

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



02 100171 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Indicacion : 02100171 00000000

Folios: 92

Fecha (MM): 2002-11-05 16:04:10

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ELI LILLY AND COMPANY**Dirección: : Lilly Corporate Center,
Indianapolis, IN 46285, Estados Unidos
de América.Nacionalidad o Domicilio: Indianapolis, Estado
de Indiana, Estados Unidos de América.Lugar de Constitución: Estado de Indiana,
Estados Unidos de América.

Teléfono: 3284270 Fax: 8089701

E-mail: ilcco@lloredacamacho.com**IDENTIFICACION**C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **JOSE ANTONIO LLOREDA**Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3284270 Fax: 8089701

E-mail: jilcco@lloredacamacho.comC.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: **BASHORE, Fadla, Najjar; HARTAUER, Kerry, John; MINNETT,**
Michael, Dean; RICKARD, Eugene, Clark y TINGLE, Cheryl, Ann.Dirección: 8950 Mathews Road, Indianapolis, IN 46258 (US); 14907 Pacer
Court, Carmel, IN 46032 (US); 1363 West Smith Valley Road, Greenwood, IN
46142 (US); 9202 Fanchon Drive, Zionsville, IN 46077 (US) y 8870 Ridgeview
Court, Mooresville, IN 46158 (US).

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US01/11736Fecha: 30/04/01Publicación Internacional No. WO 01/85147 A2Fecha: 15/11/01

⑥

Título (54)**"FORMULACIONES ESTABILIZADAS DE 6-HIDROXI-3-(4-[2-(PIPERIDIN-1-IL)
ETOXI] FENOXI)-2-(4-METOXIFENIL) BENZO [b] TIOFENO Y DE SUS SALES"**

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/00

⑧

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

08/05/00

(31) Número de Solicitud

80/203,235

⑨

Comprobante de Pago No. 02-85,997**Fecha: Octubre 3, 2002**

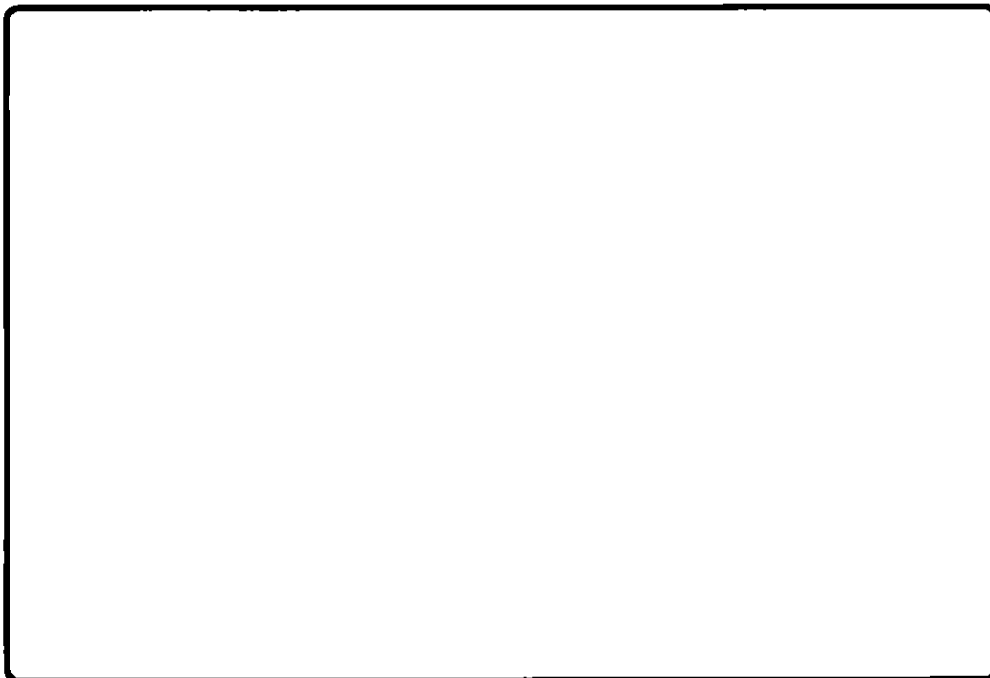
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal. Protocolizado bajo el número 11.271.
- ☐ Documento de cesión del Inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.
- ☒ Otros Informe de Búsqueda Preliminar y Publicación con sus traducciones y dibujos.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLORENTE

FIRMA: [Signature]

C.C. 17.159.881 Bta. C.P. 10.784



2

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 65,997
FECHA : OCTUBRE 3 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3036804	03/10/2002	7,196,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	578,000.00
		TOTAL :	578,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 11.271. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

Folios 4-6 de Extracto y tarjetas
08-07-03

4

7

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente X-13203	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US01/11736	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 30/04/2001	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 08/05/2000
Solicitante ELI LILLY AND COMPANY et al.		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 3 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla II).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. ____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☒ Ninguna de las figuras.

5 8 **REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/US01/11736

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC 7 A61K31/445 A61K9/20 A61K47/18

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

WPI Dato, PAJ, EPO-Internacional, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P,X	FR 2 796 944 A (ELI LILLY) 2 de Febrero de 2001 (2001-02-02) Reivindicaciones 1,10	35
P,X	GB 2 352 716 A (ELI LILLY) 7 de Febrero de 2001 (2001-02-07) Reivindicaciones 1,14	36

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

20 de Noviembre de 2001

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

29/11/2001

Nombre y dirección de correo de ISA
European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Ventura Amat, A

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/US01/11736**Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)**

Este informe de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Si bien las reivindicaciones 21-26 son dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido realizada y basada sobre los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

7 10

Reporte de Búsqueda Internacional Solicitud Internacional No. PCT/US01/11736			
Documento de patente citados en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
FR 2796944 A	02-02-2001	AU 4891200 A	01-02-2001
		AU 6335600 A	19-02-2001
		BR 0003209 A	20-03-2001
		CN 1288007 A	21-03-2001
		DE 10036854 A1	01-03-2001
		DK 200001151 A	30-01-2001
		FI 20001722 A	30-01-2001
		FR 2796944 A1	02-02-2001
		GB 2352717 A	07-02-2001
		GR 2000100265 A	30-03-2001
		HR 20000503 A1	30-06-2001
		JP 2001064277 A	13-03-2001
		LT 2000076 A	26-02-2001
		LU 90617 A2	15-06-2001
		LV 12623 A	20-03-2001
		LV 12623 B	20-07-2001
		MD 20000162 A	30-04-2001
		NL 1015821 A1	30-01-2001
		NO 20003879 A	30-01-2001
		PL 341749 A1	12-02-2001
		PT 102502 A	31-01-2001
		SE 0002792 A	30-01-2001
		SI 20426 A	30-06-2001
		WO 0109116 A2	08-02-2001
GB 2352716 A	07-02-2001	AU 4891100 A	01-02-2001
		AU 6335500 A	19-02-2001
		BR 0003211 A	13-03-2001
		CN 1283622 A	14-02-2001
		DE 10036855 A1	22-03-2001
		DK 200001150 A	30-01-2001
		FI 20001721 A	30-01-2001
		FR 2798384 A1	16-03-2001
		GR 2000100264 A	30-03-2001
		HR 20000502 A1	30-06-2001
		JP 2001048880 A	20-02-2001
		LT 2000075 A	26-02-2001
		NL 1015822 A1	30-01-2001
		NO 20003876 A	30-01-2001
		PL 341748 A1	12-02-2001
		PT 102501 A	31-01-2001
		SE 0002793 A	30-01-2001
		SI 20427 A	30-06-2001
		WO 0109115 A2	08-02-2001
		MD 20000161 A	30-04-2001

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference X-13203	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 01/11736	International filing date (day/month/year) 30/04/2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 08/05/2000
Applicant ELI LILLY AND COMPANY et al.		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1 Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:



contained in the international application in written form.



filed together with the international application in computer readable form.



furnished subsequently to this Authority in written form.



furnished subsequently to this Authority in computer readable form.



the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.



the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.



None of the figures.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/445 A61K9/20 A61K47/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
P,X	FR 2 796 944 A (ELI LILLY) 2 February 2001 (2001-02-02) claims 1,10	35
P,X	GB 2 352 716 A (ELI LILLY) 7 February 2001 (2001-02-07) claims 1,14	36

☐ Further documents are listed in the continuation of box C

Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

I later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

S document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 November 2001

Date of mailing of the international search report

29/11/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P B 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 01/11736

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 21-26 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATI NAL SEARCH REP RT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 01/11736

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2796944	A	02-02-2001	AU 4891200 A	01-02-2001
			AU 6335600 A	19-02-2001
			BR 0003209 A	20-03-2001
			CN 1288007 A	21-03-2001
			DE 10036854 A1	01-03-2001
			DK 200001151 A	30-01-2001
			FI 20001722 A	30-01-2001
			FR 2796944 A1	02-02-2001
			GB 2352717 A	07-02-2001
			GR 2000100265 A	30-03-2001
			HR 20000503 A1	30-06-2001
			JP 2001064277 A	13-03-2001
			LT 2000076 A	26-02-2001
			LU 90617 A2	15-06-2001
			LV 12623 A	20-03-2001
			LV 12623 B	20-07-2001
			MD 20000162 A	30-04-2001
			NL 1015821 A1	30-01-2001
			NO 20003879 A	30-01-2001
			PL 341749 A1	12-02-2001
			PT 102502 A	31-01-2001
			SE 0002792 A	30-01-2001
			SI 20426 A	30-06-2001
			WO 0109116 A2	08-02-2001
GB 2352716	A	07-02-2001	AU 4891100 A	01-02-2001
			AU 6335500 A	19-02-2001
			BR 0003211 A	13-03-2001
			CN 1283622 A	14-02-2001
			DE 10036855 A1	22-03-2001
			DK 200001150 A	30-01-2001
			FI 20001721 A	30-01-2001
			FR 2798384 A1	16-03-2001
			GR 2000100264 A	30-03-2001
			HR 20000502 A1	30-06-2001
			JP 2001048880 A	20-02-2001
			LT 2000075 A	26-02-2001
			NL 1015822 A1	30-01-2001
			NO 20003876 A	30-01-2001
			PL 341748 A1	12-02-2001
			PT 102501 A	31-01-2001
			SE 0002793 A	30-01-2001
			SI 20427 A	30-06-2001
			WO 0109115 A2	08-02-2001
			MD 20000161 A	30-04-2001

