

E. S. D.

Aclarando el punto anterior, me permito manifestar al señor Examinador que el objeto de las reivindicaciones 2 y 3 no es caracterizar la propiedad cristalina de la forma de Melagatran de la presente invención, como al parecer lo ha comprendido el señor Examinador, toda vez que dicha propiedad ya ha sido caracterizada en la reivindicación 1

principal y en reivindicaciones subsiguientes. Por el contrario, el objeto de las reivindicaciones 2 y 3 es señalar la **estabilidad** que posee la forma de Melagatran de la presente invención, la cual **no había sido observada en el arte anterior**. En efecto, tal como lo puede observar el señor Examinador en las páginas 1 a 3 de la descripción correspondientes a los antecedentes de la presente invención, el compuesto conocido como melagatrán (glicina, N-[(1R) -2-[[[4- (aminoiminometil) fenil] metil] amino]carbonil]-1-azetidil]-1-ciclohexil-2-oxoetil]-), había sido obtenido como un material crudo por evaporación del solvente de la reacción con posterioridad al paso final de desprotección. Dicho compuesto, por lo tanto, se aísla en una forma amorfa la cual no es estable.

Por consiguiente, la **estabilidad** que se observa en la forma de melagatrán de la presente invención **es un hecho completamente novedoso que lo hace diferente de lo conocido en el estado de la técnica**. Tal como lo señala el Manual del Inventor en su página 17 (CASTELLANOS, Clara, PINTO, Oscar, CESPEDES, Alix. *Manual del Inventor*. Superintendencia de Industria y Comercio. Santafé de Bogotá, Marzo, 1997) "en las reivindicaciones se observa en **forma concisa lo nuevo** que se está aportando a la tecnología y todo aquello que lo hace diferente de lo ya existente", hecho plenamente desarrollado por las reivindicaciones 2 y 3. En el presente caso, dichas reivindicaciones 2 y 3 determinan en forma **concisa** uno de los aspectos **novedosos** del objeto de la presente invención que se están aportando a la tecnología, el cual es la estabilidad de la forma de melagatran descrita en la presente solicitud. Adicionalmente, el mismo Manual del Inventor señala en dicha página 17 que "si el objeto de la invención es una sustancia o composición debe ir definida por los diferentes elementos que la componen, proporciones, estructuras y propiedades...". Las reivindicaciones 2 y 3 describen correctamente la estructura del compuesto de la invención al citar al melagatrán (glicina, N-[(1R) -2-[[[4- (aminoiminometil) fenil] metil] amino]carbonil]-1-azetidil]-1-ciclohexil-2-oxoetil]-) y además establecen una propiedad novedosa del mismo, la cual es su **estabilidad**. Adicionalmente, es necesario observar que las características cristalinas de la forma de melagatrán de la presente invención se describen con claridad en reivindicaciones subsiguientes, como por ejemplo, en la reivindicación 6

en donde se señala el patrón de difracción de rayos X de dicha forma de melagatrán. Dicha reivindicación 6 depende de la reivindicación 4, la cual a su vez depende de las reivindicación 1 a 3. En este sentido, es importante notar que las reivindicaciones deben ser observadas como un todo y no como si las mismas fuesen objetos aislados. Así, si observa **en conjunto las reivindicaciones** independientes y sus dependientes, **es claro que la forma de melagatrán de la presente invención se esta definiendo de manera apropiada en términos de sus propiedades de estabilidad y de sus propiedades cristalinas.**

Por otra parte, es igualmente importante señalar que este tipo de reivindicaciones son plenamente aceptadas en el campo de la propiedad intelectual, como bien lo puede observar el señor Examinador en el documento de patente WO 99/33803 (copia adjunta de la página frontal y de la primera página de las reivindicaciones). En dicho documento de patente se protege una forma termodinámicamente **estable** del compuesto activo ramatroban y la reivindicación 1 que es la reivindicación principal, la cual protege una forma de ramatroban termodinámicamente **"estable"**. Por consiguiente, es claro que proteger una forma de un compuesto conocido en el arte anterior, caracterizado por su estabilidad es perfectamente permisible en el campo de la Propiedad Industrial a nivel internacional.

No obstante lo anterior, el solicitante de la presente invención ha accedido a modificar las reivindicaciones 2 y 3 con el fin de definir la estabilidad allí citada, de forma tal que se señala que **"dicha estabilidad corresponde al hecho de que el compuesto pueda almacenarse en una forma sólida en la cual éste pueda suministrarse en comezcla con vehículos portadores, diluentes o auxiliares de formulación farmacéuticamente aceptables, bajo las condiciones normales de almacenamiento, con un grado de degradación o descomposición química inferior al 15% ó con un grado insignificante de transformación del estado sólido"**, de conformidad con lo establecido en las páginas 4, 5, 6 de la descripción. Con dicha modificación, se aclara que tipo de estabilidad es la obtenida y en que proporción.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriormente expuestos muy comedidamente se solicita al señor Examinador aceptar las reivindicaciones 2 y 3 como han sido modificadas.

5. Con respecto a las objeciones del señor Examinador, según las cuales: **"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"** y **"La reivindicación 13, tampoco aporta ninguna característica de proceso"** de la manera más atenta llamo su atención al hecho de que las reivindicaciones 12 y 13 protegen un proceso de cristalización bien conocido por las personas versadas en la materia y cuya novedad se base en el producto empleado, esto es, el melagatrán. En otras palabras, **un proceso para cristalizar melagatran no ha sido revelado antes de la presente solicitud.**

Aún cuando, la cristalización es un fenómeno físico, el calentamiento de una sustancia --por ejemplo-- también es un fenómeno físico y sin embargo, es un proceso como tal. La cristalización para aquellos expertos en la materia, es un proceso bien definido y muy conocido que se lleva a cabo de varias maneras incluidas la sublimación y la cristalización de un solvente. En el presente caso, la reivindicación 13 describe aún más dicho proceso, al establecer el tipo de solvente empleado. Es decir, que el proceso llevado a cabo es una cristalización a partir de un solvente, el cual es un proceso muy conocido. Como bien lo saben los expertos en el campo de la cristalización, tal proceso se caracteriza por el solvente que en él se emplea. En dicho proceso, no existe otra condición adicional requerida y las reivindicaciones 12 a 17 definen con claridad el solvente empleado.

