

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 03-003095-00019-0000 Fecha: 2009-11-12 14:58:04 Dep. 2020 NUECREACIONE Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 11	adicación
---	--	-----------

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1 SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una Solicitud		
2 SOLICITANTE	Nombre: OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. Dirección: 2-9, Kanda-Tsukasacho, 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 101-8535, Japón. Nacionalidad o Domicilio: TOKIO, JAPÓN Lugar de Constitución: JAPÓN Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____	IDENTIFICACIÓN ☐ C.C. ☐ MIT ☐ C.E. ☐ Otro Cúal _____ Número _____
	Nombre: GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA Dirección: Calle 17 No. 8-49, Torre A, Oficina 408, Bogotá, Colombia Teléfono : 2 432835 Fax: 2 848489 E-mail: hernandonannetti@gmail.com	IDENTIFICACIÓN ☒ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cúal _____ Número 19.397.479 TP 38.422 C.S.J.
4 Número de expediente <u>03 003095</u>		
5 Descripción de la corrección o modificación solicitada: Modifico las reivindicaciones presentadas el 12 de Mayo de 2008 como sigue: (ver siguientes folios) _____ _____ _____ _____		
6 Comprobante de pago No. 09-83,299 Fecha Noviembre 06, 2009		
7 Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa. ☐ Poder, si fuere el caso. ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante sea persona jurídica.		
8 NOMBRE GERMAN CUBILLOS MENDOZA FIRMA C.C. 19.397.479 TP 38.422 C.S.J.		

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

REIVINDICACIONES

1. Hidrato A de aripiprazol en donde el mencionado Hidrato A tiene:

Un espectro de difracción de polvo de rayos X, donde $2\theta=12.6^\circ$, 15.4° , 17.3° , 18.0° , 18.6° , 22.5° y 24.8° , y las bandas de absorción infrarroja particulares son de 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 y 784 cm^{-1} en el espectro IR (KBr).

Una curva endotérmica que es igual al análisis termo gravimétrico/ termo diferencial (tasa de calentamiento 5° C/min) y la curva endotérmica es un pico pequeño de aproximadamente 71°C , y un pico endotérmico gradual de aproximadamente 60°C a 120°C .

2. Un proceso para la preparación del Hidrato A en donde dicho proceso comprende la trituración de un hidrato convencional, hasta lograr un tamaño de partícula de $50\mu\text{m}$ o menos.
3. Un proceso según la reivindicación 2, donde la trituración se realiza utilizando un atomizador el cual trabaja con una velocidad de rotación de 5000-15000 rpm para el eje principal, con rotación de alimentación 10-30rpm y tamaño de orificio de tamizado de 1-5mm.
4. El Hidrato A de aripiprazol realizado mediante un proceso según las reivindicaciones 2 ó 3, que tiene un espectro de difracción de polvo de rayos X, donde $2\theta=12.6^\circ$, 15.4° , 17.3° , 18.0° , 18.6° , 22.5° y 24.8°
5. Los cristales B anhidrosos de aripiprazol, que tienen una baja higroscopicidad, según la reivindicación 7, en donde tal higroscopicidad baja, tiene un contenido de humedad del 0.10% o menos después de colocar dicha sustancia medicamentosa durante 24 horas en un secador que se mantiene a una temperatura de 60°C y un nivel de humedad de 100%.
6. Los cristales B anhidrosos de aripiprazol según la reivindicación 7, en donde tales cristales no se transformarán en una forma hidrosa de aripiprazol, cuando se almacenen adecuadamente bajo una humedad relativa (RH) del 60% y a una temperatura de 25°C , incluso durante un periodo prolongado de tiempo que no será inferior durante 4 años.

7. Los cristales B anhidrosos de aripiprazol, que tienen una baja higroscopicidad, en donde tal higroscopicidad baja, tiene un contenido de humedad del 0.40% o menos después de colocar dicha sustancia medicamentosa durante 24 horas en un secador que se mantiene a una temperatura de 60° C y un nivel de humedad de 100%, donde tales cristales tienen un espectro de difracción de polvo de rayos X, donde $2\theta=11.0^\circ$, 16.6° , 19.3° , 20.3° , y 22.1° .
Bandas de absorción infrarroja particulares a 2945, 2812, 1678, 1627, 1448, 1377, 1173, 960 y 779 cm^{-1} en el espectro IR (KBr).
Un pico endotérmico, cercano a 141.5° C, dentro del análisis termogravimétrico / térmico diferencial (tasa de calentamiento de 5° C/min) y un pico endotérmico de 140.7° C en calorimetría de escaneo diferencial, tasa de calentamiento de 5° C/min).
8. Un proceso para la preparación del cristal B de aripiprazol anhidroso, en donde tal proceso comprende el calentamiento del hidrato A de aripiprazol.
9. Un proceso para la preparación del cristal B de aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 8, en donde tal proceso comprende el calentamiento del hidrato A de aripiprazol a 90-125° C durante 3-50 horas.
10. Un proceso para la preparación del cristal B de Aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 8, en donde tal proceso comprende el calentamiento del hidrato A de aripiprazol a 100° C durante 18 horas.
11. Un proceso para la preparación del cristal B de aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 8, en donde tal proceso comprende el calentamiento del hidrato A de aripiprazol a 100° C durante 24 horas.
12. Un proceso para la preparación del cristal B de aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 8, en donde tal proceso comprende el calentamiento del hidrato A de aripiprazol a 120° C durante 3 horas.
13. Un proceso para la preparación del cristal B de aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 8, en donde tal proceso comprende el calentamiento del hidrato A de aripiprazol a 100° C durante 18 horas, después del calentamiento adicional, durante 3 horas a 120 °C.
14. Los cristales B de aripiprazol anhidroso, según una de las reivindicaciones 5-7 que se hacen mediante un proceso que comprende el calentamiento del Hidrato A de aripiprazol, durante 18 horas a 100°C, después de aplicar calor adicional durante 3

horas a 120° C, y tienen un espectro de difracción de polvo de rayos X, donde $2\theta=12.6^\circ, 15.4^\circ, 17.3^\circ, 18.0^\circ, 18.6^\circ, 22.5^\circ$ y 24.8° .

15. Las composiciones farmacéuticas que comprenden los cristales B de aripiprazol anhidroso según una de las reivindicaciones 5-7 formuladas con uno o más portadores farmaceuticamente aceptables.
16. Las composiciones farmacéuticas que comprenden los cristales B de aripiprazol anhidroso de acuerdo con la reivindicación 15 formuladas con uno o más portadores farmaceuticamente aceptables para formar una tableta oral sólida.
17. Las composiciones farmacéuticas que comprenden los cristales B de aripiprazol anhidroso de acuerdo con la reivindicación No 15 que se formulan con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables para formar una tableta oral que se deslíe por flash.
18. Un proceso para la preparación de una forma farmacéutica oral y sólida que comprende los cristales B de aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 7, y uno ó varios portadores farmacéuticamente aceptables, donde dicho proceso de cristales B de aripiprazol anhidroso comprende el calentamiento del Hidrato A de aripiprazol que se define en la reivindicación 1.
19. Un proceso para la preparación de un producto farmacéutico oral sólido según la reivindicación 18, en donde dicho proceso de cristales B de aripiprazol anhidroso comprende el calentamiento del Hidrato A de aripiprazol que se define en la reivindicación 1 a 90-125° C durante 3-50 horas aproximadamente.
20. Un proceso para la preparación de un sólido oral farmacéutico, que comprende cristales B de aripiprazol anhidroso, que se define en la reivindicación 5, y uno o varios portadores farmaceuticamente aceptables, donde tal proceso de cristales B de aripiprazol anhidroso comprende el calentamiento del hidrato A de aripiprazol que se define en la reivindicación 1.
21. Un proceso para la preparación de un producto farmacéutico oral sólido según la reivindicación 20, en donde dicho proceso comprende el calentamiento del Hidrato A de aripiprazol que se define en la reivindicación 1, a 90-125° C durante 3-50 horas.
22. Los cristales B de aripiprazol anhidroso según la reivindicación 7, en donde tales cristales no se transformarán en una forma hidrosa de aripiprazol, cuando se almacenan adecuadamente a una humedad relativa (RH) de 60%, y a una

