

4/4 - 03-3095 03-3095 773
1
SEÑOR MINISTRO DE COMERCIO, INDUSTRIA Y TURISMO
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-003095- -00015-0000

Fecha: 2008-05-12 11:03:08 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 25

Ref.

EXPEDIENTE

03 003095

PATENTE

SUSTANCIA MEDICINAL DE ARIPIPRAZOL
DE BAJA HIGROSCOPICIDAD Y PROCESO
PARA LA PREPARACION DE LA MISMA

CLASE

A61K 31/496

SOLICITANTE

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

TRAMITE

PATENTE

EVENTO

REGISTRO

ACTUACION

RESPUESTA A REQUERIMIENTO DE
INFORMACION

El suscrito GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA, abogado en ejercicio, con C.C. N° 19'397.479 de Bogotá y T.P. N° 38.422 del C. S. de la J. actuando en mi calidad de apoderado de la sociedad Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. por el presente, doy respuesta a su Oficio N° 16783 del 28 de Diciembre de 2007 en los siguientes términos.

1. Desisto de las reivindicaciones primera a ochenta y ocho y presento nuevo capítulo reivindicatorio, como sigue;

NUEVAS REIVINDICACIONES

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

Un espectro de difracción de polvo de rayos X que es sustancialmente igual al siguiente espectro, también de difracción de polvo de rayos X, que aparece en la figura 3,

particularmente las bandas infrarrojas de absorción de 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 y 784 cm^{-1} en el espectro IR (KBr).

Una curva endotérmica que es sustancialmente igual al análisis termo gravimétrico/ termo diferencial (tasa de calentamiento 5°C/min) y la curva endotérmica se muestra a continuación en la figura 1 .

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.
5. 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%.
6. La sustancia medicamentosa de Aripiprazol, que tiene una baja higroscopicidad, 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%.

7. Los cristales B anhidrosos de Aripiprazol, que tienen una baja higroscopicidad, según la reivindicación 5, 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%.
8. Los cristales B anhidrosos de Aripiprazol, en donde tales cristales no se transformarán sustancialmente 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.
9. Los cristales B anhidrosos de Aripiprazol, en donde tales cristales tienen un espectro de difracción de polvo de rayos X, el cual es sustancialmente igual al siguiente espectro de difracción de polvo de rayos X, que aparece en la figura 5.

Bandas de absorción particulares infrarrojas 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).

10. El cristal B de Aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 9, en donde dichos cristales B, tienen una baja higroscopicidad y su contenido de humedad es de 0.40% o menos después de colocar una sustancia medicamentosa de dichos cristales B, durante 24 horas en un secador mantenido a una temperatura de 60° c y aun nivel de humedad del 100%.

11. El cristal B de Aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 10, en donde dichos cristales B, tienen una baja higroscopicidad y su contenido de humedad es de 0.10% o menos después de colocar una sustancia medicamentosa de dichos cristales B, durante 24 horas en un secador mantenido a una temperatura de 60° c y aun nivel de humedad del 100%.

12. Un proceso para la preparación del cristal B de Aripiprazol anhidroso, en donde tal proceso comprende el calentamiento del hidrato A de Aripiprazol.

13. Un proceso para la preparación del cristal B de Aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 12, en donde tal proceso comprende el calentamiento del hidrato A de Aripiprazol a 90-125° C durante 3-50 horas.

14. Un proceso para la preparación del cristal B de Aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 12, en donde tal proceso comprende el calentamiento del hidrato A de Aripiprazol a 100° C durante 18 horas.

15. Un proceso para la preparación del cristal B de Aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 12, en donde tal proceso comprende el calentamiento del hidrato A de Aripiprazol a 100° C durante 24 horas.

16. Un proceso para la preparación del cristal B de Aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 12, en donde tal proceso comprende el calentamiento del hidrato A de Aripiprazol a 120° C durante 3 horas.

17. Un proceso para la preparación del cristal B de Aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 12, 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.

18. Los cristales B de Aripiprazol anhidroso, según una de las reivindicaciones 8-11 que se hace 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.