En este sentido, es necesario tener en cuenta que las reivindicaciones no son objetos aislados, deben observarse como un todo. Es así como el proceso de las reivindicaciones 12 a 17 **definen un proceso de cristalización como tal**, en el cual --como bien lo sabe el experto en el campo de la cristalización-- **la condición principal que debe establecerse es el medio solvente.**

Teniendo en cuenta los hechos anteriormente expuestos, muy comedidamente, se solicita al señor Examinador aceptar las reivindicaciones 12 y 13 como fueron presentadas originalmente.

6. En relación con la objeción del señor Examinador, según la cual **"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"**, me permito aclarar al señor Examinador que el término "antisolvente" corresponde a un solvente en el cual un compuesto particular no es soluble ó es soluble en una cantidad mínima. En la presente solicitud, un antisolvente es un solvente en el cual los compuestos de la presente invención son escasamente solubles, y el cual puede de esta manera servir de ayuda en el proceso de cristalización, como así se establece en la página 7 de la descripción. Y ejemplos de antisolventes en la presente invención son especialmente acetonitrilo y acetato de etilo, como así se establece en dicha página 7 de la descripción.

Además, el término "antisolvente" es un término bien conocido en la materia y en el campo de la Propiedad Intelectual, como así puede observarse, por ejemplo, en los documentos U.S. 4,696,750, WO 99/47543 y U.S. 5,874,029 (Copia adjunta de la página frontal y de las columnas 1 y 2 del documento U.S. 5,874,029 y de las páginas frontales de los documentos WO 99/47543 y U.S. 4,696,750). En particular, en la columna 2, líneas 55 a 61 del documento de patente U.S. 5,874,029, se establece muy claramente el empleo de los antisolventes en los procesos de cristalización como el de la presente invención. En dicho documento se establece que "la recristalización convencional de solutos de soluciones líquidas saca utilidad de la dependencia de la solubilidad de un compuesto sobre la temperatura y/o la composición de la mezcla. Al cambiar la temperatura, o adicionar **antisolventes** para selectivamente remover el solvente en el cual el sólido es solubilizado, el material deseado puede ser precipitado o cristalizado a partir de la solución para formar partículas".

Con base en lo anterior, es claro que el término "antisolvente" es un término apropiado y de uso común en la materia, y por consiguiente, la

expresión "...el acetonitrilo y/o el acetato de etilo es/son usado(s) como el(los) antisolvente(s)" de la reivindicación 17 es perfectamente clara para la persona experta en la materia. Por lo tanto, se solicita al señor Examinador que dicha expresión permanezca en la reivindicación 17 como fue inicialmente presentada.

7. Con respecto a la objeción del señor Examinador, de acuerdo con la cual **"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"** muy comedidamente me permito aclarar que la expresión "el solvente contiene agua" es una expresión clara que abarca tanto la situación en que el agua es parte del solvente como la situación en la cual el solvente es solo agua. En este sentido, el objeto de dicha expresión es precisamente señalar las dos situaciones.

Sin embargo, con el fin de dar aún más claridad a este hecho se han modificado las reivindicaciones 13 a 19 para establecer que el solvente es un sistema solvente, de conformidad con lo establecido en las páginas 6 y 7 de la descripción. De esta manera, **al hablar de un sistema solvente se establece el ejemplo de uno o más solventes uno de los cuales es agua**. Es decir, se establece que **el sistema solvente puede ser solo agua o puede ser agua junto con otro solvente**.

Teniendo en cuenta los hechos anteriormente expuestos, se solicita al señor Examinador aceptar las reivindicaciones 13 a 19 como han sido modificadas.

8. Anexos me permito presentar a usted:

- (1) Nuevo Resumen, Objeto y Finalidad de la Invención, **que reemplaza el originalmente presentado**, el cual incluye el nuevo título;
- (2) Nuevas páginas 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 17, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 30, 32, 33, 34 y 35 del texto de la

mejor
señalar
presentar
un nuevo
capítulo
completo.

descripción y reivindicaciones **que reemplazan las originalmente presentadas** en las cuales:

- (a) Se ha modificado la página 1, la cual incluye el nuevo título de la solicitud anteriormente señalado;
- (b) Se ha modificado el texto de la presente solicitud con el objeto de reemplazar el término "megalatran" por el término correcto "melagatran". La inclusión incorrecta de dicho término fue debido a un error de transcripción.

Sobre este particular, me permito llamar la atención del señor Examinador al hecho de que el término **megalatrán** no es un término conocido en el estado de la técnica. En realidad, dicho compuesto se conoce en el estado de la técnica como "**melagatrán**", como así se observa por ejemplo en la patente WO 98/16252, cuya página frontal se anexa copia.

- (c) Se ha modificado la reivindicación 1, con el objeto de reemplazar la expresión objetada "forma sustancialmente cristalina de megalatran" por la expresión "forma cristalina de melagatrán que tiene un grado de cristalinidad superior al 20%". El sustento para dicha modificación se encuentra en las páginas 3 y 4 de la descripción. Con dicha modificación se define aún más claramente el carácter cristalino de la forma de melagatrán de la presente invención.
- (d) Se han modificado las reivindicaciones 2 y 3 como anteriormente se explicó.
- (e) Se ha modificado la reivindicación 18, con el fin de reemplazar la expresión objetada "...en el cual el solvente sustancialmente no contiene agua" por la expresión "...en el cual el solvente tiene un contenido de agua por debajo del que podría resultar en la formación del monohidrato al 20%". El sustento para dicha modificación se encuentra

en la página 9 de la descripción. Con dicha modificación se señala de manera inequívoca para una persona versada en la materia, el contenido de agua en el solvente.

- (f) Se han modificado las reivindicaciones 13 a 19 como anteriormente se indicó.
 - (g) Se han eliminado las reivindicaciones 20, 22, 23 y 26.
 - (h) Se han reenumerado las reivindicaciones 21, 24 y 25 como nuevas reivindicaciones 20, 21 y 22 respectivamente junto con sus dependencias.
- (3) Nuevo extracto en sus dos formas, **que reemplaza el originalmente presentado**, el cual incluye el nuevo título de la solicitud, la reivindicación 1 modificada como anteriormente se explicó y la reivindicación 12.

9. En relación con las objeciones contestadas en los puntos 4, 5, 6 y 7 de este memorial atentamente me permito manifestar los siguientes hechos:

- (a) No obstante el hecho de que el solicitante discrepa de las objeciones formuladas por el señor Examinador, tal y como se manifestó mediante los argumentos aquí expuestos, estos argumentos fueron **formulados de buena fe**.
- (b) En virtud de la discrepancia del solicitante con las objeciones del señor Examinador de conformidad con los argumentos debidamente presentados, es deseo del solicitante insistir en que estos argumentos sean aceptados como **respuesta** a las objeciones formuladas.
- (c) En caso de que el señor Examinador considere que los argumentos desarrollados para estas objeciones no son satisfactorios, expresamente manifiesto a usted que es **deseo**

del solicitante continuar con el trámite de la presente solicitud de patente.