- temperatura de 25° C, incluso durante un periodo prolongado de tiempo, que no será inferior a un año.
23. Los cristales B de aripiprazol anhidroso según la reivindicación 7, en donde tales cristales no se transformarán en una forma hidrosa de aripiprazol, cuando se almacenan adecuadamente bajo condiciones de una humedad relativa (RH) de 75%, y a una temperatura de 40° C, incluso durante un periodo prolongado de tiempo, que no será inferior a 0.5 años.
 24. Las composiciones farmacéuticas que comprenden los cristales B de aripiprazol anhidroso según las reivindicaciones 22 o 23, que se formulan con uno o varios portadores farmaceuticamente aceptables.
 25. Las composiciones farmacéuticas que comprenden los cristales B de aripiprazol anhidroso según la reivindicación 24, que se formulan con uno o varios portadores farmaceuticamente aceptables para formar una tableta oral sólida.
 26. Las composiciones farmacéuticas que comprenden los cristales B de aripiprazol anhidroso según la reivindicación 24, que se formulan con uno o varios portadores farmaceuticamente aceptables para formar una tableta oral que se deslíe según el proceso flash.
 27. Un proceso para la preparación de gránulos, caracterizados por la granulación humedecida de los cristales B de aripiprazol anhidroso que se define en la reivindicación 7, el secado de los gránulos obtenidos a una temperatura entre 70 a 100° C, y el dimensionamiento de los gránulos, luego el secado de los gránulos dimensionados, nuevamente a una temperatura de 70-100° C.
 28. Un proceso para la preparación de gránulos, caracterizados por la granulación húmeda de los cristales B de aripiprazol anhidroso que se define en la reivindicación 5, el secado de los gránulos obtenidos a una temperatura entre 70 a 100° C, y el dimensionamiento de los gránulos, luego el secado de los gránulos dimensionados, nuevamente a una temperatura de 70-100° C.
 29. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido, que es caracterizado por el secado de una preparación farmacéutica oral sólida, que comprende los cristales B de aripiprazol anhidroso que se definen en la reivindicación 7.
 30. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido, que se caracteriza por el secado de una preparación farmacéutica oral sólida, que comprende los cristales B

de aripiprazol anhidroso que se definen en la reivindicación 5 y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura de 70 a 100° C.

31. La preparación farmacéutica oral sólida que comprende los cristales B de aripiprazol^{foli.} anhidroso que se definen en la reivindicación 7 y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables donde dicha preparación farmacéutica oral sólida, tiene por lo menos un promedio de disolución, que se selecciona a partir del grupo conformado por el 60% o mas a un ph de 4.5 después de 30 minutos, 70% o más a un Ph de 4.5, después de 60 minutos, y 55 % o más a un Ph de 5.0 después de 60 minutos.

32. La preparación farmacéutica oral sólida que comprende los cristales B de aripiprazol anhidroso que se definen en la reivindicación 5 y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables donde dicha preparación farmacéutica oral sólida, tiene por lo menos un promedio de disolución, que se selecciona a partir del grupo conformado por el 60% o más a un Ph de 4.5 después de 30 minutos, 70% o más a un Ph de 4.5, después de 60 minutos y 55 % o más a un Ph de 5.0 después de 60 minutos.

33. Los cristales C de aripiprazol anhidroso, en donde tales cristales C tienen un espectro de difracción de polvos de rayos X, donde $2\theta=12.6^\circ$, 13.7° , 15.4° , 18.1° , 19.0° , 20.6° , 23.5° y 26.4° , bandas de absorción infrarroja particulares a 29-39, 2804, 1680, 1375 y 780cm^{-1} en el espectro IR (KBr), un pico endotérmico cercano a 150.2°C en el análisis termo gravimétrico/ termodiferencial, con un promedio de calentamiento de 5°C/min .

Un espectro sólido ^{13}C -MNR que tienen picos característicos a 32.8 ppm, 60.8ppm, 74.9ppm, 104.9ppm, 152.2ppm, 159.9 ppm y 175.2ppm.

34. Los cristales D de aripiprazol anhidroso, donde tales cristales D tienen un espectro de difracción de polvos de rayos X, donde $2\theta = 8.7^\circ$, 11.6° , 16.3° , 17.7° , 18.6° , 20.3° , 23.4° y 25.0° .

Bandas de absorción infrarroja particulares a 2946, 1681, 1375, 1273, 1175 y 862cm^{-1} en el espectro de IR KBr . un pico endotérmico cercano a 136.8°C y 141.6°C en el análisis termo gravimétrico/ termodiferencial, con un promedio de calentamiento de 5°C/min y un espectro sólido de ^{13}C -NMR, que tiene picos característicos a 32.1ppm, 62.2ppm, 66.6ppm, 104.1ppm, 152.4ppm, 158.4ppm y 174.1ppm.

35. Los cristales E de aripiprazol anhidroso, donde tales cristales tienen un espectro de difracción de polvos de rayos X, donde $2\theta = 8.0^\circ, 13.7^\circ, 14.6^\circ, 17.6^\circ, 22.5^\circ$ y 24.0° , bandas de absorción infrarroja particulares a 2943, 2817, 1686, 1377, 1202, 969 y 774cm^{-1} en el espectro de IR Kbr y un pico endotérmico cercano a 146.5°C en el análisis termo gravimétrico/ termodiferencial, con un promedio de calentamiento de 5°C/min .
36. Los cristales F de aripiprazol anhidroso, donde tales cristales F tienen un espectro de difracción de polvos de rayos X, donde $2\theta = 11.3^\circ, 13.3^\circ, 15.4^\circ, 22.8^\circ, 25.2^\circ$ y 26.9° , Bandas de absorción infrarroja particulares a 2940, 2815, 1679 1383, 1273, 1177, 1035, 963 790cm^{-1} en el espectro de IR Kbr y un pico endotérmico cercano a 137.5°C y 149.8°C en el análisis termogravimetrico/ termodiferencial, con un promedio de calentamiento de 5°C/min .
37. Un proceso para preparar cristales C de aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 33, que se caracteriza por calentar los cristales de aripiprazol anhidroso convencional, los cristales B de aripiprazol anhidroso, los cristales C de aripiprazol anhidroso, los cristales D de aripiprazol anhidroso, los cristales E de aripiprazol anhidroso, ó los cristales F de aripiprazol anhidroso, los cuales pueden ser usados en forma individual ó en combinación de al menos dos tipos de ellos.
38. Un proceso para la preparación de cristales D de aripiprazol anhidroso según la reivindicación No 34, que se caracteriza por la recristalización de los cristales de aripiprazol anhidroso convencional, los cristales B de aripiprazol anhidroso, los cristales C de aripiprazol anhidroso, los cristales D de aripiprazol anhidroso, los cristales E de aripiprazol anhidroso, ó los cristales F de aripiprazol anhidroso, los cuales pueden ser usados en forma individual ó en combinación de al menos dos tipos de ellos a partir del tolueno.
39. Un proceso para la preparación de cristales E de aripiprazol anhidroso según la reivindicación No 35, que se caracteriza por calentar y disolver los cristales de aripiprazol anhidroso convencional, los cristales B de aripiprazol anhidroso, los cristales C de aripiprazol anhidroso, los cristales D de aripiprazol anhidroso, los cristales E de aripiprazol anhidroso, ó los cristales F de aripiprazol anhidroso, los cuales pueden ser usados en forma individual ó en combinación de al menos dos tipos de ellos.
40. Un proceso para la preparación de cristales F de aripiprazol anhidroso según la reivindicación No 36, que se caracteriza por calentar una suspensión de cristales de aripiprazol anhidroso convencional, los cristales B de aripiprazol anhidroso, los

cristales C de aripiprazol anhidroso, los cristales D de aripiprazol anhidroso, los cristales E de aripiprazol anhidroso, ó los cristales F de aripiprazol anhidroso, los cuales pueden ser usados en forma individual ó en combinación de al menos dos tipos de ellos.

41. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un cristal de Aripiprazol anhidroso, que se selecciona a partir del grupo conformado por los cristales E de aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 33, cristales D de aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 34, cristales E de aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 35, cristales F de aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 36, conjuntamente con los portadores farmacéuticamente aceptables.
42. Un proceso para la preparación de gránulos, que se caracterizan por granular en forma humedecida los cristales G de aripiprazol anhidroso, según se define en la reivindicación 33, secando los gránulos obtenidos a una temperatura de 70 a 100° C y dimensionándolos, luego secando los granos dimensionados entre 70° y 100° C nuevamente.
43. Un proceso para la preparación de gránulos, que se caracterizan por granular en forma humedecida los cristales D de aripiprazol anhidroso, según se define en la reivindicación 34, secando los gránulos obtenidos a una temperatura entre 70 a 100° C y dimensionándolos, luego secando los gránulos dimensionados entre 70° y 100° C nuevamente.
44. Un proceso para la preparación de gránulos, que se caracteriza por granular en forma humedecida los cristales E de aripiprazol anhidroso, según se define en la reivindicación 35, secando los gránulos obtenidos a una temperatura de 70 a 100° C y dimensionándolos, luego secando los gránulos dimensionados nuevamente entre 70° y 100° C.
45. Un proceso para la preparación de gránulos, que se caracteriza por granular en forma humedecida los cristales F de aripiprazol anhidroso, según se define en la reivindicación 36, secando los gránulos obtenidos a una temperatura entre 70 y 100° C y dimensionándolos, luego secando los gránulos dimensionados nuevamente a una temperatura entre 70° y 100°C.
46. Un proceso para la preparación de un farmacéutico oral sólido, que se caracteriza por secar una preparación sólida farmacéutica oral, que comprende los cristales C de aripiprazol anhidroso, según se definen en la reivindicación 33, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura entre 70° y 100° C.

47. Un proceso para la preparación de un farmacéutico oral sólido, que se caracteriza por secar una preparación farmacéutica oral sólida, que comprende los cristales D de aripiprazol anhidroso, según se definen en la reivindicación 34, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura entre 70° y 100° C.
48. Un proceso para la preparación de un farmacéutico oral sólido, que se caracteriza por secar una preparación farmacéutica oral sólida, que comprende los cristales E de aripiprazol anhidroso, según se definen en la reivindicación 35, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura entre 70° y 100° C.
49. Un proceso para la preparación de un farmacéutico oral sólido, que se caracteriza por el secado de una preparación farmacéutica oral sólida, que comprende los cristales F de aripiprazol anhidroso, que se definen en la reivindicación 36, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura entre 70° y 100° C.
50. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido de gránulos, que comprende Aripiprazol, que se caracteriza por la granulación humedecida de cristales de Aripiprazol anhidroso convencional, secando los gránulos obtenidos, a una temperatura entre 70° y 100°C y dimensionándolos, luego secar nuevamente los gránulos dimensionados a una temperatura entre 70° y 100°C.
51. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido, que comprende Aripiprazol, que se caracteriza por el secado la preparación farmacéutica oral sólida, que comprende cristales de Aripiprazol anhidroso convencional, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura entre 70° y 100°C.
52. Una preparación farmacéutica oral sólida, que comprende una sustancia - medicamentosa de aripiprazol y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables donde dicha preparación tiene por lo menos un promedio de disolución que se selecciona a partir del grupo conformado por 60% o más a un PH de 4.5 después de 30 minutos, 70% o más a un PH de 4.5 después de 60 minutos, y 55% o más a un PH de 5.0 después de 60 minutos, y el Aripiprazol presente en 1-70% en peso en base a la composición.
53. La preparación farmacéutica oral sólida, elaborada mediante el proceso descrito en la reivindicación 50, en donde dicha preparación oral, sólida farmacéutica, tiene por lo menos un promedio de disolución que se selecciona a partir del grupo conformado por el 60% o más a un PH de 4.5 después de 30 minutos, 70% o más a un PH de 4.5 después de 60 minutos, y 55% o más a un PH de 5.0 después de 60 minutos, y Aripiprazol presente en 1-70% en peso en base a la composición.

54. La preparación farmacéutica oral sólida, elaborada mediante el proceso descrito en la reivindicación 51, en donde dicha preparación farmacéutica oral, sólida, tiene por lo menos una tasa de disolución que se selecciona a partir del grupo conformado por el 60% o más a un PH de 4.5 después de 30 minutos, 70% o más a un PH de 4.5 después de 60 minutos, y 55% o más a un PH de 5.0 después de 60 minutos, y el Aripiprazol presente en 1-70% en peso en base a la composición.
55. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido de gránulos que comprende Aripiprazol, que se caracteriza por la granulación humedecida convencional de cristales de hidrato de Aripiprazol, secando los gránulos obtenidos, a una temperatura entre 70° y 100°C y dimensionándolos, y luego secar los gránulos dimensionados nuevamente a una temperatura entre 70° y 100°C.
56. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido, que comprende Aripiprazol, que se caracteriza por el secado de una preparación farmacéutica oral sólida que comprende cristales de Hidrato de Aripiprazol convencionales, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura entre 70° y 100° C.
57. La preparación farmacéutica oral sólida que se elabora mediante el proceso descrito en la reivindicación 55, donde tal preparación farmacéutica oral sólida tiene por lo menos una tasa de disolución que se selecciona a partir del grupo conformado por el 60% ó más a un PH de 4.5 después de 30 minutos, 70% ó más a un PH de 4.5 después 60 minutos, y 55% o más a un PH de 5.0 después de 60 minutos, y el Aripiprazol presente en 1-70% en peso en base a la composición.
58. La preparación farmacéutica oral sólida que se elabora mediante el proceso descrito en la reivindicación 56, donde tal preparación farmacéutica oral sólida tiene por lo menos una tasa de disolución que se selecciona a partir del grupo conformado por el 60% ó más a un PH de 4.5 después de 30 minutos, 70% ó más a un PH de 4.5 después 60 minutos, y 55% o más a un PH de 5.0 después de 60 minutos, y el Aripiprazol presente en 1-70% en peso en base a la composición.
-

8241

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-003095- -00019-0000

Fecha: 2009-11-12 14:58:04 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 11

NIY : 800176

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 83,299

FECHA : NOVIEMBRE 6 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FERNANDO NANNETTI	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	45095061	05/11/2009	161,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	111,000.00
		TOTAL :	\$ 111,000.00

ON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 03-003095- -00019-0000 Fecha: 2009-11-12 14:58:04 Dep. 2020 NUECREACIONE Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 11	edicación
---	---	------------------

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1 SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una Solicitud		
2 SOLICITANTE	Nombre: OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD Dirección: 2-9, Kanda-Tsukasacho, 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 101-8535, Japón. Nacionalidad o Domicilio: TOKIO, JAPÓN Lugar de Constitución: JAPÓN Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____	IDENTIFICACIÓN ☐ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cúal _____ Número _____
	Nombre: GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA Dirección: Calle 17 No. 8-49, Torre A, Oficina 408, Bogotá, Colombia Teléfono : 2 432835 Fax: 2 848489 E-mail: hermandonannetti@gmail.com	IDENTIFICACIÓN ☒ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cúal _____ Número 19.397.479 TP 38.422 C.S.J.
4 Número de expediente 03 003095		
5 Descripción de la corrección o modificación solicitada: Modifico las reivindicaciones presentadas el 12 de Mayo de 2008 como sigue: (ver siguientes folios) _____ _____ _____ _____		
6 Comprobante de pago No. 09-83,299 Fecha Noviembre 06, 2009		
7 Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa. ☐ Poder, si fuere el caso. ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante sea persona jurídica.		
8 NOMBRE GERMAN CUBILLOS MENDOZA FIRMA C.C. 19.397.479 TP 38.422 C.S.J.		