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

15 de Noviembre de 2001 (15.11.2001)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 01/85147 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/00

(74) Agente: BOUDREAUX, William, R. y col.; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US01/11736

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Fecha de Registro Internacional: Abril 30 de 2001
(30.04.2001)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Información de Prioridad:
60/203,235 Mayo 8 de 2000 (08.05.2000) US

(71) Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY [US/US];
Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

Publicado:

- sin reporte de búsqueda internacional y para ser publicada de nuevo en el caso de recibo de ese reporte

(72) Inventores; y

(73) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): BASHORE, Fadia, Najjar [US/US]; 8950 Mathews Road, Indianapolis, IN 46259 (US). HARTAUER, Kerry, John [US/US]; 14907 Pacer Court, Carmel, IN 46032 (US). MINNETT, Michael, Dean [US/US]; 1363 West Smith Valley Road, Greenwood, IN 46142 (US). RICKARD, Eugene, Clark [US/US]; 9202 Franchon Drive, Zionsville, IN 46077 (US). TINGLE, Cheryl, Ann [US/US]; 6670 Ridgeview Court, Mooresville, IN 46158 (US).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véanse a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "FORMULACIONES ESTABILIZADAS DE 6-HIDROXI-3-(4-[2-(PIPERIDIN-1-IL)ETOXI]FENOXI)-2-(4-METOXIFENIL) BENZO[b] TIOFENO Y DE SUS SALES"

(57) Resumen: La presente invención está dirigida a formulaciones farmacéuticas que contienen 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno o una sal del mismo; estabilizadas contra la oxidación u otras formas de descomposición por la incorporación de un agente estabilizante seleccionado de metionina, acetilcisteína, cisteína o sales de las mismas.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 November 2001 (15.11.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/85147 A2

- (51) International Patent Classification: A61K 31/00 (74) Agents: BOUDREAUX, William, R. et al.; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US01/11736
- (22) International Filing Date: 30 April 2001 (30.04.2001) (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/203,235 8 May 2000 (08.05.2000) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).
- (72) Inventors; and (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (75) Inventors/Applicants (for US only): BASHORE, Fadla, Najjar [US/US]; 8950 Mathews Road, Indianapolis, IN 46259 (US). HARTAUER, Kerry, John [US/US]; 14907 Pacer Court, Carmel, IN 46032 (US). MINNETT, Michael, Dean [US/US]; 1363 West Smith Valley Road, Greenwood, IN 46142 (US). RICKARD, Eugene, Clark [US/US]; 9202 Panchon Drive, Zionsville, IN 46077 (US). TINGLE, Cheryl, Ann [US/US]; 6670 Ridgeway Court, Mooresville, IN 46158 (US).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette



WO 01/85147 A2

(54) Title: STABILIZED FORMULATIONS OF 6-HYDROXY-3-(4-[2-(PIPERIDIN-1-YL) ETHOXY]PHENOXY)-2-(4-METHOXYPHENYL) BENZO[b]THIOPHENE AND SALTS THEREOF

(57) Abstract: The present invention is directed to pharmaceutical formulations containing 6-hydroxy-3-(4-[2-(piperidin-1-yl)ethoxy]phenoxy)-2-(4-methoxyphenyl)benzo[b]thiophene or a salt thereof; stabilized to oxidation or other forms of decomposition by incorporation of a stabilizing agent selected from methionine, acetylcysteine, cysteine or salts thereof.

AF
14

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente X-13203	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/US01/11736	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 30/04/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 08/05/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K31/00		
Solicitante ELI LILLY AND COMPANY et al.		
1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de ——— páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de ——— páginas.		
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 08/11/2001	Fecha de terminación de este reporte 25/03/2002	
Nombre y dirección de correo de la IPEA European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Funcionario autorizado FLETCHER A S	

I. Bases del Reporte

La base de este examen preliminar internacional es la solicitud como se presentó originalmente.

III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

La cuestión de si la invención reivindicada parece ser novedosa, envolver nivel inventivo, o ser industrialmente aplicable no ha sido la materia del examen preliminar internacional con respecto a las reivindicaciones que no han sido buscadas (Artículo 17(2)(a) ó (3) y Regla 66.1(e) PCT); ver también reporte de búsqueda internacional).

V. Afirmación razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o la aplicación industrial.

En el grado que el examen preliminar internacional ha sido llevado a cabo (ver ítem III anterior), lo siguiente es puntualizado:

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención como está definida en por lo menos algunas de las reivindicaciones, las cuales han sido la materia de un reporte de búsqueda internacional, parece cumplir el criterio mencionado en el Artículo 33(1) de la PCT, esto es, parece ser novedoso, involucrar nivel inventivo y tener aplicación industrial.

El: Lilly
x-13203
G
16

PATENT CO PERATI N TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

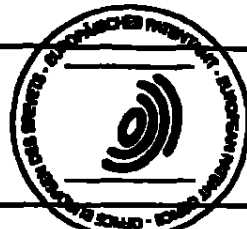
Applicant's or agent's file reference X-13203	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/16)
International application No. PCT/US 01/ 11736	International filing date (day/month/year) 30/04/2001	Priority date (day/month/year) 08/05/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/00		
Applicant ELI LILLY AND COMPANY et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of _____ sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 08/11/2001	Date of completion of this report 25/03/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel: (+49-89) 2399-0, Tlx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer FLETCHER A S 

Form PCT/IPEA/09 (cover sheet) (July 1998)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US 01/ 11736

7-26
17

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT? i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

**FORMULACIONES ESTABILIZADAS DE 6-HIDROXI-3-(4-[2-(PIPERIDIN-1-IL)ETOXI]FENOXI)-2-(4-METOXIFENIL)BENZO
[b] TIOFENO Y DE SUS SALES**

RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD

La presente invención está dirigida a formulaciones farmacéuticas que contienen 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno o una sal del mismo; estabilizadas contra la oxidación u otras formas de descomposición por la incorporación de un agente estabilizante seleccionado de metionina, acetilcisteina, cisteína o sales de las mismas.

**FORMULACIONES ESTABILIZADAS DE
6-HIDROXI-3-(4-[2-(PIPERIDIN-1-IL)ETOXI]FENOXI)-2-(4-
METOXIFENIL)BENZO[b]TIOFENO Y DE SUS SALES**

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El clorhidrato de 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno (clorhidrato de arzoxifeno) se describió de manera genérica por primera vez en la Patente de los EE.UU. No. 5,510,357 ('357) y fue específicamente revelado en la Patente de los EE.UU. No. 5,723,474 ('474). Tanto la patente '357 como la '474 se incorporan aquí con propósitos de mera referencia. El arzoxifeno, bien sea en su forma de base libre ó en su forma de sal, es un antagonista/agonista no esteroideal mixto de los estrógenos, útil para, *inter alia*, reducir los niveles de colesterol sérico y para inhibir la hiperlipidemia, osteoporosis, cánceres estrógeno-dependientes entre los que se incluyen el cáncer de seno y el cáncer de útero, endometriosis, desórdenes del SNC incluyendo la enfermedad de Alzheimer, proliferación de las células del músculo liso aórtico, y restenosis. El compuesto se encuentra actualmente bajo evaluación clínica para el tratamiento y prevención de la osteoporosis y el tratamiento del cáncer endometrial y cáncer de seno en mujeres. Específicamente, el arzoxifeno es útil, y está siendo clínicamente evaluado, para el tratamiento del cáncer de seno metastásico en receptores positivos; el tratamiento coadyuvante de pacientes receptores positivos siguiendo una terapia local ó sistémica apropiada; la reducción de la recurrencia de cáncer de seno invasivo y no invasivo; la reducción de la incidencia de cáncer de seno invasivo y carcinoma ductal *in situ* (DCIS, sigla en Inglés de ductal carcinoma *in situ*). El arzoxifeno también es útil en

23
70

combinación con la radioterapia; inhibidores de la aromatasa, tales como la Aminoglutemida (CYTANDREN®), Anastrozol (ARIMIDEX®), Letrozol (FEMARA®), Formestane (LENATRON®), Exemestane (AROMASIN®), y similares; análogos de la LHRH, tales como Goserlin (ZOLADEX®), Leuprolide (LUPRON®), y similares; e inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Se sabe que el arzoxifeno se descompone con el tiempo según se evidencia por la formación de productos de degradación, particularmente un producto N-óxido de degradación y un producto de degradación por clivaje (escisión). La formación de productos de degradación de un ingrediente farmacéutico activo es por supuesto indeseable. Tales productos de degradación tienen el potencial de conducir a efectos secundarios y a la innecesaria exposición de los pacientes. El control de los productos de degradación o de las impurezas es regulado por las pautas establecidas por la International Conference on Harmonization (ICH), y son implementados por las autoridades reguladoras nacionales tales como la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos de América. Los lineamientos de la ICH definen los niveles de tales productos de degradación o impurezas para los cuales debe ejecutarse la identificación de su estructura y su caracterización mediante estudios clínicos o toxicológicos apropiados.

No fueron exitosos los primeros intentos realizados para reducir la formación de productos de degradación del arzoxifeno en una composición farmacéutica. La inclusión de la molécula antioxidante clásica (ácido ascórbico) en realidad aumenta la formación del producto de degradación N-óxido del arzoxifeno, como también la formación de otros productos de degradación, los cuales presentan sus más altos niveles inmediatamente después de la manufactura, y una rata de formación incrementada

de éstos durante el almacenamiento. Según se indica en la literatura farmacéutica (véase Akers M.J., *Journal of Parenteral Science and Technnnology*, 36(5): 222-227 (1982)), no existe ningún método confiable para predecir la eficacia de la actividad antioxidante en los productos farmacéuticos.

Hemos descubierto ahora que la adición de un agente estabilizante seleccionado entre metionina, acetilcisteína, cisteína o las sales de éstas, como parte de la composición farmacéutica de las tabletas de arzoxifeno reduce en gran medida la formación de productos de degradación durante el proceso de manufactura y/o durante el almacenamiento del producto medicinal.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es una gráfica de la calorimetría de escaneo diferencial (DSC) / análisis termogravimétrico (TGA), representativa del S-II.