- (d) En consecuencia, si el señor Examinador considera que no son satisfactorias las respuestas dadas por el solicitante, ruego muy comedidamente que los puntos respondidos y objeto de discrepancia por parte del señor Examinador sean notificados con ocasión del examen consagrado en el Artículo 27 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena, con el fin de que el solicitante sea requerido para hacer las modificaciones o rectificaciones a que halla lugar.
- (e) Finalmente, tratándose de aspectos relativos a las reivindicaciones, solicito de la manera más atenta, que éstas sean examinadas de acuerdo con las disposiciones del Artículo 29 de la Decisión 344. Es decir, que después de ser estudiadas nuevamente, se otorgue el privilegio de patente para las reivindicaciones aceptadas, pero que en ningún momento la discrepancia que pueda hallarse entre la respuesta del solicitante y la objeción del señor Examinador conlleve el abandono de la solicitud, por considerar, de manera impropia que no se ha dado respuesta a las objeciones técnicas formuladas.

10. Llamo su atención al hecho de que la copia debidamente certificada de la primera solicitud presentada para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad**, a saber la solicitud sueca número 9902550-4 de 2 de Julio de 2000, junto con la traducción correspondiente a la totalidad del documento, fueron presentadas a ese Despacho mediante memorial de 22 de Agosto de 2000.

11. Anexa también me permito presentar fotocopia, debidamente autenticada por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá, del documento que acredita al suscrito y/o al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO, y/o a la doctora AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO, y/o a la doctora ANGELA MARIA RESTREPO, y/o a la doctora ALICIA LLOREDA, en los términos del Párrafo 1º del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los

asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **ASTRAZENECA AB**, organizada y existente de conformidad con las Leyes de Suecia y domiciliada en Södertälje, Suecia.

Llamo su atención al hecho de que la abreviatura AB corresponde a la palabra Aktiebolag.

12. Con el texto del documento mencionado presento, asimismo, fotocopias, debidamente autenticadas por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá, de:

- (a) Certificado Notarial expedido el 23 de Mayo de 2000;
- (b) Autenticación del anterior certificado notarial por el oficial del Ministerio de Relaciones Exteriores Británico, de 15 de Mayo de 2000;
- (c) Certificación No. 05/0681 expedida por el Cónsul en Londres, Reino Unido de la Gran Bretaña, que acredita la existencia y representación de mi representado en los términos del Artículo 65 del decreto 1400 de 1970 y 480 del Decreto-Ley 410 de 1971;
- (d) Autenticación de la firma de dicho Cónsul por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia, número 182199 de 14 de Junio de 2000; y
- (e) Traducción Oficial No. 135 correspondiente a las partes pertinentes del documento anterior, también debidamente legalizado hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 184740 de 19 de Junio de 2000.

13. En consecuencia, ruego a usted reconocerme la calidad de representante legal respecto de la sociedad **ASTRAZENECA AB**, toda vez que se ha allegado a esa División el documento de representación legal necesario y se ha acreditado su existencia y representación dentro de los términos legales (Artículos 14 y 22 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena y Artículo 4 del Decreto 117 de 14 de Enero de 1994).

14. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C.

24 NOV. 2000

Ante Mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO SEXTO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ

Compareció(ron) personalmente,

Jose Antonio

Lloreda

quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C.

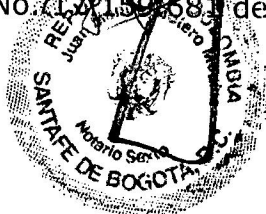
17.159.681 Bta

y la(s) Libreta(s) Militar(es):

T P 10.784

domiciliado(s) en Bogotá, y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s), y que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

JOSE ANTONIO LLOREDA
C.C. No. 17.159.681 de Bogotá



NUEVAS FORMAS CRISTALINAS DE MELAGATRAN

RESUMEN -OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

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

NUEVAS FORMAS CRISTALINAS DE MELAGATRAN

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).

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 melagatrán (glicina, N-[(1*R*)-2-[(2*S*)-2-[[[4-(aminoiminometil)fenil]metil]amino]carbonil]-1-azetidil]-1-ciclohexil-2-oxoetil]-).

En el Ejemplo 1 de la patente 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 melagatrán 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 melagatrán 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 melagatrán 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 melagatrán 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 melagatrán 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 melagatrán.

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 bar (10 kPa) y 2 bares (200 kPa) (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) (10 kPa).

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,

124 124

manteniendo temperaturas/presiones normales. Por ejemplo, hemos encontrado que las formas cristalinas del melagatrán 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 melagatrán 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 melagatrán 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 melagatrán.

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 melagatrán.

Aunque el melagatrán 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 melagatrán 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 melagatrán 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 melagatrán (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 sí 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., C_{2-4}) (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 melagatrán 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 C_{1-4}) (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. C₁₋₄) / 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 melagatrán.

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 melagatrán.

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 melagatrán, 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 melagatrán que se va a aislar en primera instancia.

Los compuestos de la presente invención también tienen la ventaja de que pueden prepararse con excelentes rendimientos, altas purezas, en menos tiempo, más convenientemente, y a un menor costo, que las formas de melagatrán 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 melagatrán 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 melagatrán 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 Giacovazzo, 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 Melagatrán 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

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 (15 kPa)) 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) Melagatrán 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(350 kPa) 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 melagatrán 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 mbar (15 kPa) - 200 mbar (20 kPa).

(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 (10 kPa).

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 melagatrán, 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) (10 Pa). Después de 4 horas de secado, las partículas se molieron.

137 440

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 melagatrán, 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 (5 kPa); 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 Melagatrán

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.

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 (5 kPa)) 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 (2 kPa) durante una noche.

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

filtraron bajo vacío, se lavaron con acetato de etilo y luego se secaron a 40°C y a una baja presión de 20 mbar (2 kPa) 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 (2 kPa) 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 Melagatrán Monohidrato Cristalino a Melagatrán anhidrato Cristalino

Ejemplo 9

Los cristales del monohidrato (proveniente del Ejemplo 1 anterior) se secaron a presión reducida (< 15 mbar (1,5 kPa) - 20 mbar (2 kPa)) 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 Melagatrán

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 (2 kPa) 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.