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

874

n
es
—

Remington 2

FARMACIA

17ª edición

EDITORIAL MEDICA
panamericana

JUNÍN 831 - BUENOS AIRES
BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - SANTIAGO DE CHILE - SÃO PAULO

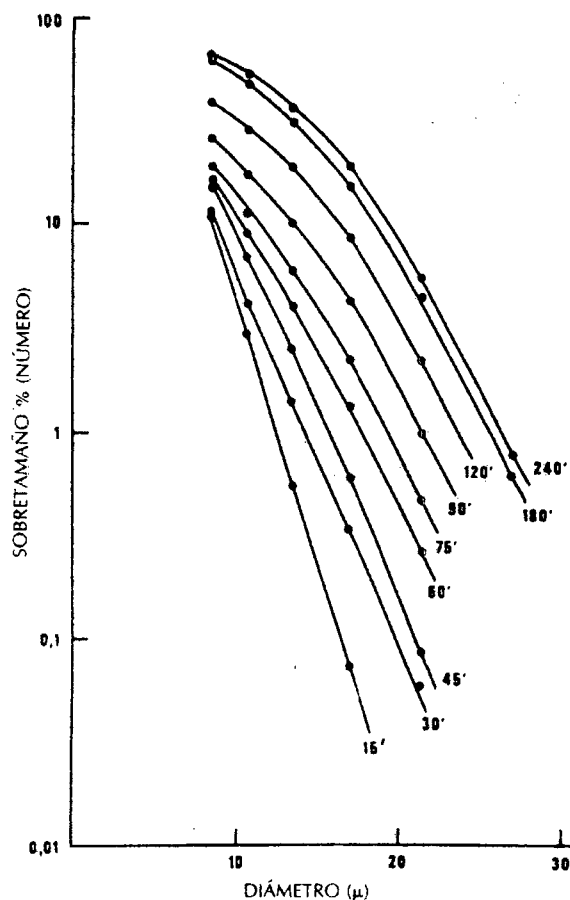


Fig. 76-3. Cambio del tamaño de las partículas en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga experimental.

(Véase cap. 37 sobre *Absorción, acción y destino de las drogas*).

Conociendo el efecto de partición y la constante de disociación se puede estimar el sitio de absorción de una nueva entidad química. Presumiendo que en el estómago el pH es 1 a 3 y en el intestino delgado 5 a 8, en la mayoría de los casos las drogas ácidas (pK_a 3) se absorberán más pronto en el estómago y las más básicas (pK_a 8) lo harán más pronto en el tracto intestinal, pero existen excepciones porque algunas drogas tienen bajos coeficientes de partición y/o se ionizan mucho en toda la gama de pH fisiológicos, aunque siempre despliegan una buena biodisponibilidad a pesar de esto.

Polimorfismo

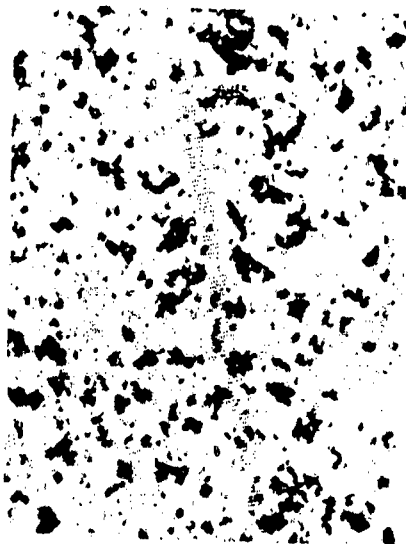
El polimorfo es una fase cristalina sólida de un compuesto dado que se debe a que pueden ocurrir por lo menos dos ordenamientos distintos de las moléculas del compuesto en el estado sólido. La molécula misma

puede ser de distinta forma en los polimorfos pero esto no es necesario y, en efecto, ciertos cambios de forma entrañan la formación de moléculas distintas y, por ende, no constituyen polimorfismo. A los isómeros geométricos o tautómeros, aunque sean interconvertibles y lo hagan en forma reversible, no se los puede denominar polimorfos, si bien pueden comportarse de manera confusamente similar.

Un criterio seguro para clasificar como polimórfico a un sistema es el siguiente: dos polimorfos serán de estructura cristalina distinta pero idénticos en el estado líquido o de vapor. Los isómeros dinámicos funden a temperaturas distintas, lo mismo que los polimorfos, pero los productos fundidos son de composición distinta. Con el tiempo cada uno de estos productos fundidos se convierte en una mezcla equilibrada de los dos isómeros y sus composiciones son termodependientes. Es indudable que algunos casos publicados de polimorfismo son isomerismos dinámicos porque los dos se comportan de manera muy similar.

Polimorfismo es la capacidad de cualquier elemen-

un-
en-
en-



FORMA I
SUSPENSIÓN INICIAL



FORMA I
SUSPENSIÓN A LAS 6 HORAS

Fig. 76-4. Microfotografías del cambio de tamaño de los cristales en una suspensión de la forma I de una droga experimental.

to o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino, como sucede con el carbono, que en el diamante cristaliza en el sistema cúbico y en el grafito en el sistema hexagonal. En general, los distintos polimorfos de un compuesto dado tienen una estructura y propiedades tan distintas como los cristales de dos compuestos diferentes. Así, la solubilidad, punto de fusión, densidad, dureza, forma de los cristales, propiedades ópticas y eléctricas, presión de vapor, estabilidad, etc., varían según la forma polimórfica. En general, se tendría que poder obtener cristales de formas distintas de una droga y modificar así las propiedades de desempeño de ese compuesto. Para hacer esto hay que conocer el comportamiento de los polimorfos. Se han publicado muchas reseñas sobre el tema del polimorfismo. Además en la bibliografía aparecen muchas indicaciones de la importancia del polimorfismo en productos farmacéuticos. Los trabajos de Kuhnert-Brandstatter y col., con esteroides, barbitúricos y antihistamínicos representarían el estudio más intensivo que se ha hecho sobre polimorfismo y drogas. En Inglaterra, Mesley y col., valiéndose de la espectroscopia infrarroja, describieron el polimorfismo de esteroides, barbitúricos y sulfonamidas. Los estudios de preformulación suelen incluir rigurosos trabajos para determinar la presencia de polimorfos en drogas nuevas a las cuales se prepara para hacer investigaciones preliminares en animales de experimenta-

ción. Entre los parámetros que se investigan como rutina figuran la cantidad de polimorfos que existen, el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, la presencia de un estado vídrioso, la estabilización de formas metaestables, las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, solubilidades, método de preparación de cada forma, efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación.

El cometido inicial del preformulador es determinar si la droga que está evaluando existe en más de una forma cristalina. Por lo general para producir la cristalización de una forma metaestable se siguen los siguientes procedimientos:

a) Fúndase por completo una pequeña cantidad del compuesto en un portaobjeto y obsérvese la solidificación entre polares cruzados. Si luego de la congelación espontánea se produce una transformación espontánea o si se puede inducir ésta mediante sembrado o raspado, es probable que existan por lo menos dos formas polimórficas del compuesto. Es esencial prevenir la nucleación de la forma estable induciendo un superenfriamiento. El superenfriamiento puede inducirse con una muestra pequeña, manteniendo el trozo fundido unos 30 segundos unos 10° por encima del punto de fusión, dejando cuidadosamente el compuesto de lado sin sacudidas físicas antes de observarlo y mediante enfriamiento rápido del compuesto.

b) Calientese una muestra del compuesto sobre una placa

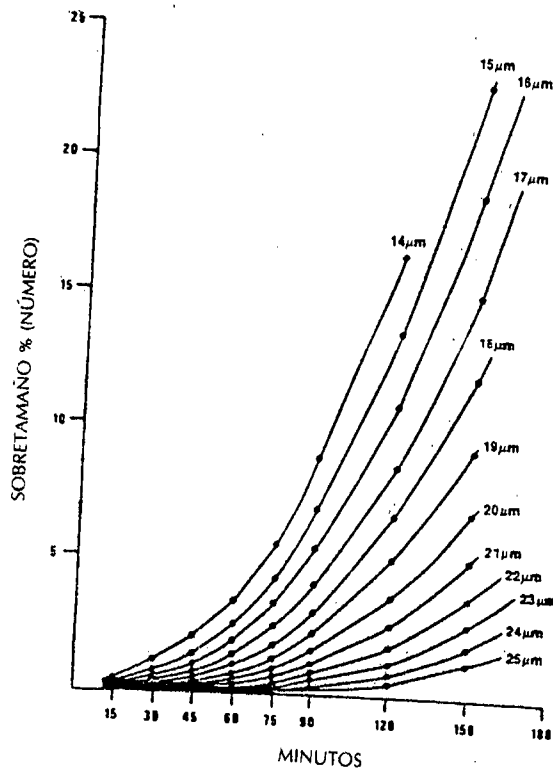


Fig. 76-5. Cambio en el recuento acumulativo en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga experimental.

