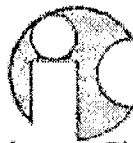


1  
1101



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-003095- -00024-0000

Fecha: 2010-09-23 12:26:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 9

**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, JAPON.**

Lugar de Constitución: **JAPON.**

Teléfono: \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

**IDENTIFICACION**

☐ C.C.

☐ NIT

☐ C.E.

☐ Otro

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE O  
APODERADO**

Nombre: **GERMAN 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

**Número de expediente**

**03 003095**

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada: Modifico las  
reivindicaciones presentadas el 12 de Noviembre de 2009 como sigue:  
(ver siguientes folios)

6

Comprobante de pago No. **10 -74,578**

Fecha **2010-09-08**

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 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

## REIVINDICACIONES

2  
1107

1. 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 rayos X en polvos que tiene picos característicos en  $2\theta=11.0^\circ$ ,  $16.6^\circ$ ,  $19.3^\circ$ ,  $20.3^\circ$ , y  $22.1^\circ$ .

Bandas de absorción infrarroja particulares en 2945, 2812, 1678, 1627, 1448, 1377, 1173, 960 y 779  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro IR (Kbr).

Un pico endotérmico, cercano a 141.5° C, dentro del análisis termo diferencial/termo gravimétrico (velocidad de calentamiento de 5° C/min)

y un pico endotérmico de 140.7° C en calorimetría de escaneo diferencial (velocidad de calentamiento de 5° C/min).

2. Los cristales B anhidrosos de aripiprazol, que tienen una baja higroscopicidad, según la reivindicación 1, 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%.

3. Un proceso para la preparación de los cristales B anhidrosos de aripiprazol, en donde tal proceso comprende el calentamiento del hidrato A de aripiprazol, donde el mencionado hidrato A tiene;

Un espectro de difracción de rayos X en polvos que tiene picos característicos en  $2\theta=12.6^\circ$ ,  $15.4^\circ$ ,  $17.3^\circ$ ,  $18.0^\circ$ ,  $18.6^\circ$ ,  $22.5^\circ$  y  $24.8^\circ$ ,

bandas de absorción infrarroja particulares en 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 y 784  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro IR (Kbr).

Una curva endotérmica que es igual al análisis termo diferencial/termo gravimétrico (velocidad de calentamiento 5° C/min.), y

la curva endotérmica es un pico pequeño de 71° C, y un pico endotérmico gradual de 60° C a 120° C.

4. Un proceso para la preparación de los cristales B anhidrosos de aripiprazol, según la reivindicación 3, en donde tal proceso comprende el calentamiento del hidrato A de aripiprazol a 90-125° C durante 3-50 horas.

5. Un proceso para la preparación de los cristales B anhidrosos de aripiprazol, según la reivindicación 3, en donde tal proceso comprende el calentamiento del hidrato A de aripiprazol a 100° C durante 18 horas.
6. Un proceso para la preparación de los cristales B anhidrosos de aripiprazol, según la reivindicación 3, en donde tal proceso comprende el calentamiento del hidrato A de aripiprazol a 100° C durante 24 horas.
7. Un proceso para la preparación de los cristales B anhidrosos de aripiprazol, según la reivindicación 3, en donde tal proceso comprende el calentamiento del hidrato A de aripiprazol a 120° C durante 3 horas.
8. Un proceso para la preparación de los cristales B anhidrosos de aripiprazol, según la reivindicación 3, 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.
9. Los cristales B anhidrosos de aripiprazol, según una de las reivindicaciones 1-2, preparados 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 rayos X en polvos que tiene picos característicos en  $2\theta=12.6^\circ$ ,  $15.4^\circ$ ,  $17.3^\circ$ ,  $18.0^\circ$ ,  $18.6^\circ$ ,  $22.5^\circ$  y  $24.8^\circ$ .

Bandas de absorción infrarroja particulares en 2945, 2812, 1678, 1627, 1448, 1377, 1173, 960 y 779  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro IR (KBr).

Un pico endotérmico, cercano a 141.5° C, dentro del análisis termo diferencial/termo gravimétrico (velocidad de calentamiento de 5° C/min)

y un pico endotérmico de 140.7° C en calorimetría de escaneo diferencial (velocidad de calentamiento de 5° C/min).