Reivindicaciones

1. Una forma cristalina de melagatrán que tiene un grado de cristalinidad superior al 20%.
2. Una forma estable de melagatrán, en donde dicha estabilidad corresponde al hecho de que el compuesto pueda almacenarse en una forma sólida en la cual este pueda suministrarse en comezcla con vehículos portadores, diluentes ó auxiliares de formulación farmacéuticamente aceptables, bajo las condiciones normales de almacenamiento, con un grado de degradación ó descomposición química inferior al 15% ó con un grado insignificante de transformación del estado sólido.
3. Melagatrán en una forma la cual exhibe una alta estabilidad, en donde dicha estabilidad corresponde al hecho de que el compuesto pueda almacenarse en una forma sólida en la cual este pueda suministrarse en comezcla con vehículos portadores, diluentes ó auxiliares de formulación farmacéuticamente aceptables, bajo las condiciones normales de almacenamiento, con un grado de degradación ó descomposición química inferior al 15% ó con un grado insignificante de transformación del estado sólido.
4. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, el cual se encuentra en la forma de un hidrato.
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 melagatrán.
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.

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 melagatrán.

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

14. Un proceso acorde con la Reivindicación 13, en donde el sistema 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 sistema solvente se selecciona del grupo conformado por: alquil C₁₋₆-acetatos, alquil C₁₋₆ alcoholes, hidrocarburos alifáticos C₅₋₁₂, hidrocarburos aromáticos C₆₋₁₂, di-alquil C₁₋₆ éteres, di-alquil C₁₋₆-cetonas, acetonitrilo, agua, ó mezclas de los anteriores.

16. Un proceso acorde con la Reivindicación 15, en donde el sistema 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 alquílico de cadena corta y/o agua como el sistema solvente y el acetonitrilo y/o el acetato de etilo

es/son usado(s) como el(los) antisolvente(s).

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 sistema solvente tiene un contenido de agua por debajo del que podría resultar en la formación del monohidrato al 20%.

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 sistema solvente contiene agua.

20. 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.

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

22. Una formulación acorde con la Reivindicación 21, la cual comprende una solución acuosa del compuesto.

146 179



PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 47/34, 9/00, 38/55		A1	(11) International Publication Number: WO 98/16252
			(43) International Publication Date: 23 April 1998 (23.04.98)
(21) International Application Number: PCT/SE97/01652		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 1 October 1997 (01.10.97)		Published With international search report.	
(30) Priority Data: 9603724-7 11 October 1996 (11.10.96) SE			
(71) Applicant (for all designated States except US): ASTRA AKTIEBOLAG [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).			
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): LUNDGREN, Anna [SE/SE]; Topeliusgatan 4, S-412 68 Göteborg (SE). SKANTZE, Urban [SE/SE]; Östersnäs vägen 30, S-431 36 Mölndal (SE).			
(74) Agent: ASTRA AKTIEBOLAG; Patent Dept., S-151 85 Södertälje (SE).			
(54) Title: NEW PHARMACEUTICAL PARENTERAL FORMULATION OF A THROMBIN INHIBITOR			
(57) Abstract			
A pharmaceutical formulation of a thrombin inhibitor for parenteral use having an extended release effect, as well as a process for its preparation and the use of the formulation in arterial and/or venous thromboembolism, the extended release formulation comprising a thrombin inhibitor selected from the group consisting of melagatran, inogatran and their physiologically acceptable water soluble salts, and one or more block copolymer having the general formula: $\text{HO}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_a[\text{C}_3\text{H}_6\text{O}]_b[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_a\text{H}$, wherein each a independently is an integer 1 - 250 and b is an integer 1 - 250 and wherein the formulation has a solution-gelation transition temperature below 37 °C.			

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

147 150

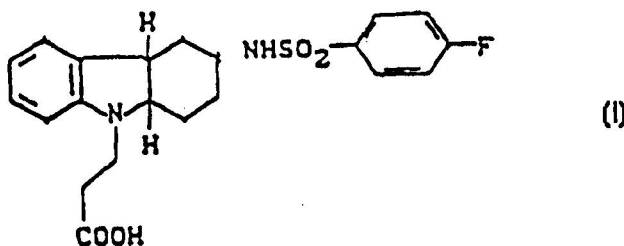
(51) International Patent Classification ⁶ : C07D 209/88	A1	(11) International Publication Number: WO 99/33803 (43) International Publication Date: 8 July 1999 (08.07.99)
--	----	--

(21) International Application Number: PCT/JP98/05844
(22) International Filing Date: 24 December 1998 (24.12.98)
(30) Priority Data:
197 57 983.3 24 December 1997 (24.12.97) DE
(71) Applicant (for all designated States except US): BAYER YAKUHIN, LTD. [JP/JP]; 5-36, Miyahara 3-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-8577 (JP).
(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): GRUNENBERG, Alfons [DE/DE]; Gneisenaustasse 15, D-41539 Dormagen (DE). WAHL, Karl-Heinz [DE/DE]; Johann-Häck-Strasse 8, D-51519 Odenthal (DE). VOGES, Klaus-Peter [DE/DE]; Schmitteborn 161, D-42389 Wuppertal (DE).
(74) Agents: ODAJIMA, Heikichi et al.; Odajima Patent Office, Nippon Jitensha Building, 9-15, Akasaka 1-chome, Minato-ku, Tokyo 107-0052 (JP).

(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published
With international search report.

(54) Title: THERMODYNAMICALLY STABLE FORM OF (R)-3-[[(4-FLUOROPHENYL) SULPHONYL]AMINO] -1,2,3,4-TETRAHYDRO -9H-CARBAZOLE -9-PROPANOIC ACID (RAMATROBAN)



(57) Abstract

The present invention relates to a thermodynamically stable modification of the active compound ramatroban of formula (I). The thermodynamically stable form is prepared either by melting of the metastable form and subsequent recrystallization or by seeding a solution of the metastable active compound with a seed crystal of the thermodynamically stable form. The thermodynamically stable active compound can be employed as an asthma agent.

