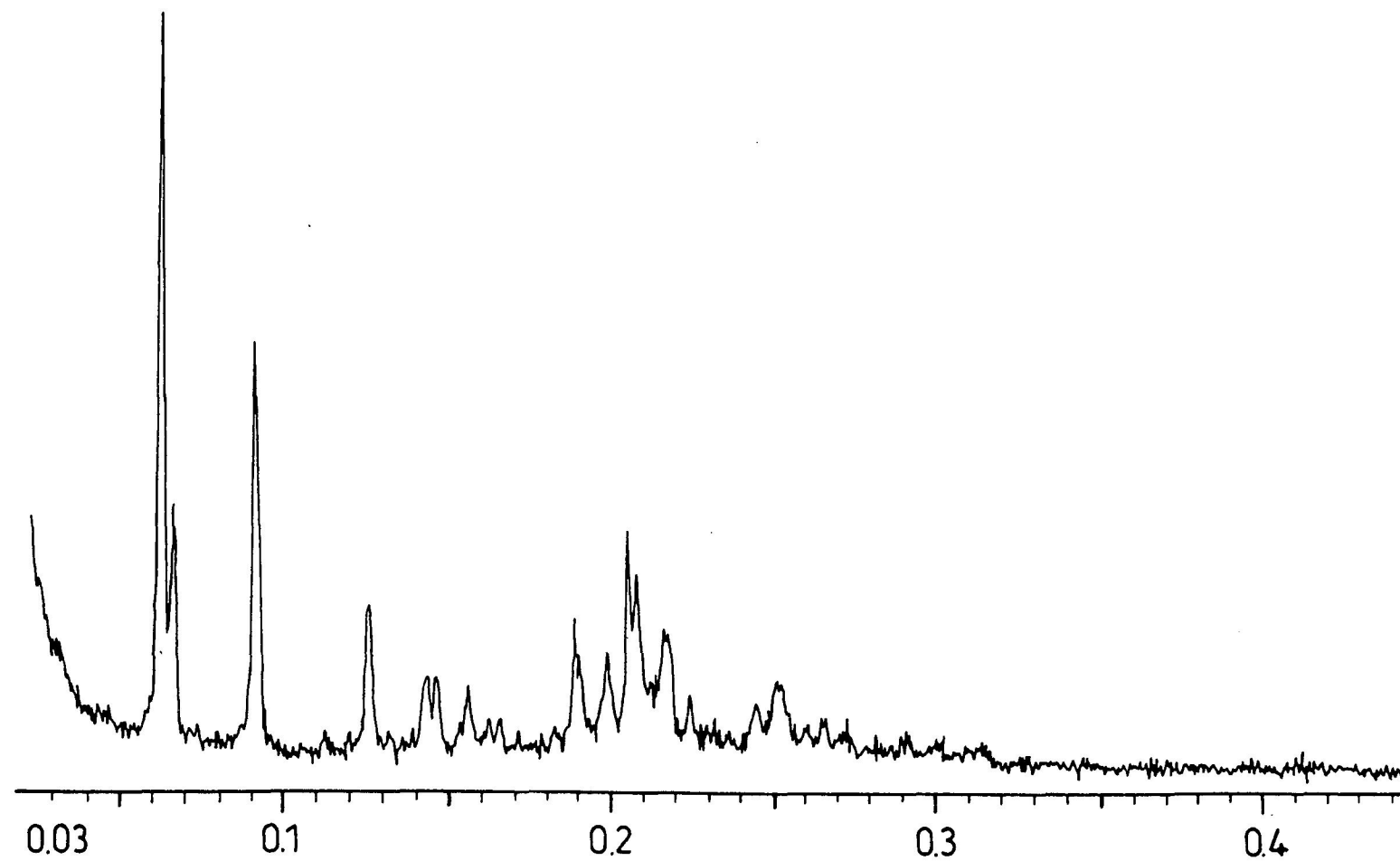


Fig. 1

47

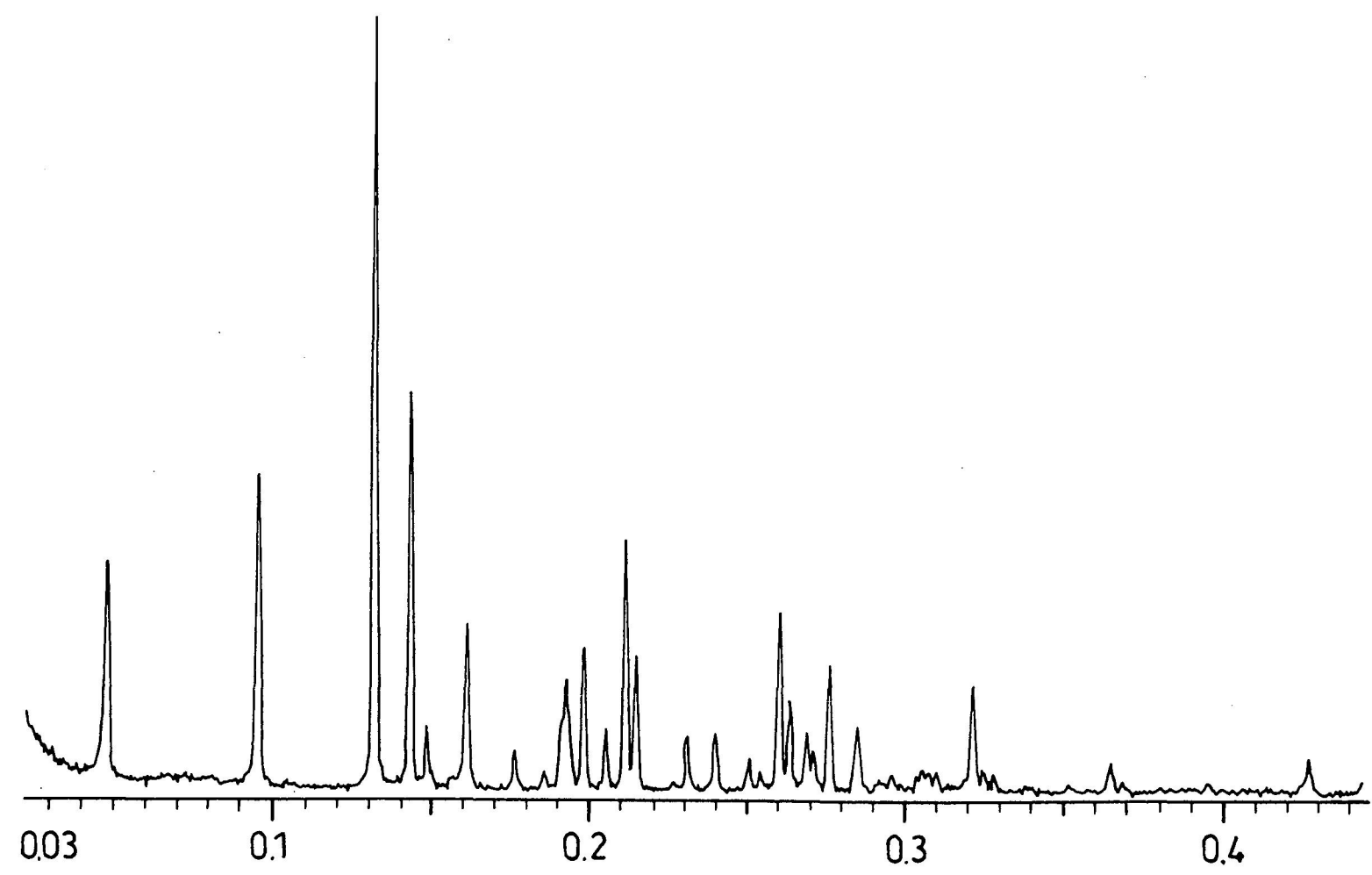


Fig. 2

92

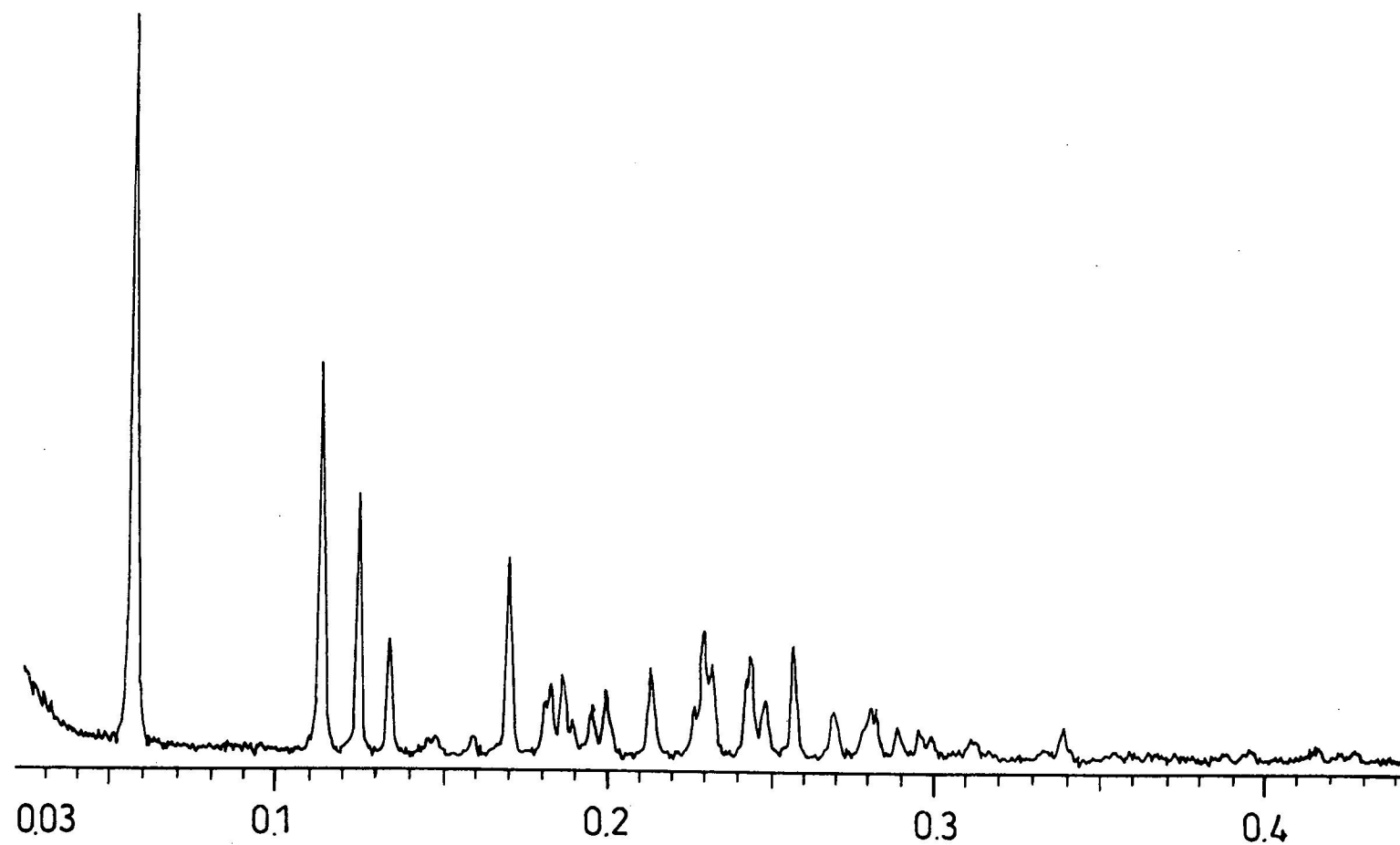


Fig. 3

7/1