10. Las composiciones farmacéuticas que comprenden los cristales B anhidrosos de aripiprazol según una de las reivindicaciones 1-2, formuladas con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.
11. Las composiciones farmacéuticas que comprenden los cristales B anhidrosos de aripiprazol de acuerdo con la reivindicación 10, formuladas con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables para formar un comprimido oral sólido.
12. Las composiciones farmacéuticas que comprenden los cristales B anhidrosos de aripiprazol de acuerdo con la reivindicación 10, que se formulan con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables para formar un comprimido oral de disolución instantánea.
13. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido que comprende los cristales B anhidrosos de aripiprazol, según la

reivindicación 1, y uno ó varios portadores farmacéuticamente aceptables, donde dicho proceso de cristales B anhidrosos de aripiprazol comprende el calentamiento del Hidrato A de aripiprazol donde el mencionado hidrato A tiene;

Un espectro de difracción de rayos X en polvos que tiene picos característicos en  $2\theta=12.6^\circ$ ,  $15.4^\circ$ ,  $17.3^\circ$ ,  $18.0^\circ$ ,  $18.6^\circ$ ,  $22.5^\circ$  y  $24.8^\circ$ ,

bandas de absorción infrarroja particulares en 2951, 2822, 1692, 1577 1447, 1378, 1187, 963 y  $784\text{ cm}^{-1}$  en el espectro IR (Kbr).

Una curva endotérmica que es igual al análisis termo diferencial/termo gravimétrico (velocidad de calentamiento  $5^\circ\text{C/min.}$ ), y

la curva endotérmica es un pico pequeño de  $71^\circ\text{C}$ , y un pico endotérmico gradual de  $60^\circ\text{C}$  a  $120^\circ\text{C}$ .

14. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido según la reivindicación 13, en donde dicho proceso de cristales B anhidrosos de aripiprazol comprende el calentamiento del Hidrato A de aripiprazol donde el mencionado hidrato A tiene;

Un espectro de difracción de rayos X en polvos que tiene picos característicos en  $2\theta=12.6^\circ$ ,  $15.4^\circ$ ,  $17.3^\circ$ ,  $18.0^\circ$ ,  $18.6^\circ$ ,  $22.5^\circ$  y  $24.8^\circ$ ,

bandas de absorción infrarroja particulares en 2951, 2822, 1692, 1577 1447, 1378, 1187, 963 y  $784\text{ cm}^{-1}$  en el espectro IR (Kbr).

Una curva endotérmica que es igual al análisis termo diferencial/termo gravimétrico (velocidad de calentamiento  $5^\circ\text{C/min.}$ ), y

la curva endotérmica es un pico pequeño de  $71^\circ\text{C}$ , y un pico endotérmico gradual de  $60^\circ\text{C}$  a  $120^\circ\text{C}$ .

a  $90-125^\circ\text{C}$  durante 3-50 horas .

15. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido, que comprende cristales B anhidrosos de aripiprazol, que se define en la reivindicación 2, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, donde tal proceso de cristales B anhidrosos de aripiprazol comprende el calentamiento del hidrato A de aripiprazol donde el mencionado hidrato A tiene;

Un espectro de difracción de rayos X en polvos que tiene picos característicos en  $2\theta=12.6^\circ$ ,  $15.4^\circ$ ,  $17.3^\circ$ ,  $18.0^\circ$ ,  $18.6^\circ$ ,  $22.5^\circ$  y  $24.8^\circ$ ,

bandas de absorción infrarroja particulares en 2951, 2822, 1692, 1577 1447, 1378, 1187, 963 y  $784\text{ cm}^{-1}$  en el espectro IR (Kbr).

Una curva endotérmica que es igual al análisis termo-  
diferencial/termo gravimétrico (velocidad de calentamiento 5°  
C/min.), y

la curva endotérmica es un pico pequeño de 71° C, y un pico  
endotérmico gradual de 60° C a 120° C.

16. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido según la reivindicación 15, en donde dicho proceso comprende el calentamiento del Hidrato A de aripiprazol donde el mencionado hidrato A tiene;

Un espectro de difracción de rayos X en polvos que tiene picos característicos en  $2\theta=12.6^\circ$ ,  $15.4^\circ$ ,  $17.3^\circ$ ,  $18.0^\circ$ ,  $18.6^\circ$ ,  $22.5^\circ$  y  $24.8^\circ$ ,

bandas de absorción infrarroja particulares en 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 y 784  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro IR (KBr).

Una curva endotérmica que es igual al análisis termo-  
diferencial/termo gravimétrico (velocidad de calentamiento 5°  
C/min.), y

la curva endotérmica es un pico pequeño de 71° C, y un pico  
endotérmico gradual de 60° C a 120° C.

a 90-125° C durante 3-50 horas.