CLAIMS

1. Thermodynamically stable Modification-I of ramatroban.
2. Thermodynamically stable Modification I of ramatroban according to Claim 1, characterized in that the substance has a melting point of 151°C (DSC, 2 K min⁻¹).
3. Thermodynamically stable Modification I of ramatroban according to Claim 1, characterized in that its X-ray diffractogram has reflections at 10.1, 12.0 and 19.8 (2 theta).
4. Thermodynamically stable Modification I of ramatroban according to Claim 1, characterized in that its IR spectrum has peak maxima at 3338 cm⁻¹, 1708 cm⁻¹ and 1431 cm⁻¹.
5. Thermodynamically stable Modification I of ramatroban according to Claim 1, characterized in that its ¹³C-solid state NMR spectrum has peak maxima at 107.9; 118.2 and 135.0 ppm.
6. Thermodynamically stable Modification I of ramatroban according to Claim 1, characterized in that its FIR spectrum has a peak maximum at 264 cm⁻¹ and at 207 cm⁻¹.
7. Thermodynamically stable Modification I of ramatroban according to Claim 1, characterized in that its Raman spectrum has peak maxima at 3080 cm⁻¹, 1580 cm⁻¹ and 122 cm⁻¹.
8. Process for the preparation of seed crystals of the thermodynamically stable Modification I of ramatroban according to Claims 1 to 7, characterized in that the active compound is converted into the amorphous form by melting and rapid cooling and this is then converted into the stable Modification I by stirring in inert solvents.
9. Process for the preparation of a thermodynami-

149 152



US005874029A

United States Patent [19]
Subramaniam et al.

[11] Patent Number: 5,874,029
[45] Date of Patent: Feb. 23, 1999

- [54] METHODS FOR PARTICLE MICRONIZATION AND NANONIZATION BY RECRYSTALLIZATION FROM ORGANIC SOLUTIONS SPRAYED INTO A COMPRESSED ANTISOLVENT
- [75] Inventors: Bala Subramaniam; Said Saim; Roger A. Rajewski; Valentino Stella, all of Lawrence, Kans.
- [73] Assignee: The University of Kansas, Lawrence, Kans.

Related U.S. Application Data

- [60] Provisional application No. 60/012,593 Mar. 1, 1996.
- [21] Appl. No.: 723,463
- [22] Filed: Oct. 9, 1996
- [51] Int. Cl.⁶ B29B 9/00
- [52] U.S. Cl. 264/12; 264/13; 264/14
- [58] Field of Search 264/7, 12, 13, 264/14

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,900,558	2/1990	Barry et al.	424/461
5,043,280	8/1991	Fischer et al.	435/235.1
5,301,664	4/1994	Sievers et al.	128/200.23
5,308,648	5/1994	Prince et al.	427/212
5,344,676	9/1994	Kim et al.	427/468
5,360,478	11/1994	Kurkonis et al.	117/68
5,389,263	2/1995	Gallagher	210/729

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0542314	5/1993	European Pat. Off. .
9201446	2/1992	WIPO .
9501221	1/1995	WIPO .
9501324	1/1995	WIPO .

OTHER PUBLICATIONS

Wilcox et al; Liquid Atomization in a High Intensity Sound Field; A.I.Ch.E. Journal; vol. 11, No. 1, pp. 69-72 (1965).
Lefebvre; Arthur H.; Atomization and Sprays; pp. 136-153 (1989).

Heat Systems Ultrasonics, Inc. brochure; Sonimist Ultrasonic Spray Nozzles.

York et al.; Particle Engineering by Supercritical Fluid Technologies for Powder Inhalation Drug Delivery Respiratory Drug Delivery V, 1996, pp. 231-239.

Yeo et al.; Supercritical Antisolvent Process for Substituted Para-linked Aromatic Polyamides: Phase Equilibrium and Morphology Study; Macromolecules 1993, 26, 6207-6210.

Yeo et al.; Formation of Microparticulate Protein Powders Using a Supercritical Fluid Antisolvent; Biotechnology and Bioengineering, vol. 41, pp. 341-346 (1993).

Dixon et al.; Polymeric Materials Formed by Precipitation with a Compressed Fluid Antisolvent; AIChE Journal, Jan. 1993, vol. 39, No. 1, pp. 127-139.

Tom et al.; Formation of Bioerodible Polymeric Microspheres and Microparticles by Rapid Expansion of Supercritical Solutions; Biotechnol. Prog. 1991, 7, 403-411.

Bodmeier et al.; Polymeric Microspheres Prepared by Spraying into Compressed Carbon Dioxide; Pharmaceutical Research, vol. 12, No. 8, 1995.

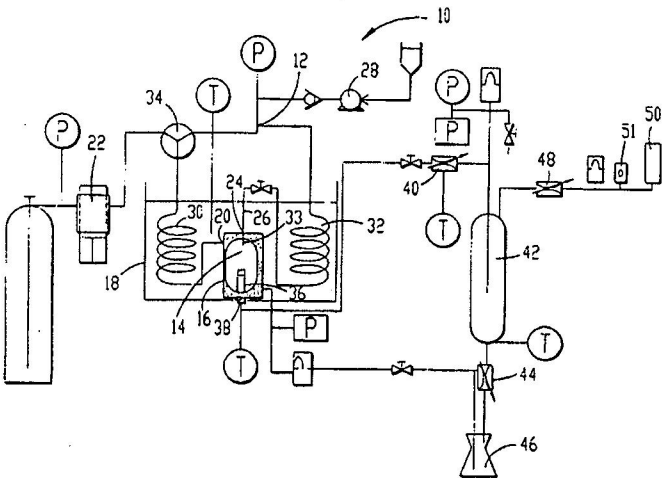
(List continued on next page.)

Primary Examiner—Mary Lynn Theisen
Attorney, Agent, or Firm—Hovey, Williams, Timmons & Collins

[57] ABSTRACT

A method and an apparatus useful for the production of microparticles and nanoparticles are disclosed in which a compressed fluid and a solution including a solvent and a solute are introduced into a nozzle to produce a mixture. The mixture is then passed out of the nozzle to produce a spray of atomized droplets. The atomized droplets are contacted with a supercritical antisolvent to cause depletion of the solvent in the droplets so that particles are produced from the solute. Preferably, these particles have an average diameter of 0.6 μ m or less. The invention can be used in the pharmaceutical, food, chemical, electronics, catalyst, polymer, pesticide, explosives, and coating industries, all of which have a need for small-diameter particles.

22 Claims, 9 Drawing Sheets



METHODS FOR PARTICLE MICRONIZATION AND NANONIZATION BY RECRYSTALLIZATION FROM ORGANIC SOLUTIONS SPRAYED INTO A COMPRESSED ANTISOLVENT

This Application claims benefit from the Provisional patent application Ser. No. 60/012,593, filed Mar. 1, 1996, and entitled RECRYSTALLIZATION OF NANOPARTICLES OF SUBSTANCES SOLUBLE IN AN ORGANIC SOLVENT; AND COATING OF MICROPARTICLES INSOLUBLE IN AN ORGANIC SOLVENT WITH A SUBSTANCE SOLUBLE IN THE SAME ORGANIC SOLVENT, the teachings of which are incorporated herein by reference.