La Figura 2 es una gráfica de la DSC/TGA representativa para la F-I.

La Figura 3 es una gráfica de DSC/TGA representativa para la F-III.

La Figura 4 ilustra un patrón de difracción de rayos X en pulverizado (XRD) de la F-III tomado a $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa de $35 \pm 10\%$, y los patrones XRD para S-II y F-I.

La Figura 5 ilustra las isotermas de sorción de humedad de F-I y F-III.

La Figura 6 ilustra los cambios, en función de la humedad relativa, en el patrón de XRD de F-III.

25
22

La Figura 7 ilustra los cambios, en función de la humedad relativa, en el patrón de XRD de la F-I.

La Figura 8 ilustra la desolvatación de S-II en función del tiempo de secado y la temperatura.

La Figura 9 ilustra patrones XRD para puntos de tiempo seleccionados en la desolvatación de S-II.

La Figura 10 es un gráfica TGA representativa para F-V.

La Figura 11 es una gráfica DSC representativa para F-V.

La Figura 12 es un patrón de XRD representativo para F-V.

RESUMEN BREVE DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno ó una sal de éste; un agente estabilizante seleccionado entre metionina, acetilcisteína, cisteína ó sales de éstas en una cantidad suficiente para efectuar la estabilización contra la descomposición; y excipientes farmacéuticamente aceptables.

También se revela en la presente invención un método para estabilizar una formulación farmacéutica de 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno ó una sal de éste contra la descomposición durante el proceso de manufactura o durante el almacenamiento del producto medicinal. Dicho método comprende la incorporación en dicha formulación farmacéutica, además de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-

1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]-tiofeno ó de una sal de éste, y de uno ó más farmacéutica vehículos portadores, diluentes, ó excipientes, de un agente estabilizante seleccionado entre metionina, acetilcisteína, cisteína ó sales de éstas en una cantidad suficiente para efectuar la estabilización contra la descomposición.

Se revela además un método para inhibir una condición patológica seleccionada del grupo conformado por: fibrosis uterina, endometriosis, proliferación de las células del músculo liso de la aorta, restenosis, cáncer de seno, cáncer uterino, cáncer de próstata o hiperplasia prostática benigna, pérdida de hueso, osteoporosis, enfermedad cardiovascular, hiperlipidemia, desórdenes del SNC, y enfermedad de Alzheimer; método que comprende la administración a un mamífero en necesidad de éste, de una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica revelada en el presente documento.

Adicionalmente, se revelan formulaciones farmacéuticas estabilizadas que contienen las formas cristalinas F-I, F-III ó F-V del clorhidrato de arzoxifeno.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Arzoxifeno (v.g., el compuesto 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno), y las sales de éste, pueden prepararse tal como se describe en la Patente de los EE.UU. No. 5,510,357 ('357) y en la Patente de los EE.UU. No. 5,723,474 ('474), patentes mencionadas aquí con propósitos de mera referencia .

El clorhidrato de arzoxifeno en bruto preparado mediante los procedimientos descritos en '474 (Ejemplo 41, cristalización a

partir de una mezcla de etanol y acetato de etilo, filtración y secado de la torta de filtración al vacío hasta peso constante a temperatura ambiente) se caracterizó mediante XRD y se encontró que era escasamente cristalino. La RMN ^1H confirmó que el material en bruto contenía 6% de acetato de etilo.

El procedimiento de cristalización descrito en '474 fue posteriormente modificado de modo que el etanol se agregara a una suspensión de clorhidrato de arzoxifeno crudo en acetato de etilo en reflujo. Luego del enfriamiento y la filtración al vacío, el sólido resultante de tal procedimiento modificado se presenta a manera de un solvato mezclado acetato de etilo/agua, altamente cristalino, del clorhidrato de arzoxifeno (de aquí en adelante denominado S-II), el cual, más tarde se descubrió que constituía el material de partida para la F-I (otra forma cristalina del clorhidrato de arzoxifeno).

La F-I se prepara mediante la remoción del acetato de etilo de la red cristalina del S-II por secado al vacío/recocido del S-II a elevadas temperaturas. El tiempo y temperatura requeridos para la recocción del S-II y preparar la F-I variará de lote a lote pero típicamente es del orden de 5 días a aprox. 100°C . Las altas temperaturas son necesarias para efectuar la conversión de S-II a F-I, ya que la formación de una pasta de S-II en agua a temperatura ambiente ó el almacenamiento de una muestra a una humedad relativa (HR) del 98% durante 3 semanas, no permite ningún grado de conversión a F-I. Por otra parte, el secado del S-II en un horno de convección a altas temperaturas, tampoco desolvata el material, lo cual sugiere que también se requiere vacío para remover el acetato de etilo de la red cristalina del S-II.

Una forma preferida del clorhidrato de arzoxifeno es la F-III. La F-III se prepara y aísla fácilmente a temperatura ambiente.

Una ventaja de la F-III es que se requieren condiciones de secado apenas moderadas a fin de remover los bajos niveles residuales del solvente usado para la cristalización. Tales condiciones de secado moderadas consistentemente dan como resultado un sólido de alta pureza y cristalinidad y por lo tanto, el uso de la F-III elimina los aspectos toxicológicos asociados con el solvente orgánico residual y el solvente orgánico que pueda quedar en la red cristalina. Además, la preparación de la F-III es sencilla y eficiente, v.g., es manejable para la manufactura a gran escala.

La F-III puede fácilmente prepararse y aislarse a temperatura ambiente mediante cristalización del clorhidrato de arzoxifeno (ó cualquier polimorfo/solvato de éste) a partir de una mezcla de isopropil alcohol (IPA) y agua. Típicamente, el clorhidrato de arzoxifeno puede suspenderse en una mezcla de IPA y agua y calentarse con el fin de efectuar la disolución del clorhidrato de arzoxifeno usado como material de partida. Una vez se haya logrado la disolución, se deja enfriar la solución primero lentamente a temperatura ambiente y luego (con ayuda de un baño de hielo o refrigeración) a una temperatura entre 0 y 5°C. Después de que haya transcurrido una cantidad de tiempo suficiente como para que ocurra la cristalización, los cristales pueden recolectarse por filtración al vacío y secarse al vacío hasta peso constante, obteniendo así la F-III.

Entre los materiales de partida clorhidrato de arzoxifeno apropiados para efectuar la anterior cristalización se incluyen, sin hacer una lista exhaustiva de éstos, el S-II, la F-I, el clorhidrato de arzoxifeno preparado según los procedimientos descritos en '474, ó cualquier mezcla de éstos. No resulta importante cuál forma de clorhidrato de arzoxifeno se tome como material de partida, debido a que la cristalización a partir de IPA y agua, siguiendo los

procedimientos descritos en el presente documento, da lugar a la formación de cristales de la forma cristalina F-III. La proporción entre el agua y el IPA (v:v) va, generalmente, desde aprox. 1:1 hasta 5:1. Con preferencia, la proporción varía entre 2,5 y 3,5:1. Mejor aún, la proporción se sitúa entre 2,9 y 3,1:1. La proporción IPA/agua no resulta crítica para efectuar la cristalización de la F-III, sin embargo, sí afecta el rendimiento. Preferiblemente, después de la recolección de los cristales por filtración al vacío, la torta húmeda de F-III se lava con agua desionizada fría antes de secar al vacío. Por otra parte, se prefieren temperaturas de secado ligeramente elevadas (aprox. 50°C durante 12 - 24 horas). Para la síntesis a escala comercial de la forma cristalina F-III, puede ser ventajoso usar semillas de cristalización, de F-III.

En un proceso preferido, la F-III se prepara, aísla, y purifica enseguida de la remoción química del grupo 6-isopropil, protector de hidroxil, del clorhidrato de 6-isopropoxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno (precursor A). La reacción de desprotección se monitorea en función de la remoción completa del grupo protector isopropil y, luego de que se determine que la remoción se ha completado sustancialmente, el trabajo normal de laboratorio a seguir con la reacción preferiblemente incluirá una cristalización bajo las condiciones que permiten la obtención de F-III, ya discutidas antes. Los métodos para la preparación del precursor A y para la remoción del grupo isopropilo pueden consultarse en la Patente de los EE.UU. No. 5,723,474, mencionada aquí con propósitos de sola referencia.

En otro proceso preferido, la F-III se prepara, aísla y purifica a continuación de la reducción química del S-óxido y de la remoción química del grupo bencilo, protector del 6-hidroxilo, del 6-benciloxi-3-(4-[2-(piperidin-1-

30
27

il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno-(S-óxido),
(precursor B). Las reacciones de reducción y desprotección se monitorean en función de la completa reducción del sulfóxido a sulfuro y la completa remoción del grupo bencil protector del grupo funcional hidroxí. Una vez se determine que la reducción-remoción sustancialmente se hayan completado, el trabajo normal de laboratorio de la mezcla de reacción preferiblemente incluirá una cristalización bajo condiciones que produzcan la F-III, en la forma antes discutida. Los métodos para la preparación del precursor B, la remoción del grupo bencil, y para la reducción del 1-sulfóxido al correspondiente sulfuro, pueden también encontrarse en la patente previamente citada como referencia, Patente de los EE.UU. No. 5,723,474.

Independientemente de la química utilizada en los pasos de desprotección y reducción, la cristalización del clorhidrato de arzoxifeno a partir de una solución isopropil alcohol/agua, dará lugar consistentemente a cristales de F-III con alta pureza.

Otra forma preferida del clorhidrato de arzoxifeno es la F-V. La F-V puede prepararse por secado -ya sea a temperatura ambiente ó a una temperatura ligeramente elevada- del sólido cristalino aislado a temperatura ambiente por cristalización del clorhidrato de arzoxifeno (ó cualquier polimorfo/solvato de éste) a partir de metanol, etanol ó isopropanol ó mezclas acuosas de metanol. Cuando se usa etanol o isopropanol, el contenido de agua en dichos solventes preferiblemente es inferior a 0,2% (A.C.S. grado espectrofotométrico). Preferiblemente, la composición acuosa contiene menos de 30% de metanol por volumen de agua. Con mayor preferencia, la F-V se prepara mediante secado -ya sea a temperatura ambiente ó a temperaturas ligeramente elevadas- del sólido aislado por

cristalización a partir de metanol acuoso en donde el volumen de agua se sitúa entre 20% y 5%. Mejor aún, la F-V se prepara mediante secado a 50 - 70°C bajo vacío del sólido aislado a temperatura ambiente por cristalización del clorhidrato de arzoxifeno (ó cualquier polimorfo/solvato de éste) a partir de metanol acuoso en donde el contenido de agua, en volumen, es del 15%.