17. Un proceso para la preparación de gránulos, caracterizados por la granulación humedecida de Los cristales B anhidrosos de aripiprazol que se define en la reivindicación 1, el secado de los gránulos obtenidos a una temperatura entre 70 a 100° C, y la clasificación de los gránulos según el tamaño, luego el nuevo secado de los gránulos clasificados, a una temperatura de 70-100° C.
18. Un proceso para la preparación de gránulos, caracterizados por la granulación húmeda de Los cristales B anhidrosos de aripiprazol que se define en la reivindicación 2, el secado de los gránulos obtenidos a una temperatura entre 70 a 100° C, y la clasificación de los gránulos según el tamaño, luego el nuevo secado de los gránulos clasificados, a una temperatura de 70-100° C.
19. 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 anhidrosos de aripiprazol que se definen en la reivindicación 1 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura de 70 a 100° C.
20. 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 anhidrosos de aripiprazol que se definen en la reivindicación 2 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura de 70 a 100° C.

21. Los cristales C anhidrosos de aripiprazol, en donde tales cristales C tienen
- un espectro de difracción de rayos X en polvos que tienen picos característicos en  $2\theta=12.6^\circ$ ,  $13.7^\circ$ ,  $15.4^\circ$ ,  $18.1^\circ$ ,  $19.0^\circ$ ,  $20.6^\circ$ ,  $23.5^\circ$  y  $26.4^\circ$ ,
- bandas de absorción infrarroja particulares en 2939, 2804, 1680, 1375 y  $780\text{ cm}^{-1}$  en el espectro IR (Kbr),
- un pico endotérmico cercano a  $150.2^\circ\text{ C}$  en el análisis termo diferencial/termo gravimétrico (velocidad de calentamiento de  $5^\circ\text{ C/min}$ ).
- Un espectro sólido  $^{13}\text{C}$ -NMR que tienen picos característicos en 32.8ppm, 60.8ppm, 74.9ppm, 104.9ppm, 152.2ppm, 159.9ppm y 175.2ppm.
22. Los cristales D anhidrosos de aripiprazol, donde tales cristales D tienen un espectro de difracción de rayos X en polvos que tienen picos característicos en  $2\theta = 8.7^\circ$ ,  $11.6^\circ$ ,  $16.3^\circ$ ,  $17.7^\circ$ ,  $18.6^\circ$ ,  $20.3^\circ$ ,  $23.4^\circ$  y  $25.0^\circ$ .
- bandas de absorción infrarroja particulares en 2946, 1681, 1375, 1273, 1175 y  $862\text{ cm}^{-1}$  en el espectro de IR (Kbr)
- un pico endotérmico cercano a  $136.8^\circ\text{ C}$  y  $141.6^\circ\text{ C}$  en el análisis termo diferencial/termo gravimétrico (velocidad de calentamiento de  $5^\circ\text{ C/min}$ ), y
- un espectro sólido de  $^{13}\text{C}$ -NMR, que tiene picos característicos en 32.1ppm, 62.2ppm, 66.6ppm, 104.1ppm, 152.4ppm, 158.4ppm y 174.1ppm.
23. Los cristales E anhidrosos de aripiprazol, donde tales cristales E tienen un espectro de difracción de rayos X en polvos que tienen picos característicos en  $2\theta = 8.0^\circ$ ,  $13.7^\circ$ ,  $14.6^\circ$ ,  $17.6^\circ$ ,  $22.5^\circ$  y  $24.0^\circ$ ,
- bandas de absorción infrarroja particulares en 2943, 2817, 1686, 1377, 1202, 969 y  $774\text{ cm}^{-1}$  en el espectro de IR (Kbr), y
- un pico endotérmico cercano a  $146.5^\circ\text{ C}$  en el análisis termo diferencial/termo gravimétrico (velocidad de calentamiento de  $5^\circ\text{ C/min}$ ).
24. Los cristales F anhidrosos de aripiprazol, donde tales cristales F tienen un espectro de difracción de rayos X en polvos que tienen picos característicos en  $2\theta = 11.3^\circ$ ,  $13.3^\circ$ ,  $15.4^\circ$ ,  $22.8^\circ$ ,  $25.2^\circ$  y  $26.9^\circ$ ,
- bandas de absorción infrarroja particulares en 2940, 2815, 1679, 1383, 1273, 1177, 1035, 963,  $790\text{ cm}^{-1}$  en el espectro de IR (Kbr), y
- un pico endotérmico cercano a  $137.5^\circ\text{ C}$  y  $149.8^\circ\text{ C}$  en el análisis termo diferencial/termo gravimétrico (velocidad de calentamiento de  $5^\circ\text{ C/min}$ ).