19. Las composiciones farmacéuticas que comprenden los cristales B de Aripiprazol anhidroso según una de las reivindicaciones 8-11 formuladas con uno o más portadores farmaceuticamente aceptables.

20 Las composiciones farmacéuticas que comprenden los cristales B de Aripiprazol anhidroso de acuerdo con la reivindicación 19

formuladas con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables para formar una tableta oral sólida.

21. Las composiciones farmacéuticas que comprenden los cristales B de Aripiprazol anhidroso de acuerdo con la reivindicación No 19 que se formulan con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables para formar una tableta oral que se deslía por flash.

22. Un proceso para la preparación de una forma farmacéutica oral y sólida que comprende los cristales B de Aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 10, 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.

23. Un proceso para la preparación de un producto farmacéutico oral sólido según la reivindicación 22, 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.

24. Un proceso para la preparación de un sólido oral farmacéutico, que comprende cristales B de Aripiprazol anhidroso, que se define en la reivindicación 11, y uno o varios portadores farmacéuticamente 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.

25. Un proceso para la preparación de un producto farmacéutico oral sólido según la reivindicación 24, 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.

26. Los cristales B de Aripiprazol anhidroso, en donde tales cristales no se transformarán sustancialmente 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.

27. Los cristales B de Aripiprazol anhidroso, en donde tales cristales no se transformarán sustancialmente 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.

28. Los cristales B de Aripiprazol anhidroso, que tienen todas las propiedades fisicoquímicas definidas en las reivindicaciones 9 y 26.

29. Los cristales B de Aripiprazol anhidroso, que tienen todas las propiedades fisicoquímicas definidas en las reivindicaciones 9 y 27.

30. Las composiciones farmacéuticas que comprenden los cristales B de Aripiprazol anhidroso según las reivindicaciones 28 o 29, que se formulan con uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables.

31. Las composiciones farmacéuticas que comprenden los cristales B de Aripiprazol anhidroso según la reivindicación 30, que se formulan con uno o varios portadores farmaceuticamente aceptables para formar una tableta oral sólida.

32. Las composiciones farmacéuticas que comprenden los cristales B de Aripiprazol anhidroso según la reivindicación 30, que se formulan con uno o varios portadores farmaceuticamente aceptables para formar una tableta oral que se deslía según el proceso flash.

33. Los cristales B de Aripiprazol anhidroso, porque son útiles para la manufactura de un medicamento, utilizado en el tratamiento de trastornos del sistema central.

34. Los cristales B de Aripiprazol anhidroso, porque son útiles para la manufactura de un medicamento, utilizado en el tratamiento de la esquizofrenia.

35. Los cristales B de Aripiprazol anhidroso, porque son útiles para la manufactura de un medicamento, utilizado en el tratamiento del trastorno bipolar.

36. Los cristales B de Aripiprazol anhidroso, porque son útiles para la manufactura de un fármaco para el tratamiento de esquizofrenia intratable (resistente a fármacos, crónica) con desorden cognitivo, o esquizofrenia no tratable (resistente a fármacos) crónica, sin trastorno cognitivo.

37. Los cristales B de Aripiprazol anhidroso, porque son útiles para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de

autismo, síndrome de down, o trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

38. Los cristales B de Aripiprazol anhidroso, porque son útiles para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, Parkinson, u otros trastornos neurodegenerativos.

39. Los cristales B de Aripiprazol anhidroso, porque son útiles para la manufactura de un fármaco para el tratamiento de pánico, trastorno compulsivo obsesivo (OCD), trastornos de sueño, disfunciones sexuales, dependencia del alcohol y drogas, vómitos, enfermedades de la motilidad, obesidad, migraña o trastorno cognitivo.

40. Los cristales B de Aripiprazol anhidroso, porque son útiles para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de ansiedad, depresión o manía.

41. Los cristales B de Aripiprazol anhidroso, porque son útiles para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de la esquizofrenia y los síntomas asociados con la misma.

42. 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 10, 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.

43. 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 11, 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.