Típicamente, el clorhidrato de arzoxifeno pueden disolverse en metanol (aprox. 1 g de soluto/20 mL de solvente) y opcionalmente calentarse con el fin de efectuar la disolución del material de partida clorhidrato de arzoxifeno. Una vez se haya logrado la disolución, la solución puede opcionalmente concentrarse hasta obtener aprox. 1 g de soluto/5 mL de solvente, v.g., mediante destilación, antes de dejar que la solución se enfríe lentamente a temperatura ambiente. Una vez alcanzada la temperatura ambiente, la solución puede opcionalmente enfriarse aún más (con ayuda de un baño de hielo o refrigeración) a una temperatura entre 0 y 5°C. Después de que haya transcurrido una cantidad suficiente de tiempo para que ocurra la cristalización, los cristales de F-V pueden recolectarse mediante filtración al vacío y lavarse con metanol frío (aprox. 0°C) antes de efectuar el secado al vacío, hasta peso constante. Se prefiere el uso de temperaturas de secado ligeramente elevadas (aprox. 50°C durante 12 - 48 horas) en presencia de una purga de nitrógeno. Par la síntesis de F-V a escala comercial, puede ser ventajoso sembrar la solución de cristalización con F-V.

Entre los materiales de partida clorhidrato de arzoxifeno apropiados para ejecutar la anterior cristalización se incluyen, sin hacer una lista exhaustiva de éstos, S-II, F-I, F-III (las formas solvatadas y las formas cristalinas no estequiométricamente hidratadas del clorhidrato de arzoxifeno,

descritas en las Solicitudes de Patente PCT: PCT/US00/16332 y PCT/US00/16333, mencionadas aquí con propósitos de sola referencia), el clorhidrato de arzoxifeno preparado según los procedimientos descritos en '474, ó cualquier mezcla de los anteriores. No es importante la forma del clorhidrato de arzoxifeno de la cual se parte, debido a que la cristalización a partir de metanol anhidro, siguiendo los procedimientos descritos en el presente documento, da como resultado cristales de F-V.

Caracterización y Diferenciación de las Formas

S-II, F-I, F-III, y F-V

Se usaron los métodos DSC/TGA, sorción/desorción de humedad y XRD para caracterizar las formas S-II, F-I, F-III y F-V. El TGA es con frecuencia muy útil para distinguir entre las diferentes formas sólidas de un material, en razón a que la temperatura a la cual ocurre un cambio físico en un material es usualmente característica de un polimorfo o solvato en particular. La DSC, por su parte, es una técnica con frecuencia usada para investigar compuestos que presenten formación de polimorfismo y de solvatos. Las isotermas de sorción de humedad proporcionan una evaluación del grado de higroscopicidad asociada con un material dado y la caracterización entre hidratos versus no hidratos. Finalmente, la XRD es una técnica que detecta el ordenamiento en un rango grande existente en un material cristalino.

El clorhidrato de arzoxifeno preparado según los procedimientos descritos en la patente '474, produjo patrones de XRD con pobres relaciones señal/ruido y unos valores de base elevados, atributos indicadores de un material pobremente cristalino. Por lo tanto, se hicieron las comparaciones entre F-I / F-III versus el material S-II producido mediante los

procedimientos de cristalización modificados del clorhidrato de arzoxifeno antes discutidos (adición de etanol a una suspensión de clorhidrato de arzoxifeno en acetato de etilo en reflujo).

En las Figuras 1, 2 y 3, se ilustran las gráficas DSC/TGA representativos de las formas S-II, F-I y F-III, respectivamente. La gráfica de DSC para el solvato S-II exhibe una endoterma amplia a 62°C, lo cual corresponde a la pérdida de acetato de etilo y agua por parte de la red cristalina. La endoterma a 152°C, representa una fusión. Una pérdida de peso observada en el TGA (análisis termogravimétrico) de aproximadamente 2,5% ocurre de manera simultánea con la primera transición, mientras la pérdida de peso restante del 0,5%, ocurre solo hasta el momento del inicio de la fusión, sugiriendo que algunas moléculas de solvente se encuentran más fuertemente ligadas a la red cristalina.

La gráfica de DSC de la F-I revela una endoterma amplia a 75°C, seguida por una segunda endoterma a 155°C correspondiente a una fusión. La gráfica del TGA de F-I muestra una pérdida gradual de peso de 0,3%, seguida por una pérdida aguda de 1.5%, pérdidas las cuales representan la deshidratación de la red cristalina. El inicio de la primera transición DSC y la correspondiente pérdida de peso TGA se observan ligeramente discordantes debido a la diferencia en las ratas de calentamiento. La pérdida inicial de peso representa aguas de hidratación débilmente ligadas, mientras que la segunda pérdida de peso es consistente con las aprox. 0,5 moles de agua presentes en la red cristalina a humedades relativas muy bajas (por debajo de 5% - véase datos de la sorción de humedad).

La gráfica de DSC de la F-III exhibe una endoterma amplia de baja temperatura, a 30°C, seguida por una segunda endoterma amplia y relativamente débil a 70°C, y una transición final a 146°C correspondiente a una fusión. La pérdida de peso aguda del 1.5% (-0,5 moles) en la gráfica TGA coincide con la primera endoterma correspondiente a la pérdida de moléculas de agua débilmente ligadas, mientras que la pérdida de peso del 1,6% adicional observada por encima de 60°C representa la pérdida de moléculas de agua más fuertemente ligadas, v.g., aquellas que están presentes a muy bajas humedades relativas. La pérdida de peso observada después de 170°C, corresponde a la descomposición de F-III.

En la Figura 4, se ilustra un patrón de XRD para la F-III tomado a $25 \pm 2^\circ\text{C}$ y humedad relativa (HR) de $35 \pm 10\%$, y los patrones XRD de S-II y F-I. Los patrones XRD de F-I y F-III muestran picos agudos y una línea base (baseline) plana, un indicativo de materiales altamente cristalinos. Los datos correspondientes a los espaciamentos de las líneas d y I/I_0 se tabulan en la Tabla 1. Aunque muchas de las reflexiones intensas se encuentran generalmente en ángulos de difracción similares, cada una las formas produce un patrón de difracción en pulverizado diferente, lo cual permite hacer una clara distinción entre S-II, F-I y F-III.

Es bien conocido en el campo de la cristalografía el hecho de que, en cualquier polimorfo dado, las intensidades relativas de los picos de difracción pueden variar debido a la orientación preferida resultante de factores tales como la morfología de los cristales. En los casos en donde los efectos de la orientación preferida estén presentes, las intensidades pico se alteran, pero las posiciones características de los picos del polimorfo se mantienen inalteradas. Véase, v.g., la Farmacopea de los Estados Unidos

(USP) # 23, el Formulario Nacional (NF) #18, páginas 1843-1844, 1995. Por otra parte, se sabe también en este campo de la cristalografía que, en cualquier forma cristalina dada, las posiciones de los picos angulares pueden variar ligeramente. Por ejemplo, las posiciones de los picos pueden correrse debido a una variación en la temperatura a la cual se analiza la muestra, el desplazamiento de la muestra, o debido a la presencia o ausencia de un estándar interno. En el presente caso, se han considerado las potenciales variaciones en la posición de los picos, fijando dicha variabilidad en $\pm 0,2^\circ$ en la escala 2θ , sin que esto altere la identificación inequívoca de las formas F-I, F-III ó F-V.

Por lo tanto, con base en las intensidades de los picos así como también en la posición de los picos, la forma cristalina F-III puede identificarse por la presencia de picos a $4,63 \pm 0,2$, $7,82 \pm 0,2$, $9,29 \pm 0,2$, $13,97 \pm 0,2$, $7,62 \pm 0,2$, $20,80 \pm 0,2$, y $24,31 \pm 0,2^\circ$ en 2θ ; siempre y cuando el patrón sea obtenido a una temperatura de $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ y una humedad relativa de $35 \pm 10\%$ usando una fuente de radiación de cobre.

Un método bien conocido y aceptado para la búsqueda de formas cristalinas en la literatura es el método "Fink". El método Fink hace uso de las cuatro líneas más intensas para la búsqueda inicial, seguidas de las siguientes cuatro líneas más intensas. De acuerdo con dicho método, con base en intensidades pico así como también en la posición de los picos, pueden identificarse la forma F-V gracias a la presencia de picos a $7,3 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $15,9 \pm 0,2$, y $17,6 \pm 0,2^\circ$ en 2θ ; cuando el patrón es obtenido usando una fuente de radiación de cobre. La presencia de F-V puede adicionalmente confirmarse por los picos a $17,9 \pm 0,2$, $18,2 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, y $21,5 \pm 0,2^\circ$ en 2θ ; cuando el patrón es obtenido usando una fuente de radiación de cobre.