25. Un proceso para preparar cristales C anhidrosos de aripiprazol, según la reivindicación 21, que se caracteriza por calentar los cristales anhidrosos de aripiprazol convencional, los cristales B anhidrosos de aripiprazol, los cristales C anhidrosos de aripiprazol, los cristales D anhidrosos de aripiprazol, los cristales E anhidrosos de aripiprazol, los cristales F anhidrosos de aripiprazol ó los cristales G anhidrosos de aripiprazol, los cuales pueden ser usados en forma individual ó en combinación de al menos dos tipos de ellos.
26. Un proceso para la preparación de cristales D anhidrosos de aripiprazol según la reivindicación 22, que se caracteriza por la recristalización de los cristales anhidrosos de aripiprazol convencional, los cristales B anhidrosos de aripiprazol, los cristales C anhidrosos de aripiprazol, los cristales D anhidrosos de aripiprazol, los cristales E anhidrosos de aripiprazol, los cristales F anhidrosos de aripiprazol ó los cristales G anhidrosos de aripiprazol, los cuales pueden ser usados en forma individual ó en combinación de al menos dos tipos de ellos a partir del tolueno.
27. Un proceso para la preparación de cristales E anhidrosos de aripiprazol según la reivindicación 23, que se caracteriza por calentar y disolver los cristales anhidrosos de aripiprazol convencional, los cristales B anhidrosos de aripiprazol, los cristales C anhidrosos de aripiprazol, los cristales D anhidrosos de aripiprazol, los cristales E anhidrosos de aripiprazol, los cristales F anhidrosos de aripiprazol ó los cristales G anhidrosos de aripiprazol, los cuales pueden ser usados en forma individual ó en combinación de al menos dos tipos de ellos en acetonitrilo, y luego su enfriamiento.
28. Un proceso para la preparación de cristales F anhidrosos de aripiprazol según la reivindicación 24, que se caracteriza por calentar una suspensión de cristales anhidrosos de aripiprazol convencional, los cristales B anhidrosos de aripiprazol, los cristales C anhidrosos de aripiprazol, los cristales D anhidrosos de aripiprazol, los cristales E anhidrosos de aripiprazol, los cristales F anhidrosos de aripiprazol ó los cristales G anhidrosos de aripiprazol, a una temperatura superior a los 140° C e inferior a los 150° C, los cuales pueden ser usados en forma individual ó en combinación de al menos dos tipos de ellos en acetona.
29. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un cristal anhidroso de aripiprazol, que se selecciona a partir del grupo conformado por los cristales C anhidrosos de aripiprazol, según la reivindicación 21, cristales D anhidrosos de aripiprazol, según la reivindicación 22, cristales E anhidrosos de aripiprazol, según la reivindicación 23, cristales F anhidrosos de aripiprazol, según la reivindicación 24, conjuntamente con los portadores farmacéuticamente aceptables.
30. Un proceso para la preparación de gránulos, que se caracterizan por granular en forma humedecida los cristales G anhidrosos de aripiprazol, según se define en la reivindicación 21, secando los gránulos obtenidos a una

- temperatura de 70 a 100° C y clasificándolos según el tamaño, luego secando los gránulos clasificados entre 70° y 100° C nuevamente.
31. Un proceso para la preparación de gránulos, que se caracterizan por granular en forma humedecida los cristales D anhidrosos de aripiprazol, según se define en la reivindicación 22, secando los gránulos obtenidos a una temperatura entre 70 a 100° C y clasificándolos según el tamaño, luego secando los gránulos clasificados entre 70° y 100° C nuevamente.
  32. Un proceso para la preparación de gránulos, que se caracteriza por granular en forma humedecida los cristales E anhidrosos de aripiprazol, según se define en la reivindicación 23, secando los gránulos obtenidos a una temperatura de 70 a 100° C y clasificándolos según el tamaño, luego secando los gránulos clasificados entre 70° y 100° C nuevamente.
  33. Un proceso para la preparación de gránulos, que se caracteriza por granular en forma humedecida los cristales F anhidrosos de aripiprazol, según se define en la reivindicación 24, secando los gránulos obtenidos a una temperatura entre 70 y 100° C y clasificándolos según el tamaño, luego secando los gránulos clasificados entre 70° y 100° C nuevamente.
  34. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido que se caracteriza por secar una preparación sólida farmacéutica oral, que comprende los cristales C anhidrosos de aripiprazol, según se definen en la reivindicación 21, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura entre 70° y 100° C.
  35. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido que se caracteriza por secar una preparación farmacéutica oral sólida, que comprende los cristales D anhidrosos de aripiprazol, según se definen en la reivindicación 22, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura entre 70° y 100° C.
  36. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido que se caracteriza por secar una preparación farmacéutica oral sólida, que comprende los cristales E anhidrosos de aripiprazol, según se definen en la reivindicación 23, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura entre 70° y 100° C.
  37. 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 F anhidrosos de aripiprazol, que se definen en la reivindicación 24, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura entre 70° y 100° C.