1. Field of the Invention

The present invention relates to a method and an apparatus for particle micronization and nanonization (i.e., the creation of particles having sizes smaller than 100 μm and 1 μm , respectively) by recrystallization or precipitation from solutions using near-critical and supercritical antisolvents. More particularly, the method and apparatus of the present invention involve spraying the solution into a supercritical antisolvent using a spray nozzle. The present invention is especially suited for the production of particles having an average diameter of 0.6 μm or less.

2. Background of the Invention

A number of industries have experienced a long-felt need for particle micronization and nanonization (as those terms are used herein). The need for an apparatus or method capable of producing sub-micron and nanosized particles is particularly pronounced in the field of pharmaceuticals.

Colloidal drug delivery systems have been extensively investigated for either sustained release or for targeted distribution of drugs (Allemann, E., Gurny, R., Doelker, E., Skinner, F. S., and Schutz H., 1994, Distribution, kinetics and elimination of radioactivity after intravenous and intramuscular injection of ^{14}C -savoxepine loaded poly(D,L-lactic acid) nanospheres to rats. *J. Controlled Release*, 29:97-104). Drug delivery vehicles in the form of injectable microparticulate systems or implantable devices are a convenient way of administering drug products. Some of the advantages include reduction in injection frequency and better attenuation of peak/trough drug levels. The drugs are dispersed within a polymeric phase and released by diffusion and/or surface erosion (Heller, J., 1984, In *Medical Applications of Controlled Release*, pp. 69-101, Langer, R. S. and Wise, D. L., Eds., CRC Press, Boca Raton, Fla.). Pure drugs and drug-loaded microspheres smaller than 150 μm are suitable for injection (Yeo, S.-D., Lim, G.-B., Debenedetti, P. G., and Bernstein, H., 1993, Formation of microparticulate protein powders using supercritical fluid antisolvents. *Biotech. & Bioeng.* 41:341-346).

Nanoparticles are especially suitable for intravenous injection and are more desirable if drug bioavailability is particle-size dependent, as in the case of poorly water-soluble drugs with low dissolution rates. In such cases, the dissolution rates can be enhanced by increasing the mass-transfer area (i.e., by reducing particle size or by increasing particle surface area). In fact, it has been reported that nanoparticles smaller than 0.5 μm could cross Peyer's patches and the mesentery on the surface of gastrointestinal mucosa to deliver a drug to the systemic circulation (Jani, P., Halbert, G. W., Langbridge, J., and Florence, A. T., 1990, Nanoparticle uptake by the rat gastrointestinal mucosa: quantitation and particle-size dependency. *J. Pharm. Pharmacol.* 42:821-826; Tomlinson, E., 1983, Microsphere

delivery systems for drug targeting and controlled release. *Int. J. Pharm* 4:49-57).

The development of environmentally benign methods for the production of either solvent-free nanoparticles of poorly water-soluble pure drugs or drug-loaded sub-micron particles for controlled drug release is thus highly desirable. For example, Cyclosporin A (CyA) is a highly lipophilic cyclic peptide poorly soluble in water. It is the immunosuppressant of choice for the prevention of allograft rejection of transplanted bone marrow, kidney, heart, liver, lung, pancreas, and skin, and appears to be efficacious in the treatment of autoimmune diseases such as diabetes mellitus and rheumatoid arthritis (Borel, J. F. and Gunn, H. C., 1985, Cyclosporine as a new approach to therapy of autoimmune diseases. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 475:307-319; Sanchez, A., Vila-Jato, J. L., and Alonso, M. J., 1993, Development of biodegradable microspheres and nanospheres from the controlled release of cyclosporin A. *Int. J. Pharm.* 99:263-273). At present, dosage forms of CyA (Sandimmun® intravenous and oral solutions) are not therapeutically effective due to slow and highly variable absorption. Therefore, an oleous solution of this drug (Cremophor® EL) is administered daily for 2-6 hours during the first week of therapy. However, Cremophor® EL has been reported to be nephrotoxic (Luke, D. R., Kasiske, B. L., Matzke, G. R., Awni, W. M., and Keane, W. F., 1987, Effects of cyclosporine on the isolated perfused rat kidney. *Transplantation* 43:795-799), and to cause anaphylactoid reactions (Cavanak, T. and Sucker, H., 1986, Formulation of dosage forms. *Prog. Allergy* 38:65-72). The low water solubility of CyA has prevented the development of alternative dosage forms. Other dosage forms such as liposomes and lipophilic carriers have limited in vitro and in vivo stability.

A variety of other poorly water-soluble drugs whose bioavailability depends on particle size exist, including camptothecin, pipsulfam, steroid A, and indomethacin. Camptothecin, for instance, is an anti-cancer drug; however, its poor water solubility also limits its effectiveness and can induce toxicity. Other soluble derivatives of camptothecin are in their second phase of clinical trials; however, derivatives may not have the therapeutic effectiveness of the parent drug. For instance, the sodium salt of camptothecin is only 10% as active as camptothecin.

Conventional techniques for particle-size reduction currently practiced suffer from many disadvantages. These conventional techniques involve either mechanical comminution (crushing, grinding, and milling) or recrystallization of the solute particles from liquid solutions. The limitations of mechanical comminution for particle-size reduction are the shock sensitivity associated with the solid, thermal degradation due to heat generation during mechanical comminution, lack of brittleness of some solids (e.g., most polymers), and chemical degradation due to exposure to the atmosphere.

Conventional recrystallization of solutes from liquid solutions exploits the dependence of a compound's solubility on temperature and/or mixture composition. By changing the temperature, or adding antisolvents to selectively remove the solvent in which the solid is solubilized, the desired material may be precipitated or crystallized from solution to form particles. Crystallization by either solvent evaporation or solvent extraction of a solute usually requires the use of toxic organic antisolvents, surfactants and oils, and yields wet particles that require further drying to remove traces of adsorbed solvent residues. Freeze drying tends to produce particles with broad size distribution that require further drying. Spray drying usually requires evaporation of

United States Patent [19]
Donald

[11] Patent Number: 4,696,750
[45] Date of Patent: Sep. 29, 1987

[54] FLOCCULATION OF PARTICLES BY
POLYMERS THAT PRECIPITATE OUT OF
SOLUTION

[75] Inventor: Jay Donald, Summit, N.J.

[73] Assignee: Exxon Research and Engineering
Company, Florham Park, N.J.