26
33

Tabla 1

S-II		F-I		F-III	
d ($^{\circ}2\theta$)	I/I ₀ (%)	d ($^{\circ}2\theta$)	I/I ₀ (%)	d ($^{\circ}2\theta$)	I/I ₀ (%)
4,67	1,3	4,92	2,6	4,63	20,8
5,03	6	7,69	34,6	7,82	100
6,83	5,8	7,91	100	9,29	16,9
7,17	16,1	9,89	2,5	10,16	22,7
7,73	100	10,22	2	10,35	5,4
9,03	1,3	10,74	7,4	13,77	10,7
9,31	1,7	14,86	9,1	13,97	15,2
9,66	2,4	15,45	2,3	15,06	6,9
10,27	1,6	15,92	15,9	15,71	22,3
10,47	2,2	16,67	1,7	15,87	7,4
10,91	6,3	16,98	3,1	16,35	34,5
13,63	2,1	18,28	17,8	16,77	12,3
14,09	4,6	18,56	7	17,28	10
15,10	4,1	20,58	13,1	17,62	47,9
15,52	10,5	20,85	8,8	18,09	43,9
16,45	9,1	21,64	3,9	20,43	42
16,67	7,6	22,19	4,8	20,80	33,6
17,21	4,9	22,65	2,9	21,31	42,7
17,53	2,4	23,28	3,4	21,71	13
18,33	28,2	23,97	11,8	21,85	14,5
18,69	11,1	24,31	6,3	22,13	12,8
19,37	3,5	25,52	3,9	22,26	16,3
20,29	8,6	26,20	3,4	23,51	13,2
20,64	17,2	26,47	3,1	23,69	15,9
21,02	12,7	28,84	6,4	23,91	25,6
21,68	5,1	30,13	3,5	24,31	38,7
22,01	8,3	31,12	2,9	25,22	8
22,29	8			25,67	8,9
23,17	7,8			27,05	18,9
23,39	9,1			27,89	13,3
24,30	13,6			28,24	8,6
25,76	3,4			28,71	21,3
26,05	4			29,89	8,9
26,63	5,5			30,24	18,7
27,01	3,1			30,88	5,8
27,49	2,8			31,44	7,6
28,10	1,8			33,06	4,5
28,73	10,9			34,36	6
29,42	3,2				
30,00	3,7				
30,89	2,1				
31,34	2,4				
31,70	1,1				
32,81	1				
32,91	0,8				
33,48	2				

Caracterización Adicional de las Formas

F-I, F-III, y F-V

Se realizaron estudios de higroscopicidad para F-I y F-III. Las isotermas de sorción de humedad de F-I y F-III se ilustran en la Figura 5. Después de la exposición inicial de las muestras a aproximadamente una HR del 5%, se observó una ganancia inmediata de peso de 1,5% y de 1,7% de humedad en las formas F-I y F-III, respectivamente, equivalente a aproximadamente 0,5 moles de agua. Ambas formas exhibieron una continua sorción de humedad a través de todo el rango de humedades, lo cual probablemente se debe a la incorporación de moléculas de agua en las redes cristalinas.

La diferencia en la captación de humedad entre las dos formas probablemente refleja la cantidad de agua que puede ser incorporada dentro de las dos redes cristalinas (v.g., la cantidad de espacio disponible en la red cristalina que puede acomodar moléculas de agua). La carencia de histéresis en las isotermas de sorción-desorción de F-I y F-III indica que las formas cristalinas se equilibran rápidamente a cualquier humedad dada.

Los perfiles de sorción de humedad de las formas F-I y F-III revelan que estas formas son esencialmente hidratos no estequiométricos. A humedades relativas ambientales (aprox. una HR del 50%), la forma cristalina F-I contiene aprox. 2,2% de agua, ligeramente más que un verdadero "hemihidrato" (1,7%, teórico), mientras que la forma cristalina F-III sorberá suficiente humedad (aprox. 3,7%) como para ser considerada un "monohidrato" (3-4%, teórico. Las formas F-I y F-III rápidamente se equilibran con la atmósfera, de modo que el contenido de agua observado mediante técnicas analíticas

refleja la humedad relativa reinante durante el tiempo de la recolección de los datos. Las diferencias lote-a-lote observadas en los datos de la DSC, probablemente son el resultado del hecho de que las muestras se hidratan en diferentes grados debido a las diferentes condiciones ambientales de almacenamiento.

Se obtuvieron patrones de XRD para muestras de F-I y F-III almacenadas a diferentes humedades relativas. La Figura 6 ilustra los cambios observados cuando F-III se equilibró a humedades relativas (HR) de aproximadamente 0, 22, 50 y 80%. Se observa un corrimiento gradual de los picos iniciales (HR de 0%) para la forma cristalina F-III en aprox. 13,8, 17,6, 18,0, 20,5 y 24,0° en 2 θ , así como también un ligero corrimiento de los picos de menor intensidad, a medida que se incrementaba la humedad relativa. Los cambios observados en los patrones XRD de F-III indican que las dimensiones de las células unitarias experimentan cambio, presumiblemente para acomodar las moléculas de agua débilmente ligadas a medida que se incrementa la humedad relativa. El continuo corrimiento de los picos con la humedad se correlaciona bien con los datos de sorción de humedad, datos los cuales revelan una ganancia de peso gradual a través de este rango de HR, suministrando así evidencia de la formación variable del hidrato.

Un experimento similar se llevó a cabo con la F-I para determinar si la variación de la humedad relativa tiene un efecto similar sobre su red cristalina. La Figura 7 presenta patrones XRD tomados para muestras de F-I que se equilibraron a aproximadamente 0, 25, 52, 73 y 95% de HR. Las reflexiones intensas observadas a aprox. 8,8 y 26,8° en 2 θ , representan la presencia de un standard interno. Se observó un muy ligero corrimiento de los picos a una HR del 0%, a aprox., 7,7, 18,3,

18,5, 20,5, 20,8° en 2θ a medida que se incrementaba la humedad relativa. Los picos observados en aprox. 7,7, 20,8, y 24,1 también aparecen ligeramente ampliados y menos resueltos a humedades relativas más altas, indicando con ello que el agua está siendo sorbida dentro de los componentes amorfos (ó plastifica el sólido) particularmente a HR de 73 y 95% (véase Figura 5). El corrimiento de los picos en los patrones XRD de F-I es menos dramático que los corrimientos observados cuando F-III fue expuesta a diferentes humedades relativas. Esto sugiere que la red cristalina de F-I no sufre la misma expansión y/o contracción de la red cristalina de F-III.

Se encontró que F-I y F-III eran físicamente estables en todo el rango de humedad relativa, a pesar de la capacidad de la forma III para sorber casi el doble de agua. Las dos formas exhibieron un tamaño de cristales, una morfología, y unas solubilidades acuosas y ratas de disolución comparables.

Se llevó a cabo un estudio de secado para monitorear la desolvatación de S-II en función del tiempo de secado y la temperatura (véase Figura 8). Los patrones XRD de puntos de tiempo seleccionados se ilustran en la Figura 9. Los patrones XRD muestran los cambios que ocurren a medida que el nivel de acetato de etilo en la red cristalina decrece. La muestra usada en el estudio de secado pudo haberse desolvatado parcialmente debido a que se usó la filtración al vacío para aislar el sólido.

Muchos picos de difracción encontrados en el estudio de desolvatación de S-II aparecen en ángulos similares, confirmando que las redes cristalinas de S-II y F-I son muy similares. La desaparición de picos de difracción a aprox. 6,8, 7,2 y 14,0° en 2θ después de apenas un mínimo secado (punto de

40
34

tiempo B) sugiere que estas reflexiones pueden atribuirse a planos cristalográficos que contienen la densidad electrónica parcial de las moléculas de acetato de etilo.

El prolongado recocido del material solvatado usando vacío y altas temperaturas produjo la forma cristalina F-I. La F-I preparada en esta forma reveló un alto grado de cristalinidad según la XRD. Por lo tanto, el material generado por cristalización a partir de una solución de etanol y acetato de etilo, seguida por un secado al vacío durante apenas unas pocas horas como se describe en la patente '474, exhibió una muy pobre cristalinidad debido a que tales procedimientos dan como resultado un S-II parcialmente desolvatado.

En la Figura 10 aparece una gráfica representativa del TGA de F-V. El análisis termogravimétrico de F-V no reveló pérdida de peso alguna indicando el aislamiento de una forma cristalina no solvatada.

El análisis DSC de F-V reveló una endoterma de fusión aguda a 174-175°C como se ilustra en la Figura 11, la cual es significativamente más alta que la observada para F-III.

La isoterma de sorción/desorción de humedad obtenida para F-V presentó un incremento de peso de 0,11% en el rango de HR de 0-95% indicando la presencia de una forma cristalina anhidra estable con muy pequeña propensión a adsorber agua o de convertirse a una forma hidratada del clorhidrato de arzoxifeno.

El patrón de XRD de F-V contiene picos agudos y una línea base plana, indicativo de materiales altamente cristalinos. En la Tabla 1A se tabulan, para F-V, las posiciones de los picos

angulares en 2θ y los datos I/I_0 correspondientes a todos los picos con intensidades iguales ó 10% mayores a la del pico más grande. Todos los datos de la Tabla 1A se expresan con una precisión de $\pm 0,2^\circ$. Aunque muchas de las reflexiones intensas se observan, generalmente, en ángulos de difracción similares a los reportados para S-II, F-I y F-III, cada una de las formas proporciona un patrón de difracción en pulverizado diferente, lo cual permite hacer una clara distinción entre S-II, F-I, F-III y F-V.

El análisis de la difracción de rayos X en pulverizado a temperaturas variables realizado para F-V, no reveló ningún cambio significativo en el patrón de difracción hasta la temperatura de 125°C , lo cual es consistente con el perfil de la DSC, indicativo de una forma cristalina estable.

Tabla 1A

Angulo 2θ	I/I_0 %	Angulo 2θ	I/I_0 %	Angulo 2θ	I/I_0 %
7,3	45	17,6	72	22,6	19
9,0	22	17,9	83	23,3	20
10,0	10	18,2	56	24,4	46
12,8	39	18,9	82	25,8	38
14,6	15	19,8	27	27,4	32
15,5	50	21,5	100	28,2	18
15,9	64				

Las formas cristalinas F-I y F-III del clorhidrato de arzoxifeno antes descritas tienen varias ventajas frente al estado anterior de la técnica. Frente al clorhidrato de arzoxifeno producido por los procedimientos descritos en la patente '474, las presentes formas F-I y F-III son físicamente

más estables a temperatura ambiente y, por lo tanto, más manejables para el desarrollo farmacéuticos, v.g., desarrollo de una formulación farmacéutica. Además, las formas F-I y F-III son mucho más cristalinas que la forma revelada en '474. En general, los materiales cristalinos son menos higroscópicos y más estables (v.g., menos propensos a sufrir degradación química) que los materiales amorfos y son, por lo tanto, más apreciados para el procesamiento de las formulaciones. Por otra parte, a diferencia de la forma de clorhidrato de arzoxifeno producida por los procedimientos descritos en '474, la cual contiene acetato de etilo y agua en su red cristalina, las presentes formas F-I y F-III contienen únicamente agua.