1109

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-003095- -00024-0000

Fecha: 2010-09-23 12:26:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 74,578

FECHA : SEPTIEMBRE 8 DE 2010

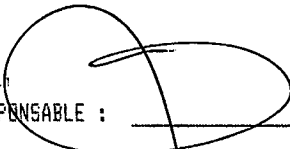
## \*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PGO  | Vr. PAGO   |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|------------|
| FERNANDO NANNETTI | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 355063026 | 08/09/2010 | 668,000.00 |

## \*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

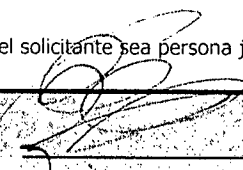
| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                       | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|--------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-03 | CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA |                |
|       |             | 12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES  | 114,000.00     |
|       |             | TOTAL :                        | \$ 114,000.00  |

SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

1124

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>Industria y Comercio</b><br/><b>SUPERINTENDENCIA</b></p>                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</p>  <p><b>No. 03-003095- -00024-0000</b></p> <p>Fecha: 2010-09-23 12:26:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR<br/>Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI<br/>Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 9</p> |                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES</b>                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p><b>1</b> <b>SOLICITUD DE:</b></p> <p><input type="checkbox"/> Corrección de Error Material <input checked="" type="checkbox"/> Modificación a una Solicitud</p>                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p><b>2</b></p> <p><b>SOLICITANTE</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>Nombre: <b>OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.</b></p> <p>Dirección: 2-9, Kanda-Tsukasacho, 2-chôme, Chiyoda-ku, Tokio 101-8535, Japón.</p> <p>Nacionalidad o Domicilio: <b>TOKIO, JAPÓN.</b></p> <p>Lugar de Constitución: <b>JAPÓN.</b></p> <p>Teléfono: _____ Fax: _____</p> <p>E-mail: _____</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p><b>IDENTIFICACION</b></p> <p><input type="checkbox"/> C.C. <input type="checkbox"/> NIT</p> <p><input type="checkbox"/> C.E. <input type="checkbox"/> Otro</p> <p>Cual: _____</p> <p>Número: _____</p>                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>Nombre: <b>GERMAN CUBILLOS MENDOZA</b></p> <p>Dirección: Calle 17 No. 8-49, Torre A, Oficina 408, Bogotá, Colombia</p> <p>Teléfono : 2 432835 Fax: 2 848489</p> <p>E-mail: hernandonannetti@gmail.com</p>                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p><b>IDENTIFICACION</b></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C.C. <input type="checkbox"/> NIT</p> <p><input type="checkbox"/> C.E. <input type="checkbox"/> Otro</p> <p>Cual: _____</p> <p>Número 19.397.479 TP 38.422 C.S.J.</p> |
| <p><b>4</b> <b>Número de expediente:</b></p> <p><b>03 003095</b></p>                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p><b>5</b> Descripción de la corrección o modificación solicitada: <u>Modifico las</u></p> <p>reivindicaciones presentadas el 12 de Noviembre de 2009 como sigue:</p> <p>(ver siguientes folios)</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p><b>6</b> <b>Comprobante de pago No.</b> <u>10 -74,578</u> <b>Fecha</b> <u>2010-09-08</u></p>                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p><b>7</b> <b>Anexos</b></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Comprobante de pago de la tasa.</p> <p><input type="checkbox"/> Poder, si fuere el caso.</p> <p><input type="checkbox"/> Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante sea persona jurídica.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p><b>8</b> <b>NOMBRE</b> <u>GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA</u> <b>FIRMA</b> </p> <p><b>C.C.</b> <u>19.397.479</u> <b>TP</b> <u>38.422 C.S.J.</u></p>                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p>Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página</p>                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                           |

# ANEXO 3

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

**Radicación No. 03-3095**

**Clasificación Internacional (IPC): A61P25/18; C07D215/227; C07D215/22.**

**Concepto Técnico No. 3464**

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☒ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/JP02/09858

Fecha de Presentación Internal. 25-09-2002

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

**1. Documentos estudiados**

Descripción: Folios: 215 a 357 (como se radicó inicialmente)  
Folios 581 a 694 (modificación).

Reivindicaciones: Folios 358 a 395 (como se radicó inicialmente)  
Folios 728 a 736 (modificación).  
Folios 773 a 791 (modificación)  
Folios 833 a 841 (modificación)  
Folios 1102 a 1108 (modificación)

Dibujos: Folios 397 a 427 (como se radicó inicialmente)

Oposiciones: Folios 486 a 499  
MAPRIMED S.A.