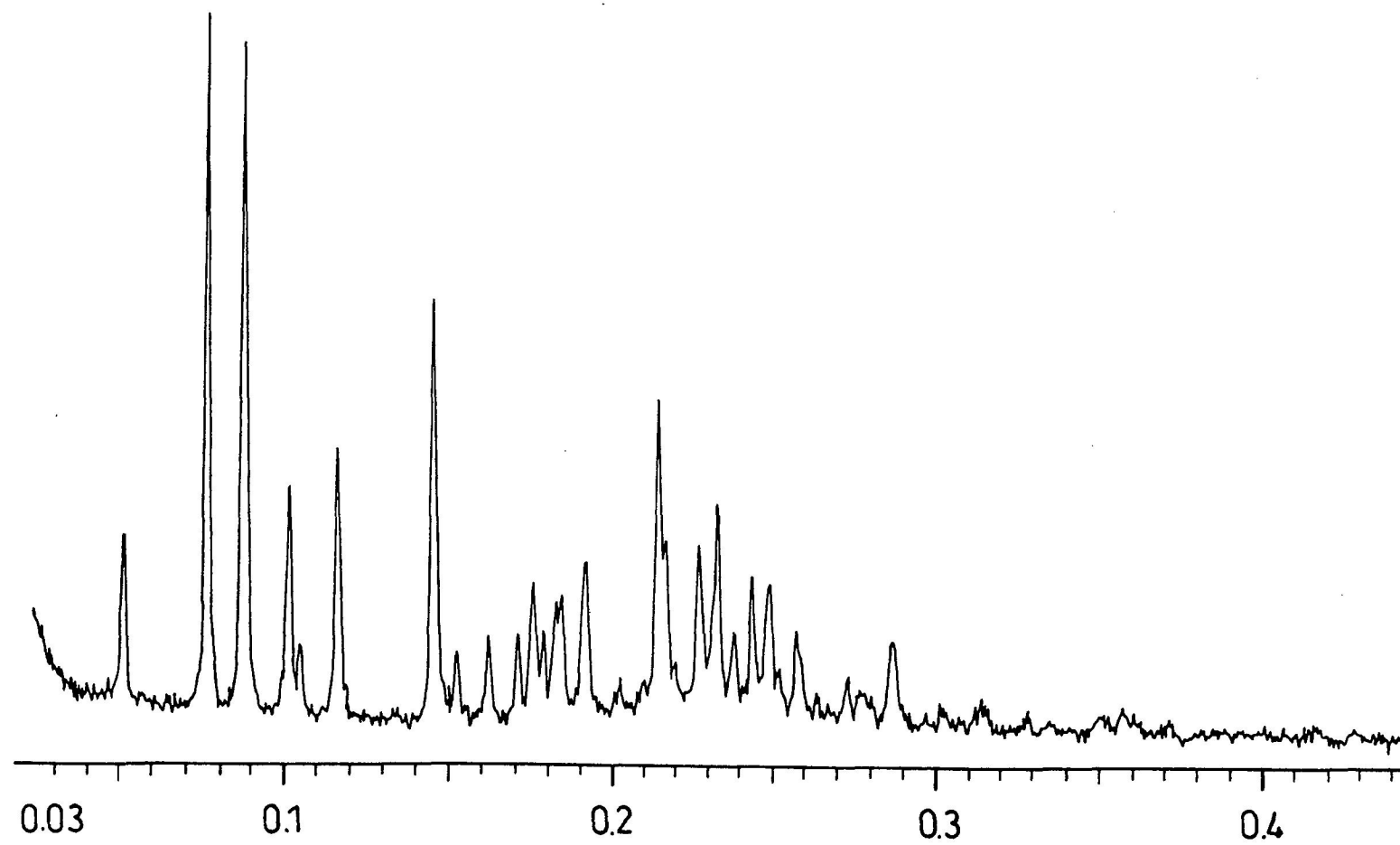


Fig. 4

43

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.:

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 28-06-00

(71) SOLICITANTE: **ASTRA ZENECA AB,**

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 9902550.4

(72) INVENTOR/ES: Hedström Lena, Lundblad Anita y
Någård Sofia.

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 02-07-99

(33) PAÍS: SE

(74) APODERADO: **JOSE ANTONIO LLOREDA**

(54) TÍTULO:

" NUEVAS FORMAS CRISTALINAS ".