La forma cristalina F-V del clorhidrato de arzoxifeno presenta varias ventajas frente a la forma conocida en el estado anterior de la técnica descrita en la patente '474 y frente a las formas F-I y F-III descritas en las solicitudes de patente PCT anteriormente mencionadas. Frente al clorhidrato de arzoxifeno producido según los procedimientos descritos en '474, la F-V es más estable a temperatura ambiente y es, por lo tanto, más manejable para desarrollo farmacéutico, v.g., desarrollo de una forma de dosificación. Además, a diferencia de la forma revelada en '474, la F-V es altamente cristalina.

Los materiales cristalinos son generalmente menos higroscópicos y más estables (v.g., menos propensos a degradación química, mantienen una potencia consistente) que los materiales amorfos y son, por lo tanto, más apreciados para el procesamiento de las formulaciones. Además, a diferencia de la forma de clorhidrato de arzoxifeno producida según los procedimientos descritos en '474, la cual contiene acetato de etilo y agua en su red cristalina, la F-V no contiene ninguno de los dos.

48'
410

A diferencia de las formas S-II, F-I y F-III, la F-V es efectivamente una forma anhidro del clorhidrato de arzoxifeno que no exhibe ninguna propensión a adsorber agua ante cambios en la humedad relativa. Por otra parte, la red cristalina de la F-V es estable hasta su temperatura de fusión. Más aún, la F-V tiene aproximadamente una solubilidad en agua 10% superior a la de la F-III y es la forma termodinámicamente más estable conocida del clorhidrato de arzoxifeno a las condiciones de almacenamiento ambientales.

Métodos de Caracterización de las Formas S-II, F-I y F-III

Las mediciones de la DSC se llevaron a cabo en un calorímetro de escaneo diferencial Modulated DSC 2920 de TA Instruments acoplado a un Thermal Analyst 3100 y equipado con un sistema de enfriamiento. Las muestras (3 - 5 mg) se calentaron en tazas ("cocas") de aluminio rebordeadas, a una temperatura entre 10 y 240°C y una rata de calentamiento de 2°C/min.

Los análisis TGA se realizaron en un Termogravimetric Analyzer 2050 de TA Instruments acoplado a un Thermal Analyst 3100. Las muestras (5-10 mg) se calentaron en cocas destapadas a temperaturas de 25°C a 250°C y una rata de calentamiento de 5°C/min.

Los patrones XRD se obtuvieron en un difractómetro de rayos X en pulverizado D5000 de Siemens, equipado con una fuente de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$) y un detector de estado sólido Kevex, operando a 50 kV y 40 mA. Cada muestra se escaneó entre 4° y 35° en 2 θ . Las muestras se dejaron equilibrar durante por lo menos 30 minutos a la temperatura y/o humedad relativa deseada antes de la recolección de los datos.

Las mediciones de higroscopicidad se hicieron para F-I y F-III usando el método VTI, como sigue. Cada muestra se secó bajo vacío a 60°C hasta que no se detectará más ninguna pérdida de peso, momento en el cual se llevó la cámara de las muestras a una humedad relativa de 0%. Las isotermas de sorción de humedad se obtuvieron a 25°C usando un equilibrio vacío-humedad VTI con las siguientes condiciones: Tamaño de la muestra 10-15 mg, adsorción/desorción en un rango de 0-95% de humedad relativa, intervalo entre pasos 5%, intervalo entre muestras 10 minutos.

Métodos de Caracterización para F-V

El análisis DSC se llevó a cabo usando un calorímetro de TA Instruments 2920 equipado con una auto-muestreador y un dispositivo de enfriamiento. La muestra se colocó en una coca de aluminio rebordeada, cubierta, y se analizó vs una coca vacía tomada como referencia. El flujo de calor se midió después de equilibrar a 30°C. La rata (velocidad) de calentamiento fue de 5°C por minuto hasta 300°C. Se integró una gráfica de flujo de calor vs. temperatura a fin de identificar todos los eventos endotérmicos o exotérmicos.

El análisis TGA se ejecutó usando un dispositivo TA Instruments 2950 equipado con una auto-muestreador (dispositivo de toma de muestras automático). La muestra se cargó sobre una taza ("coca") de aluminio tarada y la temperatura se subió ascendentemente desde la temperatura ambiente hasta 300°C a una velocidad de 10°C por minuto. Se integró una gráfica % de peso vs. temperatura para determinar el % de pérdida.

Las isotermas de sorción de humedad se generaron usando un instrumento de flujo TI SGA-100. Las muestras se analizaron a

48
42

25°C desde 0-95% de humedad relativa (HR) para la adsorción, y desde 95-5% HR para la desorción en pasos de 5% de HR. Las isotermas de adsorción y desorción se graficaron como cambio en e % de peso vs. % de HR.

Los patrones de difracción de rayos X en pulverizado se obtuvieron en un difractómetro de rayos X en pulverizado D5000 de Siemens, equipado con una fuente de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$) y un detector $\text{Si}(\text{Li})$ de estado sólido Kevex, operando a 50 kV y 40 mA. Las muestras se escaneron desde 4 hasta 35° en 2θ a 2,5 segundos por tamaño de paso de $0,04^\circ$. Los polvos secos se empacaron portamuestras de carga superior y se obtuvo una superficie lisa usando una laminilla de vidrio.

Los patrones de difracción de rayos X en pulverizado a temperatura variable se obtuvieron en un difractómetro de rayos X en pulverizado D5000 de Siemens, equipado con una fuente de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$) y un detector $\text{Si}(\text{Li})$ de estado sólido Kevex, operado a 50 kV y 40 mA con un detector de centelleo y filtro de níquel. El polvo se empacó en un portamuestra de carga superior de temperatura controlada y se apropió una superficie lisa para la difracción. La muestra se escaneo desde 2 hasta 35° en 2θ a 2,5 segundos por tamaño de paso de $0,04^\circ$, comenzando a 25°C después de un tiempo de equilibración de 5 minutos. Los subsiguientes escaneos se obtuvieron a incrementos crecientes de temperatura de 25°C hasta llegar a un máximo de 125°C .

Los siguientes Ejemplos de preparación ilustran aún más los procesos de elaboración de las formas cristalinas del clorhidrato de arroxifeno usadas en las formulaciones farmacéuticas de la presente invención. Con tales Ejemplos no se pretende limitar el alcance de las presentes formulaciones

46
43

en cualquiera de sus aspectos, y por lo tanto deberán ser así considerados.

Preparación 1

F-III: A partir del Clorhidrato de 6-isopropoxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno

A una solución de clorhidrato de 6-isopropoxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno (10 g, 18 mmol) en cloruro de metileno (100 mL), se agregó bajo una atmósfera de nitrógeno y a una temperatura entre -10°C y 20°C, BCl₃ (g) (4,23 g, 34 mmol) a una velocidad que mantuviera la temperatura de la reacción por debajo de -10°C. Una vez finalizada la adición, la reacción se dejó en agitación durante un tiempo adicional de 2 horas. Luego, se agregó lentamente a la reacción, isopropil alcohol (IPA, 12,35 mL, 167 mmol) a una temperatura inferior a -10°C y se continuó la agitación durante 30 minutos. En un recipiente separado se cargaron 100 mL de agua y se enfrió con un baño de hielo a aproximadamente 0°C. La solución del producto se transfirió sobre el agua vía cánula, manteniendo una vigorosa agitación. La mezcla blanca pastosa resultante se dejó en agitación a 0°C durante 1 hora. El producto se recuperó mediante filtración y se enjuagó con 25 mL de CH₂Cl₂ al 40%/agua y luego con 25 mL agua fría. El producto se suspendió en 60 mL de IPA y 60 mL de agua y se calentó a 60°C. Se obtuvo una solución a 48°C. Se agregó una porción adicional de agua (120 mL). La solución se dejó enfriar a 35°C y la mezcla pastosa se enfrió luego lentamente hasta alcanzar una temperatura entre 0 y 5°C y se agitó durante varias horas. El producto se aisló por filtración y se lavó con agua desionizada fría (25 mL). La torta húmeda obtenida se secó al vacío hasta peso constante a 50°C durante 12 - 24 horas para obtener finalmente la forma cristalina F-III.

47
44

Preparación 2

F-III: A partir de 6-Benciloxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno-(S-óxido)

A un frasco de Parr de 250 mL se agregó a temperatura ambiente agua desionizada (5,25 mL), HCl 1 M (7,74 mL, 7,75 mmol), Pd al 10%/C (tipo A32110, 1,37 g, 1,29 mmol de Pd), 6-Benciloxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)-benzo[b]tiofeno-(S-óxido) (3 g, 5,16 mmol), e isopropil alcohol (32 mL). Al frasco se le acopló un agitador de Parr, y secuencialmente se evacuó (el aire) y gasificó dos veces con nitrógeno, y subsecuentemente se evacuó y llenó con gas hidrógeno a una presión de 30 psig. Se puso a funcionar el agitador y la mezcla de reacción se calentó a 60°C. El punto final de la reacción se determinó mediante análisis HPLC después de aproximadamente 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un pad de tierra de diatomáceas, y el pad se lavó con HCl 0,1 M (2 x 10 mL). El solvente se removi6 al vacío a aproximadamente 50°C. El residuo resultante se disolvió en isopropil alcohol al 50%/agua desionizada (30 mL) y suavemente se calentó en un baño de vapor hasta que se obtuviera una solución. A la solución se le agregó agua desionizada (22 mL) y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El producto pastoso obtenido se enfrió adicionalmente a 0°C. El producto se aisló mediante filtración, se lavó con agua desionizada fría (2 x 15 mL), y se secó al vacío a 50°C hasta peso constante para obtener así la forma cristalina F-III.

Preparación 3

F-I a partir de S-II

El solvato S-II se secó en un horno al vacío (- 25 pulgadas (~ 64 mm) de Hg) a 100°C durante 118 horas, con lo cual se obtuvo la forma cristalina F-I.