44. 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 10, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura de 70 a 100° C.

45. 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 11, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura de 70 a 100° C.

46. La preparación farmacéutica oral sólida que comprende los cristales B de Aripiprazol anhidroso que se definen en la reivindicación 10 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.

47. La preparación farmacéutica oral sólida que comprende los cristales B de Aripiprazol anhidroso que se definen en la reivindicación 11 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.

48. Los cristales C de Aripiprazol anhidroso, en donde tales cristales C, tienen un espectro de difracción de polvos de rayos X que se muestran en la figura 10, bandas de absorción particulares infrarrojas 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 termogravimétrico/ termodiferencial, con un promedio de calentamiento de 5° C/min.

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

49. Los cristales D de Aripiprazol anhidroso, donde tales cristales D tienen un espectro de difracción de polvos de rayos X, que se muestran en la figura 15.

Bandas de absorción infrarroja particulares a 2946, 1681, 1375, 1273, 1175 y 862 cms⁻¹ en el espectro de IR Kbr . un pico endotérmico cercano a 136.8° C y 141.6°C en el análisis termogravimétrico/ 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.

50. Los cristales E de Aripiprazol anhidroso, donde tales cristales tienen un espectro de difracción de polvos de rayos X, que se muestran en la figura 20, Bandas de absorción infrarroja particulares a 2943, 2817, 1686, 1377, 1202, 969 y 774 cm^{-1} en el espectro de IR KBr y un pico endotérmico cercano a 146.5° C en el análisis termogravimétrico/ termodiferencial, con un promedio de calentamiento de 5° C/min.

51. Los cristales F de Aripiprazol anhidroso, donde tales cristales F tienen un espectro de difracción de polvos de rayos X, que se muestran en la figura 24, Bandas de absorción infrarroja particulares a 2940, 2815, 1679 1383, 1273, 1177, 1035, 963 790 cm^{-1} en el espectro de IR KBr y un pico endotérmico cercano a 137.5° C y 149.8° C en el análisis termogravimétrico/ termodiferencial, con un promedio de calentamiento de 5° C/min.

52. Un proceso para preparar cristales C de Aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 48, 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.

53. Un proceso para la preparación de cristales D de Aripiprazol anhidroso según la reivindicación No 49, 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.

54. Un proceso para la preparación de cristales E de Aripiprazol anhidroso según la reivindicación No 50, 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.

55. Un proceso para la preparación de cristales F de Aripiprazol anhidroso según la reivindicación No 51, 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.

56. 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 48, cristales D de Aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 49, cristales E de Aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 50, cristales F de Aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 51, conjuntamente con los portadores farmacéuticamente aceptables.

57. 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 48, 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.

58. 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 49, 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.

59. 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 50, 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.

60. 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 51, 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.

61. 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 de Aripiprazol anhidroso, según se definen en la reivindicación 48, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura entre 70° y 100° C.

62. 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 de Aripiprazol anhidroso, según se definen en la reivindicación 49, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura entre 70° y 100° C.

63. 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 de Aripiprazol anhidroso, según se definen en la reivindicación 50, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura entre 70° y 100° C.

64. 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 de Aripiprazol anhidroso, que se definen en la reivindicación 51, y uno o varios

portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura entre 70° y 100° C.

65. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido de gránulos, que comprende los cristales B de Aripiprazol anhidroso que se definen en la reivindicación 10, 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.

66. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido, que comprende los cristales B de Aripiprazol anhidroso que se definen en la reivindicación 10, que se caracteriza por 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.

67. 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, 55% o más a un PH de 5.0 después de 60 minutos.

68. La preparación farmacéutica oral sólida, elaborada mediante el proceso descrito en la reivindicación 65, en donde dicha preparación oral, sólida farmacéutica, tienen 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 los cristales B de Aripiprazol anhidroso presentes en 1-70% en peso en base a la composición.

69. La preparación farmacéutica oral sólida, elaborada mediante el proceso descrito en la reivindicación 66, en donde dicha preparación farmacéutica oral, sólida, tienen 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 los cristales B de Aripiprazol anhidroso presentes en 1-70% en peso en base a la composición.