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Una forma sustancialmente cristalina de megalatrán

Reivindicación número 12.-

Un proceso para la producción de un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, proceso que comprende la cristalización del megalatrán.

46
45



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (1)
- Título o nombre de la Invención (1)
- Descripción (5)
- Reivindicaciones (36)
- Resumen (4)
- Comprobante de Pago (2)

- [✓]
- [✓]
- [✓]
- [✓]
- [✓]
- [✓]
- [✓]

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

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 00040529 00000003 Folio: 46
Fecha (AMD): 2023-05-20 16:32:32
Tramite : 022 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: ECE3 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

430
2000-06-30

EXPEDIENTE 00-48530 (Número Correcto: 00-48529)

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** [X] **NO APLICABLE** [] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [] **NO** [X] **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 [x] **NO** [] **NO APLICABLE** [] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI [x] **NO** [] **EXTEMPORANEAMENTE** [] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.

SI [] **NO** [X] **NO APLICABLE** [] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [] **NO** [X] **NO APLICABLE** [] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [] **NO** [X] **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [] **NO** [X] Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [] **NO** [X] Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 30 de Junio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

1° EXAMEN DE FORMA

Radicación n° 00 - 48529

430
2000-09-18

CONCEPTO TÉCNICO N° 1558

IPC: A61K 38/55 -

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 y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-c). |
| 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 del 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 de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☐ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 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 TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Bogotá, D.C., 18 Septiembre 2000

202012

43

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 1558

EXPEDIENTE N° 00-48529

IPC: A61K38/55

372
2000-09-18

- ✓ El título debe estar acorde con el capítulo reivindicatorio y descriptivo, los cuales se refieren a una forma cristalina de megalatran.
- ✓ La reivindicación 1, no es clara ya que la expresión "forma sustancialmente cristalina de megalatran", no define ninguna forma cristalina específica.
- ✓ La reivindicación 2, no es clara ya que la expresión "Megalaran en una forma la cual exhibe una alta estabilidad", no define ninguna forma cristalina específica, con esa expresión es imposible caracterizar una forma cristalina de manera inequívoca.
- ✓ La reivindicación 12 referente a un proceso no es clara, porque no aparece ningún proceso definido como tal, porque el término cristalización es un fenómeno físico.
- ✓ La reivindicación 13, tampoco aporta ninguna característica de proceso.
- ✓ La reivindicación 17 no es clara en la parte donde dice "...el acetonitrilo y/o el acetato de etilo es/son usado(s) como el antisolvente(s)", no se sabe que se quiere significar con esa expresión o que se quiere significar con "antisolvente".
- ✓ La reivindicación 18 no es claro lo que se quiere significar con "sustancialmente no tiene agua", son expresiones ambiguas que no se aceptan en las reivindicaciones.
- ✓ La reivindicación 19 no es clara donde dice "...en el cual el solvente tiene agua.", tiene agua como parte del solvente o es solamente agua, no es claro como es el solvente, lo que significa que es una forma ambigua de definir el solvente.
- ✓ La reivindicación 20 no es clara, porque no se sabe realmente realmente como es la primera forma cristalina de las reivindicaciones 1 a 3 y mucho menos se define de manera inequívoca la "...otra forma cristalina..."; tampoco es suficiente la expresión "apropiado sistema solvente" para saber inequívocamente a que "sistema solvente" se refiere.
- ✓ Las reivindicaciones 22, 23 y 26 están reclamando los compuestos obtenibles por... cuando realmente lo que se obtienen son formas cristalinas del compuesto megalatrán, no el compuesto como tal.

20212

Bogotá D.C., 18 de septiembre de 2000

49

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

430
2000-10-02

EXPEDIENTE 00-48529

AUTO 2267

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor JOSE ANTONIO LLOREDA, como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: De acuerdo con lo previsto en los artículos 60 y 61 de la Decisión 34 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena y en concordancia con lo establecido en los artículos 12 y 13 del Decreto 117 de 1994, requiérsele 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 complemento o aclare 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 _____

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,

AI IX 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