48
4/5

Preparación 4

F-V: Cristalización a partir de Metanol Sin Concentración

Una muestra de 20,00 g de clorhidrato de arzoxifeno se combina con 500 mL de metanol anhidro (grado HPLC) y se calienta a reflujo. Todos los sólidos se disuelven para obtener una solución homogénea amarillo pálido. La solución se enfría a una temperatura por debajo de la temperatura de reflujo y se agregan 5,00 g adicionales de clorhidrato de arzoxifeno. La solución se vuelve a calentar a reflujo para efectuar la disolución de todos los sólidos. Se deja lentamente enfriar luego la solución, con agitación. A 50°C, la solución se siembra con varios miligramos de la sal F-V previamente preparada. La mezcla pastosa cristalina resultante se deja enfriar desde 50°C hasta 30°C en el transcurso de un período de 1,25 horas. En este punto, está presente una gran cantidad de sólidos blancos. La mezcla pastosa agitada se sumerge en un baño de hielo y se agita durante 3 horas adicionales. La mezcla pastosa se filtra usando papel filtro Whatman #1 y el sólido blanco se lava con 50 mL de metanol preenfriado a 0°C. La torta húmeda se seca bajo vacío durante aprox. 48 horas a 50°C con una ligera purga de N₂. Se obtienen 15,94 g (Rendimiento: 63,8%). Potencia HPLC: 89,4% (como base libre), sustancias relacionadas totales (TRS): 0,28%. La comparación entre el peso del producto antes versus después del secado, indica que la torta húmeda inicial contenía 65% de solvente.

Preparación 5

F-V: Cristalización a partir de Metanol con Concentración

Se combina una muestra de 25,00 g de clorhidrato de arzoxifeno con 500 mL de metanol anhidro (grado HPLC) y se calienta a reflujo. Todos los sólidos se disuelven hasta obtener una

A9

46

solución amarillo pálida homogénea. La solución se concentra mediante remoción de 375 mL de destilado usando destilación atmosférica. En este punto, la mezcla de reacción es una solución clara homogénea de color amarillo. Se suspende el reflujo y se siembra la solución con varios miligramos de F-V previamente preparada. Después de la siembra, la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente con agitación lenta por un período de 1 hora. Durante este tiempo, se forma una gran cantidad de precipitado blanco. La mezcla pastosa se sumerge en un baño de hielo y se agita durante 3 horas adicionales. La mezcla pastosa se filtra usando papel filtro Whatman #1 y el sólido blanco se lava con 50 mL de metanol preenfriado a 0°C. La torta húmeda se seca bajo vacío durante aprox. 48 horas a 50°C con una ligera purga de N₂. Se obtienen 22,44 g (Rendimiento: 89,8%). Potencia HPLC: 91,3% (como base libre), TRS: 0,26%. La comparación entre el peso del producto antes versus después del secado, indica que la torta húmeda inicial contenía 31.5% de solvente

Preparación 6

F-V: Recristalización a Escala de 30 Galones (~113,4 L) a partir de Metanol

Una muestra de 3,08 kg de clorhidrato de arzoxifeno se combina con 60 L de metanol anhidro (grado HPLC) y se calienta a reflujo. Todos los sólidos se disuelven hasta obtener una solución amarillo pálido homogénea. La solución se concentra por remoción de 40 L de destilado mediante destilación atmosférica. En este punto, la mezcla de reacción es una solución homogénea clara de color amarillo. La reacción se enfría para suspender el reflujo y el manway (orificio visor) se abre a aprox. 40°C a fin de chequear la cristalización. Los cristales se observan y el enfriamiento se continua a una rata

80
HY

12°C por hora hasta una temperatura final de 0°C. La pasta de cristalización se agita durante una noche a 0°C y luego se filtra a través de una prensa de filtración de una sola placa. Con el fin de remover todo el producto del tanque de cristalización, el licor madre se usa como enjuague del tanque y luego se envía por entre la prensa. La torta húmeda se lava luego con 11,3 L de metanol anhidro preenfriado a 0°C. La torta húmeda se seca mediante la aplicación de vacío a la prensa y se hace pasar una corriente de agua a 50°C a través de la camisa de la prensa. Se aplica una ligera purga de N₂ después de aprox. 24 horas. El tiempo total de secado es de aprox. 36 horas. Se obtienen 2,588 kg (Rendimiento: 86,27%); Potencia HPLC: 92,7 (como base libre); TRS: 0,39%.

Preparación 7

F-V: Cristalización en Etanol

Se combinó etanol absoluto (250 mL) y clorhidrato de arzoxifeno (10,0 g) y se calentó a reflujo para efectuar la disolución. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente en el transcurso de un período de 3 horas tiempo durante el cual se forma un precipitado blanco cristalino. Los sólidos se aislaron mediante filtración y secado al vacío durante una noche a 50°C con una ligera purga de N₂. Se obtuvieron 5,50 g; punto de fusión: 173°C (según DSC). Se obtuvo un espectro de difracción de rayos X en pulverizado para esta muestra, resultando un patrón sustancialmente idéntico al patrón para la F-V revelado en la Figura 12.

Preparación 8

F-V: Cristalización a partir de Isopropanol

El isopropanol anhidro (250 mL) y el clorhidrato de arzoxifeno

51
48

(10,0 g) se combinaron y calentaron a reflujo para efectuar la disolución. Se retiró el calor y la solución se sembró con varios miligramos de F-V. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche tiempo durante el cual se formó un precipitado blanco. Los sólidos se aislaron por filtración con lo cual se obtuvieron 12,11 g a manera de una torta húmeda. Se secó una muestra de 4,01 g de la torta húmeda durante una noche a 60°C bajo vacío con una ligera purga de N₂. Se obtuvo 2,72 g; m.p. (punto de fusión) 171,5°C (por DSC). Se obtuvo un espectro de difracción de rayos X en pulverizado para esta muestra, resultando un patrón sustancialmente idéntico al patrón para la forma cristalina F-V revelado en la Figura 12.

Preparación 9

F-V: Preparación a partir de la Base Libre del Arzoxifeno

Se formó una mezcla pastosa de la base libre del arzoxifeno (5,07 g) en 65,0 mL de metanol. Se agregó una solución de 1,41 mL de ácido clorhídrico concentrado y 10,0 mL de agua a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 15 minutos para efectuar la disolución. La mezcla de reacción se enfrió a 30°C y se sembró con 50 mg de F-V. La mezcla de reacción se enfrió a 10°C a una rata de 1°C/hr y se agitó a dicha temperatura durante 8 horas. Los sólidos se aislaron mediante filtración, se lavó con metanol pre-enfriado a 10°C y se secó al vacío a 50°C durante una noche con una ligera purga de N₂. Se obtuvieron 4,42 g (Rendimiento: 87,7%); potencia (HPLC): 99,7%; TRS: 0,32%. Se obtuvo un espectro de difracción de rayos X en pulverizado para esta muestra, resultando un patrón sustancialmente idéntico al patrón para F-V revelado en la Figura 12.

El término "sal", tal como se usa en las Reivindicaciones, se refiere generalmente a una "sal farmacéuticamente aceptable" y representa las formas salinas del 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno y de los agentes estabilizantes nombrados en el presente documento, que sean fisiológicamente apropiados para uso farmacéutico. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden existir en conjunción con el 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno a manera de sales del tipo de adición de aminas primarias, secundarias, terciarias o de amonio cuaternario, sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos. Generalmente, las sales por adición de ácido se preparan por reacción de un ácido con 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno. Las sales de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos se preparan generalmente por reacción del hidróxido metálico de la sal metálica deseada con 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno.

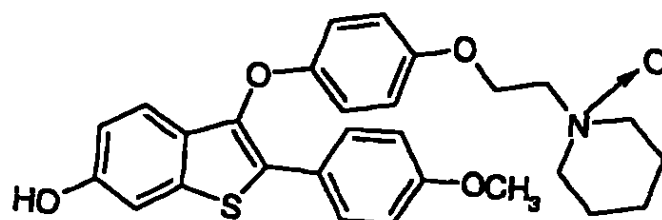
El término "farmacéutico(a)" cuando se usa en el presente documento a manera de adjetivo, significa que una sustancia es sustancialmente no tóxica ni sustancialmente nociva para el sujeto que la reciba.

Por "formulación farmacéutica" se entiende además que la combinación de solventes, excipientes, y la misma sal debe ser compatible con el ingrediente activo de la formulación.

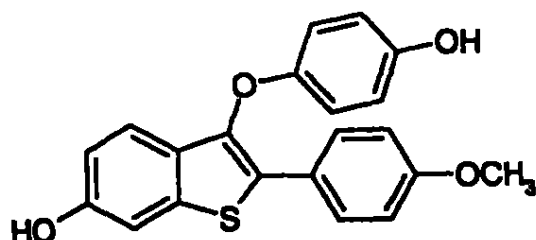
El término "sal por adición de ácido" se refiere a una sal de 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno ó de los agentes estabilizantes cisteína, acetilcisteína ó metionina, preparada por reacción de dicho compuesto con un ácido mineral u orgánico. Para lo

relacionado con ejemplos de sales farmacéuticas por adición de ácido, consulte, v.g., Berge, SM, Bighley, L.D., and Monkhouse, D.C., *J. Pharm. Sci.*, 66:1, 1977. Entre los ácidos comúnmente empleados para formar tales sales por adición de ácido se incluyen los ácidos inorgánicos tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, y fósforico, así como también los ácidos orgánicos tales como ácido toluenosulfónico, metanesulfónico, oxálico, para-bromofenilsulfónico, carbónico, succínico, cítrico, benzoico, y ácido acético, y los ácidos inorgánicos y orgánicos similares. Entre las sales farmacéuticamente aceptables se incluyen, por lo tanto, las sales sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caproato, acrilato, formato, isobutirato, caprato, heptanoato, oxalato, malonato, succinato, subarato, sebacato, fumarato, hipurato, maleato, butin-1,4-dioato, hexin-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, α -hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato, y similares.