caliente y obsérvese si ocurre una transformación sólido-sólido durante el calentamiento.

c) Sublímbese una pequeña cantidad del compuesto y procúrese inducir una transformación entre el sublimado y la muestra original mezclando ambos en una gota de solución saturada de uno de ellos. Si los dos son polimorfos, el más estable será más insoluble y habrá de crecer a expensas de la

forma metaestable más soluble. Este proceso proseguirá hasta que la forma metaestable se haya transformado por completo en la forma estable. Si las muestras no son polimorfos, una puede disolverse pero la otra no crecerá. Si ambas son formas idénticas, no pasa nada.

d) Manténgase un exceso del compuesto en una pequeña cantidad de disolvente mantenido cerca del punto de fisión

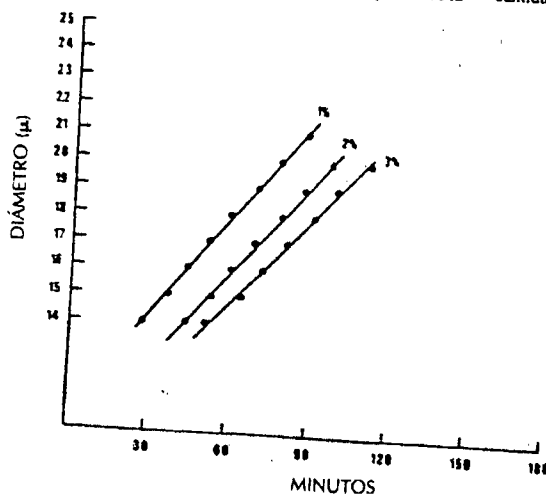


Fig. 76-6. Velocidad del crecimiento de la forma I de una droga experimental en suspensión acuosa.

del compuesto. Aíslese el sólido suspendido. Tómese la precaución de mantener la temperatura mientras se realiza este paso. Ensáyese el material aislado con una muestra original utilizando el procedimiento que se delinea en c).

e) Recrístalícese el compuesto a partir de la solución mediante enfriamiento rápido y obsérvese una porción del material precipitado suspendido en una gota del líquido madre. Luego se puede sembrar la gota con el compuesto original para verificar la transformación de fase de la solución. Si el precipitado es un polimorfo distinto, tiene que tener lugar una transformación de fase en la solución.

Una vez que se ha establecido que ocurre polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en formas posológicas.

Habiéndose comprobado que un compuesto existe en más de una forma cristalina, existen varias técnicas para identificar sus distintas fases polimórficas. Cada una de estas técnicas podría servir para identificar la fase, pero adoptando una combinación de métodos se puede aislar e identificar cada modificación cristalina. A los efectos de confirmar la presencia de más de una

forma cristalina de un compuesto, conviene identificar las modificaciones con más de un método porque a veces si se usa un solo método para confirmar los polimorfismos pueden ocurrir equívocos.

Microscopía: Para identificar polimorfos se usa la cristalografía óptica. En su reseña sobre cristalografía, Biles comenta esta aplicación. Los cristales existen en formas isotrópicas y anisotrópicas. En presencia de cristales isotrópicos la velocidad de la luz es la misma en todas direcciones, en tanto que los cristales anisotrópicos tienen dos o tres velocidades luminosas o índices de refracción. Este método requiere los servicios de un cristalógrafo avezado.

Métodos de etapa caliente. El microscopio polarizante dotado de una platina caliente o fría es muy útil para investigar polimorfos. El microscopista experimentado sabe en seguida si existen polimorfos, el grado de estabilidad de las formas metaestables, las temperaturas de transición y los puntos de fusión, los índices de transición en diversas condiciones térmicas y físicas y si se debe aprovechar el polimorfismo como recurso para mejorar una forma posológica. Kodlers y MCrone hacen un comentario detallado de estos métodos.

Difracción de rayos X en polvos. Los materiales cristali-

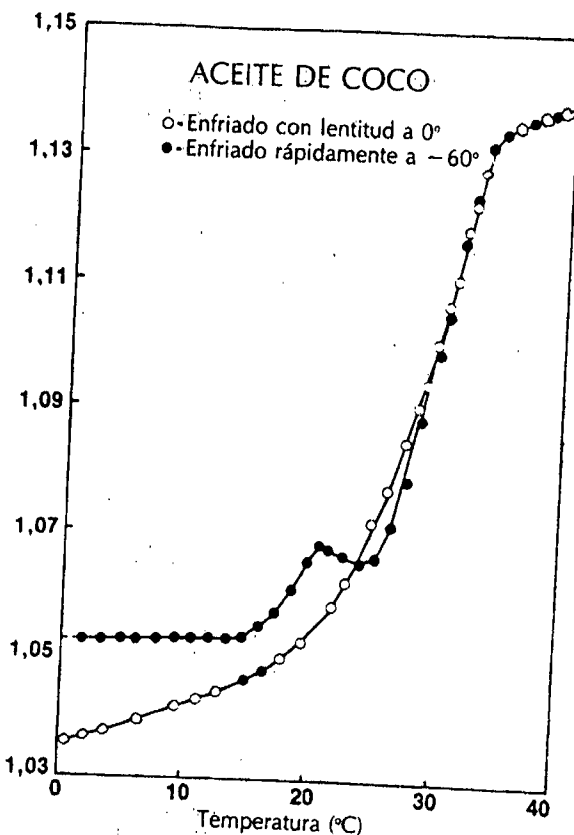


Fig. 76-7. Curvas dilatométricas, aceite de coco (teobroma) enfriado con lentitud y con rapidez.

nos pulverizados producen imágenes de difracción de rayos X características que consisten en picos en determinadas posiciones y de intensidades variables. Cada trazado del retículo cristalino es característica de un determinado polimorfo. Este método tiene la ventaja, sobre otras técnicas de identificación, en que se examina la muestra tal como se presenta. Hay que poner cierto cuidado para reducir y mantener el control del tamaño de las partículas. Se requiere una muestra muy pequeña y el método no es destructivo. Varios investigadores han hecho difracción de rayos X para identificar polimorfos en productos farmacéuticos.

Espectroscopia infrarroja. Este procedimiento es útil para identificar polimorfos. Deben usarse muestras sólidas porque los polimorfos de un compuesto tienen espectros idénticos cuando están en solución. La técnica se puede emplear para hacer identificaciones cualitativas y cuantitativas.

Métodos térmicos. La calorimetría de rastreo diferencial y el análisis térmico diferencial se han usado extensamente para identificar polimorfos. En ambos métodos la pérdida o ganancia calórica debida a los cambios físicos o químicos que ocurren en una muestra, se registra en función de la temperatura al calentar la sustancia a un ritmo uniforme. Las transiciones de fase producen cambios entálpicos endotérmicos y exotérmicos. Por ejemplo, la fusión, sublimación, transición sólido-sólido y la pérdida de agua suelen producir efectos endotérmicos, en tanto que la cristalización produce efectos exotérmicos. El análisis térmico permite calcular los parámetros termodinámicos para los sistemas que se evalúan. Guillory obtuvo el calor de fusión del sulfatiazol y de la metilprednisolona. Ravin y col. utilizaron la calorimetría de rastreo diferencial para seguir el índice de conversión de los polimorfos del sulfatiazol.