Prioridad: Folio: 1  
Fecha: 25-09-2001; país y número: JP 2001-290645.  
Fecha: 14-11-2001; país y número: JP 2001-348276.  
Fecha: 27-03-2002; país y número: CA 2379005.

Respuesta del solicitante: Folios: 1110 a 1118.

**2. Objeto de la invención**

Título de la solicitud: "SUSTANCIA MEDICINAL DE ARIPIPRAZOL DE BAJA HIGROSCOPICIDAD Y PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE LA MISMA" (folios 1 y 581).

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en una forma polimórfica de aripiprazol.

Reivindicaciones 1-2, 9: Los cristales B de aripiprazol.

Reivindicaciones 3-9: Un proceso para la preparación del cristal B.

Reivindicaciones 10-12: Composiciones farmacéuticas que contienen el cristal B y proceso para prepararlas.

Reivindicaciones 13-20: un proceso para preparar una composición que contiene los cristales B.

Reivindicaciones 21-24: Los cristales C-F de aripiprazol.

Reivindicaciones 25-28: Un proceso para preparar cristales C-F.

Reivindicación 29: Una composición farmacéutica con el cristal C-F.

Reivindicaciones 30-37: Un proceso para la preparación de gránulos que contienen los cristales C-G

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de cristales de aripiprazol anhidroso con baja higroscopicidad que faciliten su manipulación y tengan buena biodisponibilidad.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona A – G de aripiprazol.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61P25/18; C07D215/227; C07D215/22.

### 3. De la solicitud de Patente

#### Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 9 caracteriza los cristales de aripiprazol B por su proceso de obtención. Un cristal debe caracterizarse por lo menos con las intensidades de los haces difractados y sus correspondientes valores  $2\theta$ , y los valores característicos en la curva endotérmica.

La reivindicación 2 caracteriza los cristales B por su contenido de humedad. La higroscopicidad no se considera una característica técnica de un cristal ya que este puede definirse correctamente por las intensidades de los haces difractados y sus correspondientes valores  $2\theta$ , junto con los valores característicos en la curva endotérmica.

### 4. Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486):

#### **Análisis y respuesta a la oposición de MAPRIMED S.A.**

El opositor establece que se habían denominados los cristales B, C, D, E, F y G como anhídridos y que el término correcto sería anhidro o forma anhidra. Esta oficina establece que el opositor está en lo correcto y por lo tanto se aceptan las modificaciones realizadas a la descripción y al capítulo reivindicatorio, en donde se cambia la palabra anhídridos por la palabra anhidroso.

El opositor allega el documento "Study on Crystal Transformation of Aripiprazol", y los difractogramas correspondientes a las sustancias obtenidas a partir de los ensayos 1, 2, 3, 4 y 5, junto con los datos de higroscopicidad de los cristales de aripiprazol obtenidos mediante estos ensayos 1, 2, 4 y 5, realizados por La

Comisión Nacional de Energía Atómica de Argentina (CNEA). Esta oficina considera adecuado para el estudio de esta solicitud el documento "Study on Crystal Transformation of Aripiprazol" .

**Análisis y respuesta del solicitante a la oposición**

El solicitante en respuesta a la oposición presenta capítulo reivindicatorio y descriptivo modificado, los cuales luego son aceptados por esta oficina, para el estudio de patentabilidad de la invención.

El solicitante establece que el presente invento no apunta a encontrar formas novedosas polimórficas cristalinas, si no "un nuevo aripiprazol de baja Higroscopicidad". Esta oficina establece que el argumento del solicitante no es claro, debido a que no es posible obtener una "nueva" sustancia cuando esta ya es conocida, y a que no se entiende cómo va a lograr dicha baja higroscopicidad en un cristal conocido si la higroscopicidad es una propiedad inherente a la sustancia y no una característica que la haga nueva, que es precisamente lo que el solicitante da a conocer en todo el desarrollo del capítulo descriptivo y reivindicatorio.

El solicitante establece que el "nuevo aripiprazol de baja higroscopicidad de acuerdo con el presente invento se puede obtener mediante el proceso novedoso según este invento por primera vez". Esta oficina le indica al solicitante, que de acuerdo con lo establecido en el estudio de patentabilidad, el dicho "nuevo aripiprazol" ya había sido sugerido con anterioridad según se pudo determinar. Adicionalmente, si bien el método reivindicado no había sido revelado en el estado de la técnica, el mismo carece de un efecto técnico sorprendente que le brinde nivel inventivo.