70. La preparación farmacéutica oral sólida, que comprende los cristales C de Aripiprazol anhidroso definidos en la reivindicación 48, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables, donde la mencionada 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, y los cristales C de Aripiprazol anhidroso presentes en 1-70% en peso en base a la composición,

71. La preparación farmacéutica oral sólida, que comprende los cristales D de Aripiprazol anhidroso definidos en la reivindicación 49, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables, donde la mencionada 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, y los cristales D de Aripiprazol anhidroso presentes en 1-70% en peso en base a la composición.

72. La preparación farmacéutica oral sólida, que comprende los cristales E de Aripiprazol anhidroso definidos en la reivindicación 50, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables, la mencionada preparación farmacéutica oral sólida, tienen por lo menos una tasa 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 los cristales E de Aripiprazol anhidroso presentes en 1-70% en peso en base a la composición.

73. La preparación farmacéutica oral sólida, que comprende los cristales F de Aripiprazol anhidroso definidos en la reivindicación 51, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables, donde la mencionada preparación farmacéutica oral sólida, tiene por lo menos una tasa 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 los cristales F de Aripiprazol anhidroso presentes en 1-70% en peso en base a la composición.

74. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido, que comprende los cristales B de Aripiprazol anhidroso que se definen

en la reivindicación 10, 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 dimensionándolos, y luego secar los gránulos dimensionados nuevamente a una temperatura entre 70° y 100° C .

75. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido, que comprende los cristales B de Aripiprazol anhidroso que se definen en la reivindicación 10, 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.

76. La preparación farmacéutica oral sólida que se elabora mediante el proceso descrito en la reivindicación 74, donde tal preparación farmacéutica oral sólida tiene por lo menos una tasa 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 los cristales B de Aripiprazol anhidroso presentes en 1-70% en peso en base a la composición,

77. La preparación farmacéutica oral sólida que se elabora mediante el proceso descrito en la reivindicación 75, donde tal preparación farmacéutica oral sólida tiene por lo menos una tasa 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 los cristales B de Aripiprazol anhidroso presentes en 1-70% en peso en base a la composición.

2. Referente a la actual reivindicación 8 mencionada en el numeral 3.1 del Oficio.

Los datos de higroscopicidad en la Tabla I a folio 665, muestran que los cristales de Aripiprazol anhidroso B novedoso no exhiben higroscopicidad cuando se preservan en condiciones como en una humedad de 100% y temperatura de 60°C, que son condiciones extraordinarias (no suceden en un estado de preservación normal). Una persona versada en la técnica entenderá claramente que los cristales de Aripiprazol anhidroso B novedoso no exhiben higroscopicidad en un estado de condiciones de preservación moderadas en la reivindicación 8 refiriéndose a condiciones severas como las de la Tabla 1. Por lo tanto, consideramos que la reivindicación 8 está debidamente respaldada por la Tabla 1.

3. Referente a las reivindicaciones 52 a 55

La modificación de estas reivindicaciones se encuentra debidamente respaldada en el folio 617 líneas 13 a 25 de la Descripción.

4. Referente a la reivindicación 54

La modificación se encuentra debidamente respaldada en folios 613, línea 10, a folio 623, línea 17 de la Descripción.

5. Referente a la reivindicación 53

La modificación se encuentra debidamente respaldada en el folio 620, líneas 3 a 15.

6. Referente a la reivindicación 55

La modificación se encuentra debidamente respaldada en el folio 625 líneas 9 a 21.

7. Referente a las reivindicaciones 68, 69, 76 y 77

La modificación de estas reivindicaciones se encuentra debidamente respaldada en el folio 636 líneas 23 a 27 de la Descripción.

8. Referente a las reivindicaciones 70, 71, 72 y 73

La modificación de estas reivindicaciones se encuentra debidamente respalda en el folio 636 líneas 23 a 27 de la Descripción.