Dilatometría. La dilatometría mide el cambio de volumen causado por efectos térmicos o químicos. Ravin e Higuchi⁴ emplearon dilatometría para seguir el comportamiento de fusión del aceite de cacao midiendo el volumen específico de este aceite enfriado rápidamente y con lentitud en función del aumento de la temperatura. La presencia de una forma metaestable se manifestó por una contracción en la gama térmica de 20 a 24° (fig. 76-7). La dilatometría es de gran exactitud, pero es muy tediosa e insume mucho tiempo. No se la usa mucho.

Para estudiar el polimorfismo se usa a veces la resonancia magnética polar, la resonancia magnética nuclear y la microscopia electrónica.

Los polimorfos pueden clasificarse en dos tipos: 1) enantiotrópicos, en que una forma polimórfica puede convertirse de manera reversible en la otra modificando la temperatura o la presión, como el azufre, y 2) monotrópica, en que una forma polimórfica es inestable a todas las temperaturas y presiones, como los estearatos de glicerilo. A una temperatura y presión dadas sólo una forma polimórfica es termodinámicamente estable, pero pueden existir otras formas metaestables en las mismas condiciones. Estas formas metaestables habrán de pasar a las formas de retículo estable con el correr del tiempo. La primera indicación de la importancia de una transformación polimórfica en un sistema farmacéutico se notó con la novobiocina. La droga amorfa se absorbía bien, pero al formularla en suspensión ocurría una reversión de la forma metaestable a otra cristalina más estable, de modo que se absorbía mal.

Habiéndose determinado que una droga existe en más de una forma cristalina, se deben establecer las condiciones en que se puede producir cada una de ellas. De este modo se pueden mantener las condiciones de cristalización apropiadas de lote en lote para asegurar una materia prima uniforme y aceptable. El disolvente de la recristalización, la velocidad de cristalización y otros factores pueden hacer que predomine una forma de cristal. En esta investigación preliminar, para establecer estas condiciones hay que monitorear las formas preparadas. Por ejemplo, durante los trabajos preliminares con un derivado del indol se hizo calorimetría de rastreo diferencial, análisis con rayos X y análisis infrarrojo para establecer la presencia de polimorfos y que se los podría preparar satisfactoriamente. En las figuras 76-8 a 76-10 aparecen los datos respectivos para llegar a esta conclusión. Cuando se demuestra que hay polimorfos se deben preparar experimentos para determinar si las propiedades difieren o no lo suficiente como para alterar su comportamiento farmacéutico o biológico.

Al principio se pueden hacer pruebas de disolución para detectar diferencias en las solubilidades de equilibrio aparentes, siempre que se utilice un sistema de

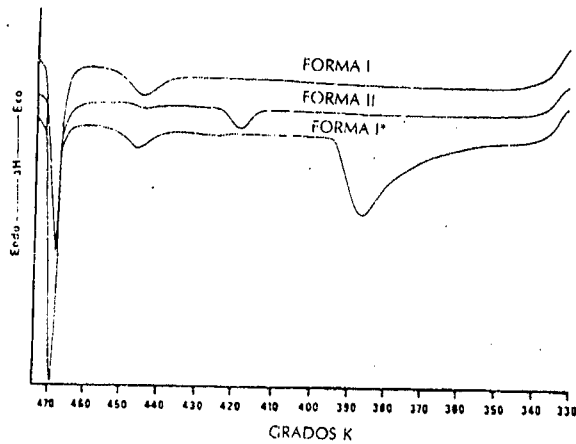
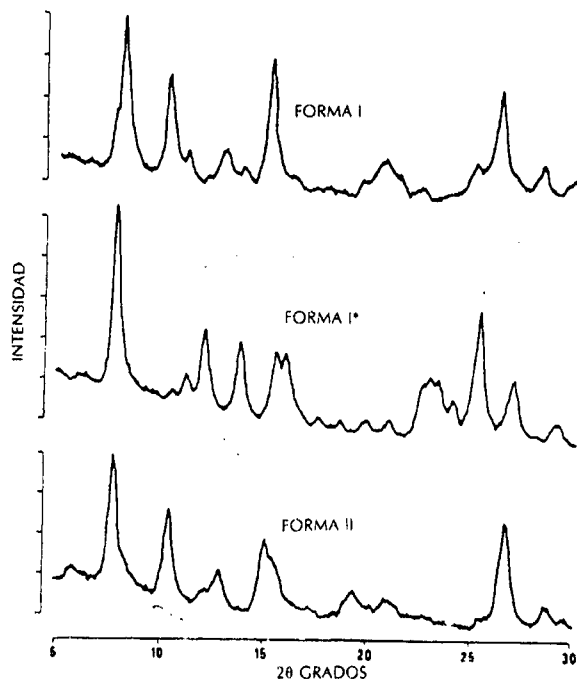


Fig. 76-8. Termogramas para las formas I, I* y II de SK&F 30097.

Fig. 76-9. Difractogramas de rayos X de las formas I, I* y II de SK&F 30097.



disolventes discriminativo. La figura 76-11 ilustra los datos de disolución para dos polimorfos de un derivado del indol que tenían una disolución similar en el medio empleado, pero al emplearse un medio de disolución más discriminativo aparecieron diferencias en sus características de disolución. Esto se representa en la figura 76-12. De acuerdo con los datos presentados para el derivado del indol se llegó a la conclusión de

que no habría ninguna diferencia apreciable en la disponibilidad de las dos formas si se las administrase por vía oral como forma posológica sólida. Esto se confirmó después en animales de experimentación.

La ecuación de Nernst relaciona el índice de aumento de la concentración con la solubilidad de un sólido que se está disolviendo y se la suele escribir así:

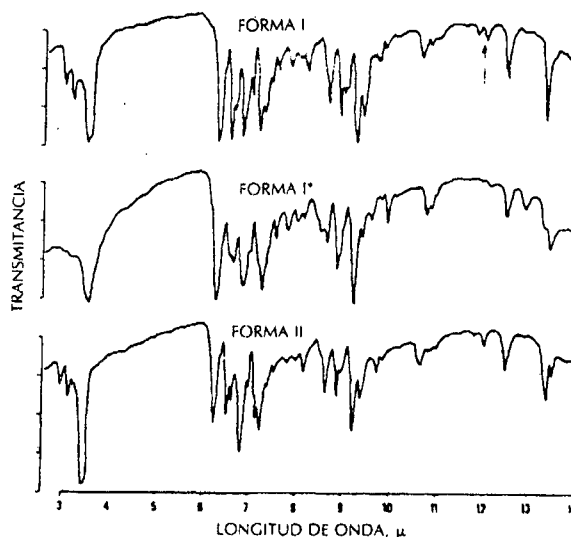


Fig. 76-10. Espectros infrarrojos de las formas I, I* y II de SK & F 30097.

$$\frac{dc}{dt} = \frac{AD}{Vh} (C_s - C_t)$$

donde A es el área de interfase del sólido en vías de disolución, D el coeficiente de difusión del soluto en el disolvente, V el volumen del disolvente, h el espesor de la capa de difusión y C_s y C_t , las concentraciones del soluto a saturación y en el momento t , respectivamente. La ecuación se reduce a:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{AD}{Vh} C_s$$

para las condiciones experimentales donde $C_s > C_t$. Siendo D una propiedad de la molécula de soluto y del disolvente, no depende de la forma en estado sólido. Se pueden seleccionar las condiciones experimentales de modo que A , V y h se mantengan constantes para medir las velocidades de disolución de distintas formas polimórficas. Entonces la velocidad de disolución es directamente proporcional a C_s y la solubilidad de saturación y las diferencias en las solubilidades se pueden relacionar con sus energías libres.