**5. Determinación del Estado de la Técnica**

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 25-09-2001

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes con fecha de publicación anterior a la de la solicitud.

| N° | Documento | Título                                                                                                                     | Fecha de Publicación* |
|----|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| D1 |           | The fourth Japan-Korea symposium on separation technology "Study on Crystal Transformation of aripiprazol"                 | 8-10-1996             |
| D3 |           | Jose Helman. Farmacotecnia Teórica y Práctica. Tomo IV. Editorial Continental, S.A. paginas1142 y 1165                     | 11-1982               |
| D4 |           | FARMACIA PRACTICA REMINGTON 17ª Edición EDIT. MEDICA PANAMERICANA CAP 76 PREFORMULACION Polimorfismo ( Páginas 1912-1920). | 1987.                 |

## 6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante presenta en los folios 1110 a 1117 el mismo pliego de reivindicaciones que entregó en los folios 1102 a 1108. Este despacho encuentra que no existe diferencia entre los dos capítulos reivindicatorios y decide estudiar los contenidos en los folios 1102 a 1108.

1. En relación con la higroscopicidad argumenta el solicitante que: "...la presente invención es precisamente el caso en el cual ella no puede distinguirse por su estructura química sino únicamente por sus parámetros" (folio 118).

Esta oficina se permite aclararle al solicitante que la higroscopicidad no se considera una característica técnica de un cristal ya que este puede definirse correctamente por las intensidades de los haces difractados y sus correspondientes valores  $2\theta$ , junto con los valores característicos en la curva endotérmica.

2. Con respecto al nivel inventivo el solicitante argumenta que: "Estamos de acuerdo que es un trabajo rutinario determinar la tasa de disolución de un compuesto.

Sin embargo, la provisión de polimorfos de cristales de aripiprazol que tengan una tasa de disolución superior no se divulga o se sugiere en D1, D2, D3 ó D4.

Tal como lo describimos en nuestro argumento presentado en respuesta a la anterior Acción Oficial N° 7229, el aripiprazol anhidroso convencional es higroscópico y fácil de cambiar a un hidrato luego de un almacenamiento prolongado.

Por ello, la tasa de disolución de mismo disminuye y no puede mantener la Concentración Sanguínea Máxima (Cmax).

De otra parte, se encuentra que los cristales anhidrosos de aripiprazol B a F de la presente solicitud no tienden a ser formas de hidrato y por lo tanto, la tasa de disolución apenas se reduce y puede mantener la Concentración Sanguínea Máxima (Cmax).

Mantener la Concentración Sanguínea Máxima (Cmax) significa que los cristales anhidrosos de aripiprazol B a F de la presente solicitud pueden ejercer suficiente eficacia del medicamento en el cuerpo humano luego de almacenamiento prolongado en comparación con el aripiprazol anhidroso convencional. En particular, este hecho significa que son excelentes como medicamento antipsicótico." (folios 1118-1119)

Esta oficina no encuentra relevantes los argumentos del solicitante ya que no hay sustento descriptivo que evalúe el efecto sobre la concentración sanguínea máxima de los cristales de aripiprazol reclamados. Igualmente, no es claro por qué el solicitante reclama los cristales G y argumenta que son solo los cristales B a F los que no tienden a ser formas de hidrato.

Esta oficina ratifica la falta de nivel inventivo de las formas cristalinas que se pretenden proteger en la presente solicitud ya que estas formas cristalinas B a G, solo corresponden a una nueva presentación o configuración a nivel tridimensional de la molécula aripiprazol, molécula conocida en el estado de la técnica. Adicionalmente, se debe tener en cuenta que la presente forma cristalina no ofrece ventajas fármaco terapéuticas o biológicas respecto al aripiprazol ya conocido, es decir, las nuevas formas cristalinas objeto de la presente invención no modifican ó aumentan la actividad como agente antipsicótico. El fenómeno del poliformismo es ampliamente conocido en las ciencias farmacéuticas, ya que al parecer todos los materiales (orgánicos e inorgánicos) existen en varias formas polimórficas, por tanto, el conocimiento previo diversos estados cristalinos de la molécula de aripiprazol, constituye una motivación para investigar cristales adicionales (polimorfos), que conlleven al descubrimiento de configuraciones espaciales con otras propiedades. Se aclara al solicitante que la exigencia de Nivel Inventivo, presupone que la invención no represente un paso cualitativo en relación con la técnica existente y además de ser obvia para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, debe ser siempre el resultado de una actividad creativa del hombre. En la obtención de una forma cristalina como la de la presente solicitud, el investigador no controla ni puede prever el resultado final, sino que simplemente dispone diferentes condiciones del medio, esperando que el compuesto cristalice en una forma adecuada y ventajosa frente a las formas cristalinas anteriormente caracterizadas. Por lo tanto, la generación de formas cristalinas no es resultado de una actividad creativa como lo cual es requisito para una invención.