9. Referente al carácter novedoso y nivel inventivo de esta patente de invención

9.1 Reivindicaciones 1 a 4

XRD (Fig 7) del Tipo 3 en D1 (es decir, es un hidrato de Aripiprazol conocido) y XRD (Fig. 3) del hidrato de Aripiprazol A de la presente invención son diferentes en 15 y 17 (20). Además, el DSC del Aripiprazol conocido y el del hidrato de Aripiprazol A de la presente invención son diferentes en las temperaturas endotérmicas de las partes a baja temperatura. En resumen, el Aripiprazol conocido muestra el pico característico de aproximadamente 123°C, mientras que el hidrato de Aripiprazol A de la presente invención no muestra dicho pico (Fig. 1). Por ello, el hidrato de Aripiprazol (Tipo 3 del D1) y el hidrato de Aripiprazol A de la presente invención son aparentemente compuestos diferentes y las reivindicaciones 1 a 4 son novedosas.

Además, los inventores de la presente solicitud nunca habrían podido obtener hidrato de Aripiprazol A de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 3 de la presente solicitud. El método del ENSAYO 3 de Maprimed S.A. se describe que fue hecho de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 3 de la presente solicitud; sin embargo, el detalle del mismo no está claro. Si el método se hizo con base en el Ejemplo de Referencia 3 de la presente solicitud, el espectro de rayos-X y los datos DSC del mismo deberían coincidir con la Fig. 7 y la Fig. 6 de la presente solicitud. Si no coinciden, revela que los datos de Maprimed S.A. no fueron obtenidos de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 3. Maprimed S.A. puede haber encontrado un método novedoso para producir el hidrato de Aripiprazol A, el compuesto novedoso.

9.2. Referente a las reivindicaciones 5 a 11, 22 a 25, 26 a 32, 46, 47 y 67

El Examinador es de la opinión que el objeto de la presente solicitud es proveer un "nuevo Aripiprazol de baja higroscopicidad" pero no "cristales polimórficos novedosos". Sin embargo, el objeto de la presente solicitud es proveer "cristales novedosos de Aripiprazol polimórfico" con propiedades tales como "baja higroscopicidad". Rebatimos como sigue;

Ejemplos Adicionales

Se disolvieron en 450 mL de etanol 30 gramos de Aripiprazol obtenidos de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 1 a folio 641 y 642 de la Descripción de la presente solicitud por calentamiento. La mezcla así obtenida se enfrió a temperatura ambiente para precipitar los cristales. En seguida, la mezcla se enfrió aún más a 5°C o menos en un baño de hielo y se filtraron los cristales. Se repitió la misma manipulación una vez y se obtuvieron 32 g de Aripiprazol húmedo. Dicho Aripiprazol húmedo se dividió en dos alícuotas y se secó a 80°C/18 horas y 80°C/40 horas cada una. Se obtuvieron Aripiprazoles Anhidrosos

80°C/18 horas: Compuesto 1

80°C/40 horas: Compuesto 2

A, 100 gramos del Aripiprazol obtenido por el método del Ejemplo de Referencia 1, se agregaron 1620 ml de etanol y 180 ml de agua de la misma forma que el Ejemplo de Referencia 2 a folio 642 y 643 de la Descripción. La mezcla se disolvió completamente mediante calentamiento. Se agregaron 200 mililitros de agua a la mezcla y se calentó aproximadamente a 80°C. Se confirmó que la mezcla estuviera disuelta. La solución de la mezcla se enfrió aproximadamente a 5°C y se filtraron los cristales precipitados para obtener hidrato de Aripiprazol (rendimiento 100g, 96%). La media cantidad del hidrato de Aripiprazol obtenido se molió con un molino de martillo y se obtuvo hidrato de Aripiprazol A con 22,3 a 23,9 μm de tamaño medio de partícula.

Se obtuvieron Aripiprazoles Anhidrosos secando hidrato de Aripiprazol e hidrato de Aripiprazol A durante 24 horas o 48 horas a 80°C.