[21] Appl. No.: 812,517

[22] Filed: Dec. 23, 1985

[51] Int. Cl.⁴ B01D 21/00

[52] U.S. Cl. 210/727; 23/313 R;
208/424; 208/426; 209/5; 210/728; 210/732;
210/735

[58] Field of Search 23/313 R; 208/179, 180,
208/424, 426; 209/5; 210/725, 727, 728, 732,
735; 502/22, 24

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,009,873 11/1961 Kerr 210/732
3,526,585 9/1970 Camp 210/634
3,563,885 2/1971 Talbot 208/180
3,642,728 2/1972 Canter 525/341

3,836,511 9/1974 O'Farrell 524/344
3,870,841 3/1975 Makowski et al. 524/132
4,138,224 2/1979 Gorin 208/426
4,256,571 3/1981 Somasundaran et al. 209/5
4,304,702 12/1981 Makowski et al. 525/344
4,507,486 11/1977 Meadus et al. 208/426
4,511,479 4/1985 Fuller et al. 210/708

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

52-6727 2/1977 Japan 208/181

Primary Examiner—Peter Hruskoci

Attorney, Agent, or Firm—Richard E. Nanfeldt

[57] ABSTRACT

A process for flocculating solid fines from a solution comprising said solid fines and an organic liquid which comprises the steps of: (a) adding with mixing about 100 to about 500 ppm of an unneutralized or neutralized sulfonated polystyrene to said solution of solid fines; and (b) adding with mixing about 5 to about 25 weight percent of an antisolvent to the mixture of the sulfonated polystyrene and said solution of said solid fines.

4 Claims, No Drawings

154

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

No. D 617801

Fecha: mayo 15, 2000

Este documento lleva la firma/sello de

J.B. Hodgson

Quien actúa en su condición de

Notario Público

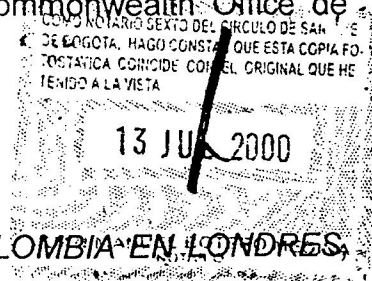
Firmado por:

B. Amarteifio

(firma ilegible)

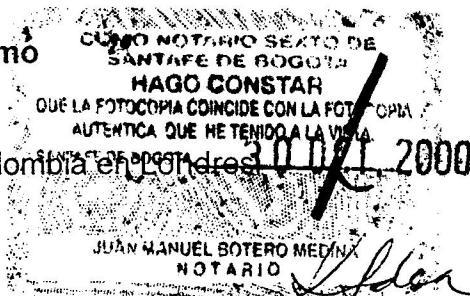
Principal Secretario de Estado de su Majestad para
Asuntos Extranjeros y del Commonwealth

Hay sello en altorrelieve y plano de la Foreign and Commonwealth Office de
Londres.



CERTIFICACION DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN LONDRES,
EN ESPAÑOL.

Firmado: Jaime Lozada Perdomo
Cónsul General



Sello del Consulado General de Colombia en Londres

LAIA SALAMANCA DE ARRED
TRADUCTORA DE
RES MINJUSYICIA 3283

155 158

CERTIFICACION EN ESPAÑOL DEL CONSULADO GENERAL DE
COLOMBIA EN LONDRES.

Firmado: **JAIME LOZADA PERDOMO**
Cónsul General

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

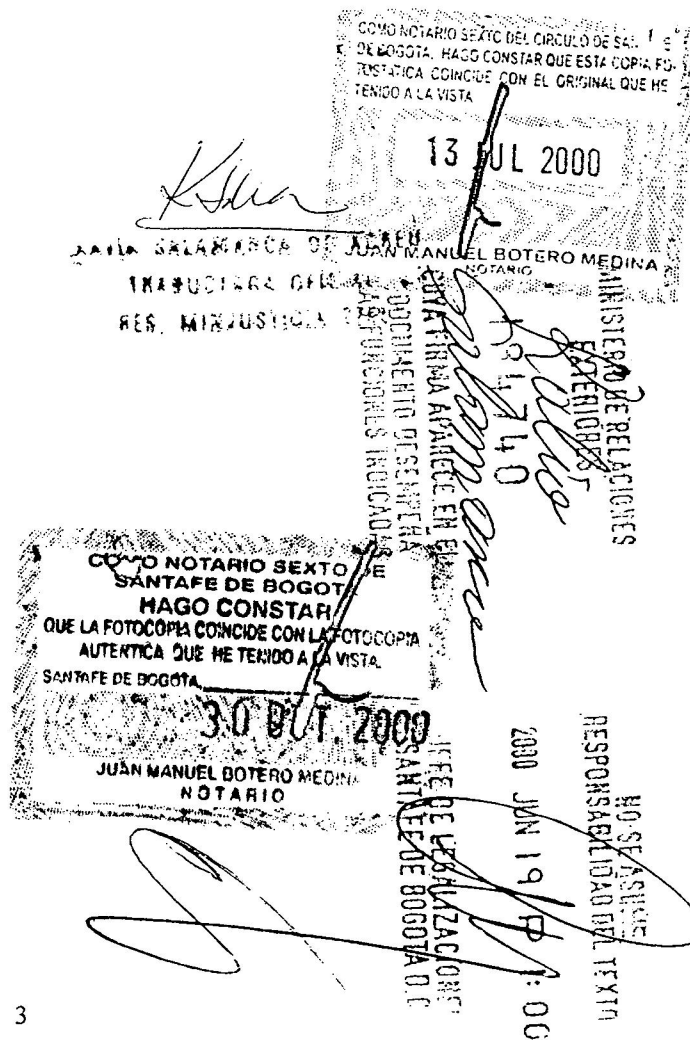
SANTA FE DE BOGOTA

CERTIFICA la firma y el cargo del funcionario consular **JAIME LOZADA**, bajo el
número **182199** el día junio 14, 2000.

(Firma Ilegible)

JEFE DE LEGALIZACIONES

Santafé de Bogotá, D.C.





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR, 15-19 GREAT TITCHFIELD STREET, LONDON W1P 7FB
 TELEPHONE 020-7637 9893 • TELEFAX 020-7637 5604
 E-MAIL consulco@consulco.demon.co.uk

El suscrito Cónsul General de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este Despacho,

CERTIFICA

Que, **J. B. HODGSON**, Notario Público de Macclesfield, Inglaterra, Gran Bretaña, autenticó la firma del Documento precedente y su firma se encuentra certificada por **B. AMARTEIFIO**, Oficial del Ministerio de Relaciones Exteriores Británico, firma que a su vez se encuentra registrada en este Consulado General.