## **7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)**

### Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Las reivindicaciones 1-2, 9 reclaman los cristales B de aripiprazol y 21-24 se refiere a los cristales C-F de aripiprazol.

El documento del estado de la técnica más cercano es D1 (Folios 78-81) el cual enseña cristales de la aripiprazol, que es un agente antipsicótico útil en el tratamiento de la esquizofrenia.

La diferencia con D1 es que en esta solicitud se presentan bandas características de los cristales reclamados que no pueden identificarse claramente en los espectros de difracción de rayos X de las anterioridades. Y adicionalmente se argumenta que los cristales B a G presentan menor higroscopicidad.

El efecto técnico que logra esta diferencia es el mismo que logran los cristales divulgados por D1 ya que estos siguen siendo agentes antipsicóticos útiles para el tratamiento de la esquizofrenia.

El problema técnico consiste en encontrar cristales adicionales de aripiprazol como los denominados por el solicitante B a G. Sin embargo, la existencia de diversos cristales de aripiprazol ya se había divulgado en D1.

D4 divulga, que la obtención y caracterización de polimorfos es una labor rutinaria en el desarrollo y preformulación de preparados farmacéuticos (pág. 1913 col. 2) en donde la variación por ejemplo del disolvente de recristalización, la velocidad de cristalización y otros parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación etc, permiten obtener diferentes formas cristalinas de una misma molécula (pág. 1916) con propiedades físicas y fisicoquímicas diferentes que modifican el desempeño de los compuestos (pág. 1913).

Es claro que se pretende protección para un estado cristalino del compuesto aripiprazol con menor higroscopicidad, que se deriva de la naturaleza del estado sólido de la misma, propiedad alrededor de la cual se tiene conocimiento, de acuerdo con la materia técnica del documento D1 que ya enseñaba al momento de presentación de la solicitud en estudio la capacidad de cristalizar en diversas formas. En este sentido, no existe una actividad verdaderamente inventiva desarrollada con relación a determinar otros estados cristalinos de la molécula, puesto que dichos estados cristalinos no establecen una nueva estructura molecular, sino que corresponden a una propiedad inherente a los compuestos, derivada de la naturaleza de los mismos y definida en términos de su patrón de Difracción de Rayos X, espectro IR y su curva endotérmica.

El experto en la materia, enfrentado al Problema Técnico Objetivo y conociendo el Estado de la Técnica (D1 y D4) hubiera sugerido sin mucho esfuerzo aplicar los conocimientos básicos de polimorfismo de D4 a la forma cristalina de la molécula de aripiprazol divulgada en D1 con el fin de obtener la forma cristalina reivindicada. Por lo tanto, la forma cristalina obtenida carece de ventaja técnica ya que sigue siendo útil como antipsicótico.

De acuerdo con lo anterior, la solución propuesta por esta solicitud en las reivindicaciones 1-2, 9 y 21-24 es obvia y no tiene Nivel Inventivo.

Las composiciones farmacéuticas que contienen las formas cristalinas y los procesos para obtenerlas de las reivindicaciones 3-20 y 25-37 no son inventivas porque el componente que lo caracteriza no es inventivo.

Las reivindicaciones 3-8 y 25-28 reclaman un proceso para obtener los cristales.

Igualmente, D3 y D4, enseñan métodos de obtención de polimorfos, que se fundamentan en el calentamiento de los cristales para la obtención de nuevas formas (página 1142 de D3 y 1915 de D4), por lo tanto, la obtención de nuevas formas polimórficas mediante calentamiento ya era conocida en el estado de la técnica, así los procesos de las reivindicaciones 3-9 y 25-28 carecen de nivel inventivo.

8. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

| N° | Documento N°                                                                                                                              | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|
| D1 | The fourth Japan-Korea symposium on separation technology "Study on Crystal Transformation of aripiprazol"                                | 1-37                       | Nivel inventivo      |
| D3 | Jose Helman. Farmacotecnia Teórica y Práctica. Tomo IV. Editorial Continental, S.A.                                                       | 3-9 y 25-28                | Nivel inventivo      |
| D4 | FARMACIA PRÁCTICA REMINGTON<br>17ª Edición EDIT: MEDICA<br>PANAMERICANA CAP 76<br>PREFORMULACION<br>Polimorfismo<br>( Páginas 1912-1920). | 3-9 y 25-28                | Nivel inventivo      |

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 37 (folios: 1102 a 1108)

Bogotá, D.C.,

|                                    |                                               |
|------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>CONCEPTO TECNICO</b><br>No.3464 | <b>EXAMINADOR TECNICO</b><br>Código No.202073 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------|