Se ha determinado la solubilidad y el comportamiento de disolución de varios polimorfos del palmitato de cloranfenicol. En las figuras 76-13 y 76-14 se ilustran los datos obtenidos a varias temperaturas. Del comportamiento de disolución se desprende que los

Cuadro 76-1. Valores termodinámicos calculados para los polimorfos A, B, C del palmitato de cloranfenicol

Poli-morfo	Temp. de transición (°C) a la forma A	Calor de disolución kcal/mol	ΔG_f , cal/mol*	$\Delta S_{f(A)}$, e.s.u.	$\Delta S_{f(B)}$, e.s.u.
A	—	21.8	—	—	—
B	88	15.4	-774	-18	-17
C	50	17.2	-465	-13	-14

* Calculado para la conversión al polimorfo A.

valores máximos obtenidos fueron buenas aproximaciones de la solubilidad de las diversas formas. En consecuencia, obteniendo datos a varias temperaturas se podrían calcular las cantidades termodinámicas afectadas en la transición de la forma metaestable a la estable. En la figura 76-15 se han diagramado los datos de solubilidad en función de la temperatura en un trazado típico de van't Hoff. La relación rectilínea permite calcular los valores de solución para las diversas formas y también aproximar, mediante extrapolación, las temperaturas de transición para las diversas formas. Estos valores se consignan en el cuadro 76-1¹.

A temperatura y presión constantes se pueden calcular las diferencias de energía libre entre los polimorfos por:

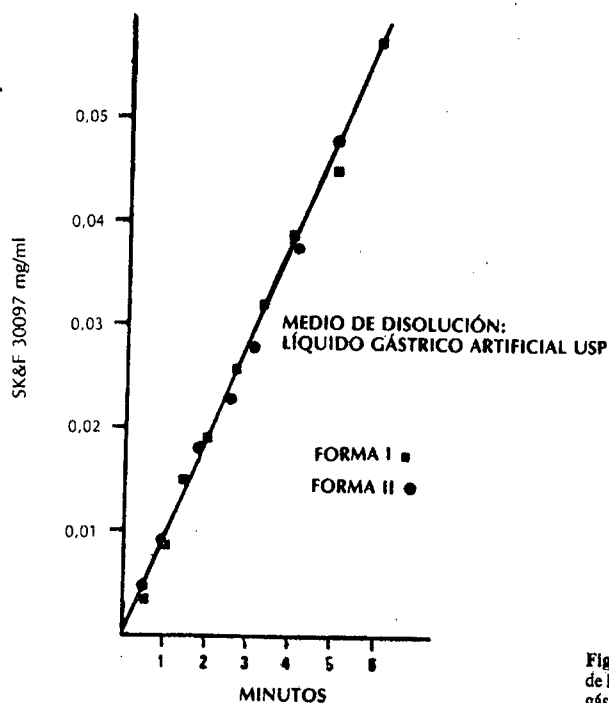


Fig. 76-11. Comportamiento de disolución de las formas I y II de SK&F 30097 en líquido gástrico artificial.

Fig. 76-12. Comportamiento de disolución de las formas I y II de SK&F 30097 en solución de etanol al 50%.

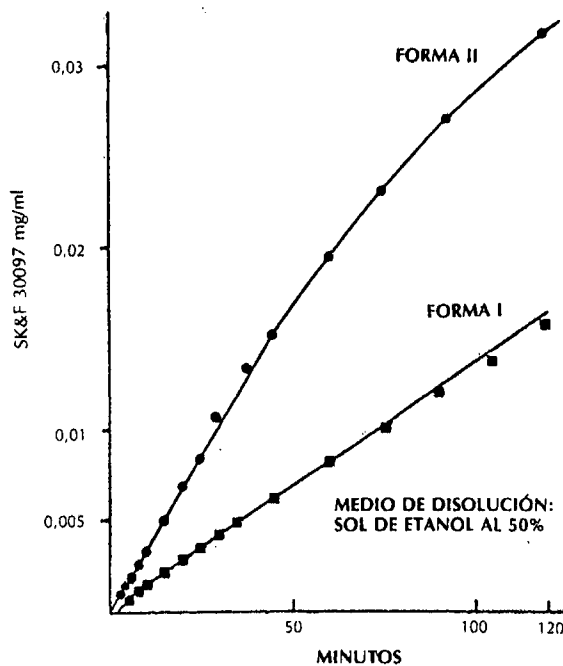


Fig. 76-13. Curvas de disolución del polimorfo C de palmitato de cloranfenicol en alcohol *t*-butílico al 35% y agua a 30, 20, 15 y 6°. Clave: 30°, ○—○; 20°, ■—■; 15°, △—△; 6°, ●—●.

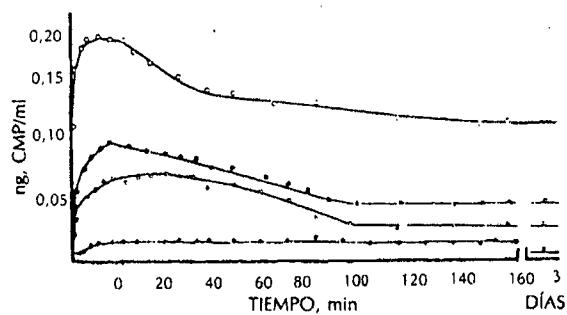
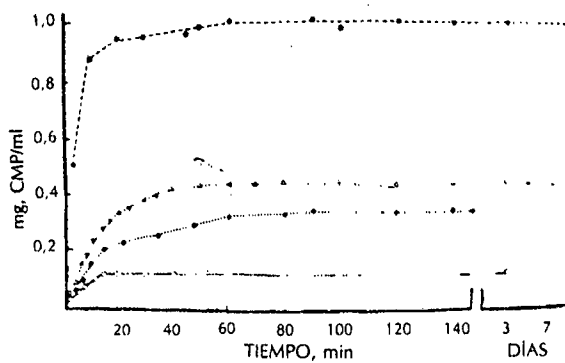


Fig. 76-14. Curvas de disolución de los polimorfos A y B de palmitato de cloranfenicol en alcohol *t*-butílico al 35% y agua 30 y 38°. Clave: Polimorfo A, 30°, ○—○; polimorfo B, 30°, △—△; polimorfo A, 38°, ◆—◆; polimorfo B, 38°, ●—●.



$$\Delta G_t = RT \ln \frac{C_s \text{ Polimorfo A}}{C_s \text{ Polimorfo B}}$$

Esta ecuación relaciona a la solubilidad C_s de las formas polimórficas a una temperatura dada T , con las diferencias de energía libre ΔG_t . El cuadro 76-1 también contiene las diferencias de energía libre calculadas para los polimorfos. También se pueden determinar los cambios de entalpía para las diversas transiciones restando el calor de solución obtenido para la forma estable del correspondiente a la forma metaestable. Además, a cualquier temperatura en particular T , la entropía para la transición de polimorfos se puede evaluar con la siguiente relación:

$$\Delta S_t = \frac{\Delta H_{B \rightarrow A} - \Delta G_t}{T}$$

En el cuadro 76-1 también se incluyen los valores calculados para las transiciones. A la temperatura de transición el ΔG_t es igual a cero y la entropía se puede calcular despreciando el término de la energía libre en la ecuación precedente.

Las relaciones termodinámicas que acabamos de comentar se basan en la presunción de que se cumple la Ley de Henry. El conocimiento de estas relaciones termodinámicas permite que el preformulador elija de manera más racional la forma polimórfica más energética de la droga que se investiga para estudios farmacológicos adicionales y también tenga una estimación preliminar de su probable estabilidad.

Cuando un grupo de preformulación investiga de manera inadecuada las formas polimórficas de las drogas pueden surgir problemas durante la etapa de desarrollo. El crecimiento de cristales en las suspensiones, con la consiguiente falta de uniformidad, mal aspecto, mala biodisponibilidad, transformaciones que ocurren durante la molienda o granulaciones que alteran las características físicas y biológicas, respuesta farmacológica inadecuada y mala estabilidad química, son problemas típicos que se ponen de manifiesto después.