Que, **ASTRAZENECA AKTIEBOLAG**, es una Sociedad constituida, organizada y existente en Sodertalje, Suecia, y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de ese país.

Que, **SUSAN MARGARET EVANS**, en su calidad de Directora, de la mencionada Sociedad, debidamente autorizada otorga el Documento precedente, y su firma se encuentra autenticada por **J. B. HODGSON**, Notario Público de Macclesfield, Inglaterra, Gran Bretaña.

El Cónsul General no asume responsabilidad por el contenido del mencionado documento.

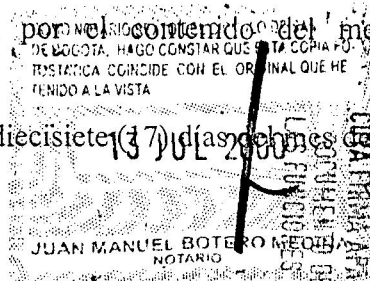
Dado en Londres, Inglaterra, Gran Bretaña, a los diecisiete (17) días del mes de Mayo de 2000.

Certificación No. 05/0681

Derechos: US\$ 106,00 CANCELADOS

JAIME LOZADA PERDOMO
 Cónsul General

IH



MINISTERIO DE RELACIONES
 EXTERIORES

NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

Los abajo firmados, AstraZeneca Aktiebolag, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a JOSE LLOREDA CAMACHO, y/o JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO, y/o JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones y reclamos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, pedir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias; y por el presente declaramos desde ahora válido y en cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO, y/o JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro, así como para sustituir el presente.

Dado y firmado el 23 de Marzo de 2000

The undersigned, AstraZeneca Aktiebolag, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

of

Sodertalje, Sweden,

hereby appoint JOSE LLOREDA CAMACHO, and/or JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1 of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE LLOREDA CAMACHO, and/or JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which we hereby authorize them to take before the said authorities all the necessary steps to the end of filing petitions, declarations, claims, cancellations, amendments, oppositions and appeals, to draw up and execute all installments and effect all other payments prescribed by law, and in short, to take all those measures which may be required for the protection of our interests; and in case of opposition where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required; and we hereby declare from now on valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE LLOREDA CAMACHO, and/or JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property, as well as to substitute these presents.

Given and signed this 23rd Day of MARCH 2000

SMEvans
SUSAN MARGARET EVANS
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de { ss
Condado de
A los días del mes de de 19
comparecí personalmente ante mí, Notario Público
en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son
la persona descrita y firmante del documento que precede,
declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de { ss
Condado de
A los días del mes de de 19
comparecí personalmente ante mí, Notario Público
en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son
la persona descrita y firmante del documento que precede,
declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de { ss
Condado de
Hoy 23 de Marzo de 2000, compareció
Susan Margaret Evans, a quien conozco
quien me consta que firmó el anterior documento, y quien
debidamente juramentado declaró y dijo que él es,
Director, Jefe de Marcas de AstraZeneca
Aktiebolag
la compañía nombrada en el documento, que antecede, una
sociedad debidamente organizada y existente conforme a las
leyes de Suecia
Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Sodertalje, Suecia,
Estados Unidos de América y legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha determinado; que el declarante está
autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el
sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de
ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento
está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación
firmados en Estados Unidos de América,
con fecha , y certifica que de conformidad
con la legislación de dicho Estado la anterior declaración
juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que
ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of { ss.
County of
On this day of , 19 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the above
mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly acknowledged
to me that executed same for the uses and purposes
therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of { ss.
County of
On this day of , 19 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the above
mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly acknowledged
to me that executed same for the uses and purposes
therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of { ss.
County of
On this 23 day of March of 2000, personally
came SUSAN MARGARET EVANS
to me known, and known to me to be the person who signed the
foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose
and say that he is the
DIRECTOR, HEAD OF TRADE MARKS
of AstraZeneca

Aktiebolag
the company named within, a
a Corporation organized and existing under the laws of the
Sweden
domiciled at the City of Sodertalje, Sweden
County of
United States of America, and legally constituted for a period of
tenure not yet expired; that the declarant is authorized by said
Company to confer this power of attorney; that the seal affixed
herewith by the deponent in his own name and on behalf of said
Corporation is a true and correct copy of the seal of said
for which this instrument is granted, and that the purpose
for which this instrument is granted is included within the
corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of
Incorporation of said Corporation executed at
State of , under date of
and hereby certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts
therein contained are true, which he attests.

TR/H/15

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

No.

Date

This document bears
the signature / seal of

Acting in the capacity of Notary Public

Signed by: B. Amarteifio



For Her Majesty's Principal Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs

NOTARIO SECTO DE CIRCULO DE SAN JUAN DE LOS RIOS
DE LA GOTA. HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOGRAFICA
AUTENTICA CONFORME CON EL ORIGINAL QUE HE
VISTO A LA VISTA.

13000
17801
13000

JUAN MANUEL ROTERO MEDINA

NOTARIO SECTO DE
SANTAFE DE BOGOTA

HAGO CONSTAR

QUE LA FOTOCOPIA CONFORME CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE VISTO A LA VISTA.

30 JUN 2000

JUAN MANUEL ROTERO MEDINA
NOTARIO

158

64

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 162

Radicación no 00-48529

Concepto Técnico no 811

Clasificación Internacional de Patentes A 61K 08/55

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

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

1. Se modificó el título de la solicitud (Folio 108), consecuentemente se presenta nuevo extracto para publicación y nuevas tarjetas, así como nuevo Resumen, Objeto y Finalidad de la invención.

2. Se presentan nuevas páginas 1, 3 a 12, 16, 17, 20 a 25, 27, 29 y 30 del texto de la descripción (Folios 123 a 144) y nuevo capítulo reivindicatorio (Folios 145 a 148).

EXAMINADOR TÉCNICO

202040

Bogotá D. C., Abril 15, 2002.

2020
Bogotá D.C.,

416
2002-05-22

Doctor:
José Antonio Lloreda
Apoderado

REFERENCIA:	Radicación N°	00-48529
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio N°	1018
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente de invención que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase
Dado en Bogotá D.C., a los


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, DC, *Feb-2003* El extracto de esta solicitud fue publicado en el número *518* de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha *30-07-2002*. El término hábil señalado por la ley expiró el *25-04-2002* y SI ☐ NO ☒ se presentaron oposiciones por parte de terceros.