Hidrato de Aripirazol 80°C/24 horas seco : Compuesto 3

Hidrato de Aripirazol 80°C/48 horas seco : Compuesto 4

Hidrato de Aripirazol A 80°C/24 horas seco : Compuesto 5

Hidrato de Aripirazol A 80°C/48 horas seco : Compuesto 6

[Confirmación de higroscopicidad]

Se hizo humidificación a 60°C/100%RH/24 horas para los seis compuestos anteriores. De acuerdo con el Método de Prueba de Higroscopicidad, las higroscopicidades se evaluaron mediante determinación de humedad. Los resultados se resumen en la siguiente Tabla.

Compuesto No.	Valores de humedad	
	Humedad al comienzo (%)	Humedad después de 24 horas (%)
Compuesto No. 1	0.08	3,01
Compuesto No. 2	0,06	1,26
Compuesto No. 3	0,03	0,83
Compuesto No. 4	0,04	0,88
Compuesto No. 5	0,04	1,15
Compuesto No. 6	0,03	1,25

Los compuestos del ejemplo adicional (1) se produjeron y purificaron de acuerdo con el método del Ejemplo 1 en US5006528. Por lo tanto, Los Compuestos 1 y 2 son Aripiprazoles anhidrosos conocidos. Aún si fueran secados bajo varias condiciones de secado, eran higroscópicos como 3,01% (Compuesto 1, 80°C, 18 horas seco) y 1,26% (Compuesto 2, 80°C, 48 horas seco).

Los compuestos del ejemplo adicional (2) se produjeron y purificaron de acuerdo con el método descrito en el cuarto Simposio de Tecnología de la Separación de Japón-Corea. (*Japan-Korea Symposium on Separation Technology*). Por lo tanto, los Compuestos 3 a 6 son Aripiprazoles anhidrosos conocidos. Aún si se secaran bajo varias condiciones de secado, fueron higroscópicos a 0,83% (Compuesto 3, 80°C, 18 horas seco) y 0.88%

(compuesto 4, 80°C, 48 horas seco). Además, si el hidrato de Aripiprazol A se obtuviera mediante fresado, también es higroscópico si se seca a 80°C a 1,25% (80°C, 24 horas seco) y 1,25% (80°C, 48 horas seco). Como ustedes deben saber, el método para producir cristales de Aripiprazol anhidroso B se obtiene calentando hidrato de Aripiprazol A a 90-125°C tal como se describe en el folio 606, líneas 9 a 11 de la Descripción de la solicitud arriba mencionada.

Tal como se dice arriba, los nuevos ejemplos adicionales revelan que los Aripiprazoles anhidrosos son higroscópicos con buena reproducibilidad.

Por lo tanto, las reivindicaciones 5 a 11, 22 a 25, 26 a 32, 46, 47 y 67 son novedosas.

9.3. Reivindicaciones 12 a 17

Las reivindicaciones 12 a 17 se dirigen a métodos para producir cristales de Aripiprazol anhidroso B calentando el hidrato anhidroso novedoso.

Cuando se requieran partículas pequeñas (de menos de 50µm) para una preparación de Aripiprazol (por ejemplo, preparaciones sólidas para administración, incluidas preparaciones para tabletas, etc. y preparaciones de fundición instantánea), se requiere moler el Aripiprazol para obtener la preparación. Sin embargo, cuando se muele una masa de Aripiprazol anhidroso o cristales anhidrosos B de partículas grandes, se presenta un problema en la producción industrial de partículas pequeñas de cristales de Aripiprazol anhidroso B, debido a que los agentes en la fresa se pegan entre sí (Descripción, Folio 605, línea 19 a Folio 606 línea 2). De otra parte, cuando se calienta el hidrato de Aripiprazol A de la presente invención a 90-125°C, se pueden obtener cristales de Aripiprazol anhidroso B de partícula pequeña en alto rendimiento con buena operabilidad y al mismo tiempo evitar que se peguen los productos del fresado (Descripción, Folio 605, línea 25 a Folio 607, línea 2). Además, los cristales de Aripiprazol anhidroso B que se obtienen de este modo son higroscópicos bajos y la tasa de disolución de los mismos no se reduce considerablemente aún si se almacena por largo tiempo. Por lo tanto, los cristales de Aripiprazol anhidroso B son útiles como materia prima para una preparación de Aripiprazol superior en estabilidad (Descripción, Folio 637, líneas 20 a 22). Estas extraordinarias ventajas no se revelan ni sugieren en el D3. Por lo tanto, las reivindicaciones 12 a 17 son novedosas frente al D3.