Solubilidad

Al trabajar con drogas nuevas es de extraordinaria importancia conocer algo acerca de sus características

de solubilidad, en especial en sistemas acuosos, porque deben poseer alguna solubilidad limitada en medios acuosos para suscitar una respuesta terapéutica. Si una droga tiene una solubilidad acuosa menor de 1 mg/ml en la gama de pH fisiológico (1 a 7) puede plantearse un problema de biodisponibilidad y hay que emprender estudios de preformulación para mejorar el problema. La solubilidad de equilibrio de la droga se debe determinar en un disolvente o sistema disolvente que no surta ningún efecto tóxico en el animal de experimentación. Esto se hace colocando un exceso de droga en un frasco ampolla con el disolvente. Se agita el frasco a temperatura constante y se determina periódicamente la cantidad de droga analizando el líquido sobrenadante. No se alcanza el equilibrio hasta que por lo menos dos muestras sucesivas arrojan el mismo resultado. La experiencia con determinaciones de la solubilidad indicaría que se suele alcanzar el equilibrio agitando de un día para otro (unas 24 horas). Las determinaciones de solubilidad se pueden hacer a varias temperaturas porque los productos resultantes de la droga en última instancia estarán sujetos a amplias variaciones térmicas.

Si la solubilidad de la droga es menor que la concentración necesaria para la dosis recomendada, hay que tomar medidas para mejorar su solubilidad. El enfoque que se adopte suele depender de la índole química de la droga y del tipo de producto que se desea preparar con ella. Si la droga es ácida o básica, su solubilidad puede ser influida por el pH. Mediante la aplicación de la ley de acción de masas se puede prever con bastante exactitud la solubilidad de las drogas que son ácidos o bases débiles en función del pH empleando las siguientes ecuaciones para las drogas ácidas y básicas débiles.

Ácido débil	Base débil
$S_t = K_s \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right)$	$S_t = K_s \left(1 + \frac{[H^+]}{K_a} \right)$

Existen muchas drogas que no se disuelven aunque se ajuste el pH. Las drogas que son ácidos o bases muy débiles pueden requerir un pH que está fuera de los límites fisiológicos tolerables o causar problemas de estabilidad con los componentes de la fórmula. Por ejemplo, un indol experimental tiene una solubilidad de equilibrio de unos 50 mg/ml a pH 1,2 pero al aumentar el pH de este sistema a cerca de 2, la solubi-

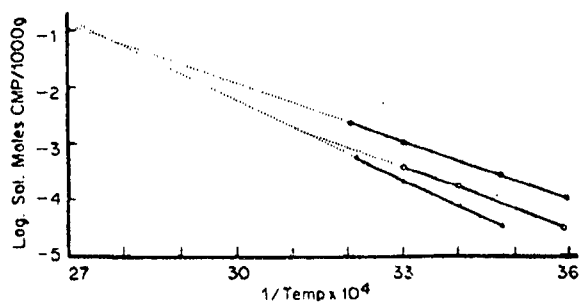


Fig. 76-15. Diagrama tipo van't Hoff para los polimorfos A, B y C de palmitato de cloranfenicol. Clave: Polimorfos A → B y C ○—○.

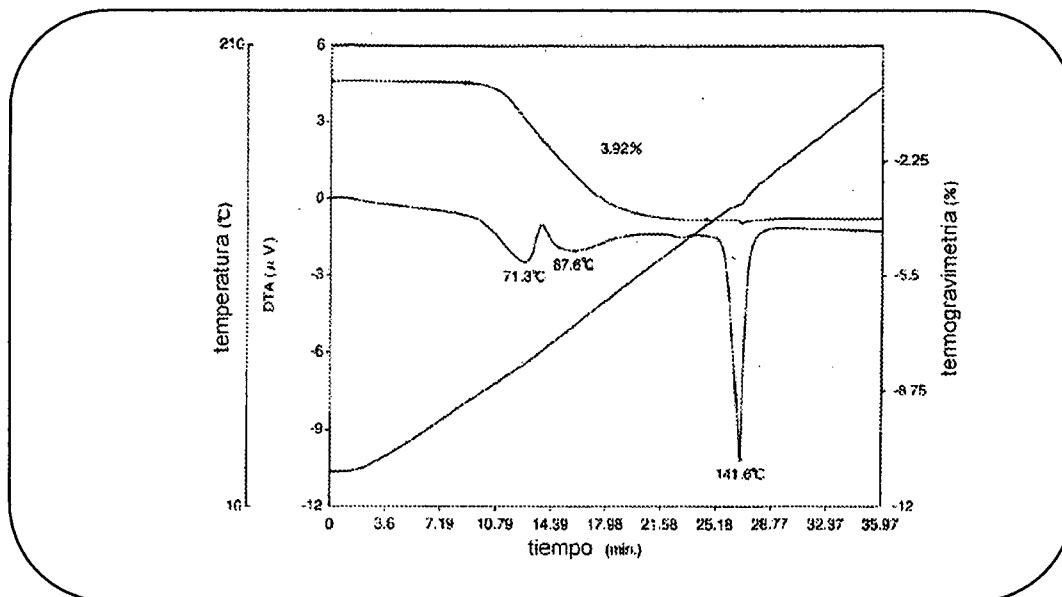
ANEXO 3

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		Espacio reservado para el adhesivo de radicación	
FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES			
SOLICITUD DE:			
☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión			
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo Utilidad ☐ Registro de Diseño Industrial ☐ Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados			
2 SOLICITANTE	Nombre: OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. Dirección: Chiyoda-ku, Tokio 101-8535, Japón. Nacionalidad o Domicilio: TOKIO, JAPÓN Lugar de Constitución: JAPÓN Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____		IDENTIFICACIÓN ☐ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA Dirección: Calle 17 No. 8-49, Torre A, Oficina 408, Bogotá, Colombia Teléfono: 2 432835 Fax: 2 848489 E-mail: hernandonannetti@gmail.com		IDENTIFICACIÓN ☒ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cual _____ Número 19.397.479 TP 38.422 C.S.J.
4 CONVERSIÓN	5 DIVISIÓN	6 FUSIÓN	
Expediente No.: _____ De: _____ A: _____	Expediente No.: 03 003095 No. de divisionales: (1) Una	Expediente No.: _____ Expediente No.: _____	
7 Comprobante de pago No. _____ Fecha _____			
Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa.			
8 ☐ Poderes, si fuere el caso. ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas. ☒ Copia de la solicitud divisional.			
9 NOMBRE: GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA FIRMA:  C.C. 19,397,479 TP 38,422 C.S.J.			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página			

PETITORIO			
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		Espacio reservado para el adhesivo de radicación	
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTES PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL			
SOLICITUD DE:			
1		☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I		☐ Capítulo II	
2 SOLICITANTE	Nombre: OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. Dirección: 2-9, Kanda-Tsukasacho, 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 101-8535, Japón. Nacionalidad o Domicilio: TOKIO, JAPÓN Lugar de Constitución: JAPÓN Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____		IDENTIFICACIÓN ☐ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cúal _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: GERMAN CUBILLOS MENDOZA Dirección: Calle 17 No. 8 - 49 Torre A, Oficina 408 Bogotá, Colombia Teléfono: 2432835 Fax: 2848489 E-mail: hernandonannetti@gmail.com		IDENTIFICACIÓN ☒ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cúal _____ Número 19.397.479 TP 38.422 C.S.J.
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Los relacionados en el expediente 03 003095 Dirección: Las relacionadas en el expediente 03 003095 Nacionalidad o Domicilio: Los relacionados en el expediente 03 003095		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT /JP02/09858</u> Fecha <u>2002-09-25</u> Publicación internacional No. _____ Fecha _____			
6 Título (54) <u>SUSTANCIA MEDICINAL DE ARIPIPAZOL DE BAJA HIGROSCOPICIDAD Y PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE LA MISMA.</u>			
7 Clasificación internacional (51)			
8 Prioridad ☒ SI ☐ NO	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	JAPÓN	2001-09-25	2001-290645
	JAPÓN	2001-11-14	2001-348276
	CANADÁ	2002-03-27	2379005
9 Comprobante de pago No. <u>09 - 79,865</u> Fecha <u>2009-10-26</u>			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página			

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros **Reporte de Búsqueda Internacional y su traducción al castellano.**

1 FIGURA CARACTERISTICA:**12 Solicito la concesión de la patente**NOMBRE **GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA**

FIRMA

C.C. 19.397.479

TP 38.422 C.S.J.

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página