9.4. Referente al nivel inventivo Reivindicaciones 1 a 4

Tal como se describe en el Folio 584 líneas 23 a 26 de la Descripción, si el Hidrato Convencional se calienta primero y luego se tritura, se causa una seria aglomeración haciendo el proceso comercialmente inadecuado y el subsiguiente proceso, industrialmente inadecuado. El proceso que usa el hidrato de Aripiprazol A novedoso es el método para producir de una manera industrialmente estable los cristales de Aripiprazol anhidroso B novedoso. Por lo tanto, el hidrato de Aripiprazol A es útil como intermediario para obtener de manera estable los cristales de Aripiprazol anhidroso B y por lo

tanto, consideramos que las reivindicaciones 1 a 4 son inventivas (Descripción Folio 607 líneas 8 a 14).

9.5. Reivindicaciones 5 a 32 y 42 a 77

El Examinador indica que D1 y D2 no revelan la baja higroscopicidad de Aripiprazol anhidroso sino que lo divulgan de una forma inherente. Señalamos al Examinador lo siguiente:

Tal como se revela claramente en los ejemplos adicionales (1) y (2), es claro que los cristales de Aripiprazol anhidroso en D1 son higroscópicos. Por lo tanto, ni D1 ni D2 divulgan la presente invención de una forma inherente. Tal como lo menciona el Examinador, entre los cristales de Aripiprazol anhidroso obtenidos por los métodos en D1 y D2, no hay cristales de Aripiprazol anhidroso novedosos de higroscopicidad baja. Dichos cristales de Aripiprazol anhidroso novedosos de higroscopicidad baja han sido obtenidos por primera vez por los inventores presentes.

La propiedad de higroscopicidad baja es una propiedad significativa que afecta la eficacia del fármaco. El Aripiprazol conocido es higroscópico y tiende a ser un hidrato en una preparación (Tabla 1, Folio 665 de la Descripción). El hidrato de Aripiprazol tiene un problema tal como una tasa de disolución deficiente si se compara con cristales anhidrosos (Tabla 2, Folio 679,). Se prevé que el hidrato de Aripiprazol es absorbido en el cuerpo de una forma deficiente y esto afecta la eficacia del fármaco.

El presente inventor ha encontrado que los cristales de Aripiprazol anhidroso novedosos tienen baja higroscopicidad (es decir, se puede mantener Cmax) que se ha deseado por mucho tiempo y se obtuvieron por el método de producción que se describe en la presente solicitud. Este hecho no se revela en D1 ni en D2. Por lo tanto, las reivindicaciones 5 a 32 y 42 a 77 tienen nivel inventivo.

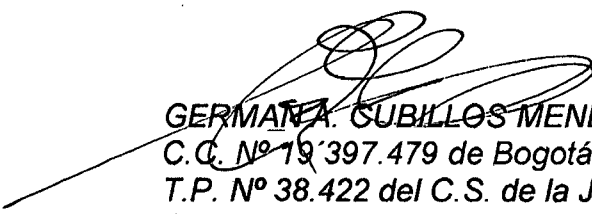
De esta manera dejo contestado el requerimiento, solicitando de nuevo se conceda el privilegio de patente de la referencia.

ANEXOS

1. Formulario único de correcciones y modificaciones que incluye nuevo capítulo reivindicatorio para la solicitud de patente de la referencia.

Sin otro particular me suscribo del Señor Ministro.

Cordialmente,



GERMÁN A. SUBILLOS MENDOZA
C.C. N° 19.397.479 de Bogotá
T.P. N° 38.422 del C.S. de la J.
Código 3667