El término "producto de degradación N-óxido del Arzoxifeno" se refiere a un compuesto de fórmula:



El término "producto de degradación por clivaje (escisión) del Arzoxifeno" se refiere a un compuesto de fórmula:



Se ha encontrado que las formulaciones farmacéuticas de 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno, ó de una sal de éste, pueden estabilizarse contra la descomposición durante el proceso de manufactura ó durante el almacenamiento a través de la adición a dicha formulación de un agente estabilizante seleccionado entre metionina, acetilcisteína, cisteína ó las sales de éstas. Estos último compuestos corresponden a aminoácidos o derivados de aminoácidos comercialmente disponibles, cada uno de los cuales puede existir a manera de racematos ó de formas puras D ó L. Preferiblemente, el agente estabilizante es el clorhidrato de cisteína; mejor aún, es el monohidrato del clorhidrato de L-cisteína.

Para los propósitos de la presente invención, uno ó más (preferiblemente uno) de los agentes estabilizantes revelados en el presente documento estará presente en la formulación farmacéutica en una cantidad suficiente para efectuar la estabilización contra la descomposición de la formulación. La cantidad de estabilizante puede variar entre aprox. 0,01 y aprox. 10 por ciento en peso de la composición total, preferiblemente entre aprox. 0,05 y aprox. 5 por ciento en peso de la composición total. Generalmente, la cantidad de tales agentes estabilizantes será aprox. 0,01 y aprox. 1,00 veces la cantidad de ingrediente activo presente en la formulación. La cantidad precisa de agente estabilizante a usar en una formulación en particular variará, por supuesto, en función del tamaño final de la forma de dosificación, la forma de

dosificación específica que se seleccione, la cantidad de ingrediente activo presente en la forma de dosificación, el nivel cuantitativo de los excipientes, y similares. Para los propósitos de la presente invención, es suficiente decir que la formulación farmacéutica contendrá el agente estabilizante en una cantidad suficiente para efectuar la estabilización contra la degradación de dicha formulación. Esto es, que la formulación será menos fácilmente descompuesta cuando uno de los agentes estabilizantes revelados en el presente documento sea incorporado en dicha formulación. La cantidad de agente estabilizante suficiente para efectuar la estabilización puede fácilmente determinarla una persona medianamente experta en este campo de la técnica siguiendo los métodos de prueba rutinarios, bien establecidos. Específicamente, para saber si una cantidad de estabilizante es eficaz o no, puede confirmarse sometiendo a prueba la formulación contra las formulaciones que carezcan de estabilizador, tal como se describirá en los Ejemplos presentados más adelante.

Las formulaciones farmacéuticas estabilizadas acordes con la presente invención contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno ó de una sal de éste. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "terapéuticamente eficaz" se refiere a aquella cantidad de ingrediente activo ó sal de éste, suficiente para suministrar, en una sola dosis ó en dosis divididas entre aprox. 1 y 100 mg de ingrediente activo por día al individuo objeto de tratamiento. En una práctica preferida de la invención, cuando el clorhidrato de 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno es el ingrediente activo en la formulación, éste deberá estar presente en una cantidad suficiente para administrar en una sola dosis ó en dosis

divididas, 0,1 a 100 mg de ingrediente activo por día al individuo objeto de tratamiento. Preferiblemente, el ingrediente activo está presente en una cantidad entre aprox. 1 mg y aprox. 40 mg; ó entre aprox. 5 mg y aprox. 30 mg. Mejor aún, aproximadamente 21,53 mg de una sal de 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno, especialmente la sal clorhidrato, ésta última equivalente a aproximadamente 20 mg de base libre, se administra en una sola dosis o en dosis divididas a un paciente bajo un régimen de aprox. 20 mg por día.

Un experto fácilmente reconoce que la cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente especialmente al momento de considerar la ruta de administración y la sal ó base libre a emplear en particular. Por supuesto, otros factores tales como el peso o la edad del paciente a someter a tratamiento, así como también la hora, la frecuencia y la formulación farmacéutica específica a emplear en la administración, deben considerarse al momento de determinar la cantidad terapéuticamente eficaz en una situación dada. Tal cantidad, entonces, puede fácilmente ser determinada para un caso en particular, por un experto en este campo de la industria, acudiendo a técnicas convencionales de titulación de la dosis.

Las formulaciones farmacéuticas de 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno ó de una sal de éste, estabilizadas contra la descomposición son preferiblemente formulaciones para administración oral. Tales formulaciones pueden presentarse en cualquiera de las formas de dosificación sólidas o líquidas convencionales, tales como, por ejemplo, tabletas, cápsulas, polvos, suspensiones, y similares incluyendo cualquiera de las preparaciones de liberación sostenida de éstas. Además del 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno

SA
SH

ó una sal de éste y del agente estabilizante, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención para administración oral contienen excipientes farmacéuticamente aceptables entre los cuales se incluyen, sin hacer una lista exhaustiva de éstos, diluentes, aglutinantes, desintegrantes, tensioactivos, lubricantes, polímeros para películas de revestimiento, y similares, como por ejemplo, glucosa, lactosa (lactosa anhidra y lactosa monohidrato), sacarosa, fosfato dicálcico, almidón de maíz y papa, celulosa microcristalina, povidona, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, goma tragacanto pulverizada, metilcelulosa, crospovidona, glicolato de sodio y almidón, carboximetilcelulosa sódica, polisorbato 80, laurilsulfato de sodio, ácido esteárico, estearatos de sodio, calcio y magnesio, entre otros; así como también, diversos agentes bufferizantes, agentes emulsificantes, agentes dispersantes, agentes saborizantes, colorantes, agentes plastificantes, y similares.

La preparación de las formulaciones farmacéuticas reveladas en el presente documento pueden fácilmente obtenerla un experto en este campo de la técnica. Además, el experto puede apreciar que la formulación farmacéutica terminada puede suministrarse a modo de dosis unitarias múltiples, o discretas, siendo la última opción la más preferida. Además de la información suministrada en el presente documento en lo pertinente a la preparación de las composiciones farmacéuticas de la invención, referencias adicionales sobre su preparación pueden conseguirse en los tratados científicos conocidos tales como la obra Remington's Pharmaceutical Sciences, Seventeenth Edition, Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1985) citada aquí a manera de solo referencia.

La invención se describirá ahora a través de los siguientes Ejemplos los cuales tienen el propósito de ilustrar, más no de limitar, el alcance de la presente invención.

58
55

Ejempl s con Cl rhidrato Cisteína como Estabilizante

A. Formulaciones de 10 mg y 20 mg de Arzoxifeno

Resumidamente, se prepararon tabletas núcleo con un peso de aproximadamente 250 mg y que contenían aproximadamente 10 mg ó 20 mg de arzoxifeno como clorhidrato de arzoxifeno. El clorhidrato de arzoxifeno, y los diluentes solubles en agua (lactosa monohidrato y lactosa anhidra), junto con una porción del desintegrante (crospovidona) se mezclaron en un granulador de alta fuerza de corte. Esta mezcla luego se amasó en húmedo en dicho granulador de alta fuerza de corte usando una solución acuosa de povidona y polisorbato 80. Para aquellas formulaciones que contienen estabilizante (en este caso, clorhidrato de cisteína), el clorhidrato de cisteína también se disuelve en la solución de granulación y se agrega durante el paso de amasado en húmedo vía la solución de granulación. El clorhidrato de cisteína preferiblemente se agrega a la solución de granulación después de la adición de la povidona y el polisorbato 80. Para mantener un peso de llenado constante durante el tableteado, la cantidad de lactosa (lactosa monohidrato y lactosa anhidra) se reduce de manera correspondiente con la cantidad de clorhidrato de cisteína agregado. Luego de un paso de molienda en húmedo usando un molino de impulsión giratoria, el granulado se secó usando un secador de lecho fluido. El granulado seco fue objeto de una apropiada reducción del tamaño de partícula empleando un molino de impulsión giratoria. Los restantes ingredientes (celulosa microcristalina, estearato de magnesio, y la porción restante de crospovidona) se agregaron al granulado seco y se mezclaron. Esta mezcla luego se comprimió para obtener tabletas de redondas usando una tableteadora rotatoria convencional. Para el caso de los lotes de las tabletas A, B, y C, la cantidad de ingrediente activo arzoxifeno por tableta fue de 10 mg, y la cantidad de clorhidrato de cisteína (por tableta) para cada uno

SA
56

de los lotes fue respectivamente de 0,0 mg, 0,1 mg y 0,5 mg. Para los lotes de tabletas D, E y F, la cantidad de arzoxifeno activo por tableta fue de 20 mg, y la cantidad de clorhidrato de cisteína (por tableta) para cada lote respectivo, fue de 0,0 mg, 0,5 mg y 0,75 mg. En la Tabla 2 aparece la fórmula unitaria para cada uno de estos lotes, e incluye las cantidades (mg/tableta) y el tipo de excipiente utilizado en cada caso. Tal como puede observarse en la Tabla, los núcleos de las tabletas de los lotes D, B, y F incluyen la aplicación de una película de revestimiento, aplicada vía una dispersión acuosa en un tambor de revestimiento (grageadora) con ventilación lateral, acoplada a una unidad comercial de control del aire.

Tabla 2

Fórmula Unitaria de las Tabletass (mg/Tableta)

Ingrediente	Lote A	Lote B	Lote C	Lote D	Lote E	Lote F
Arzoxifeno, HCl (Equivalente de Base)	11,31 (10)	11,31 (10)	11,31 (10)	22,73 (20)	22,73 (20)	22,73 (20)
L-Cisteína HCl, Monohidrato	--	0,10	0,50	--	0,50	0,75
Povidona	12,50	12,50	12,50	12,50	12,50	12,50
Polisorbato 80	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Lactosa Monohidrato	148,75	148,67	148,35	139,62	139,22	139,02
Lactosa Anhidra	37,19	37,17	37,09	34,90	34,80	34,75
Crospovidona	12,50	12,50	12,50	12,50	12,50	12,50
Celulosa Microcristalina	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00
Estearato de Magnesio	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Mezcla Colorante Amarillo	--	--	--	10,00	10,00	10,00

60
57

Luego de la preparación de las respectivas formulaciones, las tabletas se sometieron a prueba en cuanto a sus niveles de productos de degradación (N-óxido, producto de clivaje y las sustancias relacionadas totales, TRS). El análisis para el producto de degradación N-óxido del arzoxifeno, el producto de clivaje del arzoxifeno y las sustancias relacionadas totales (impurezas relacionadas provenientes del proceso + productos de degradación) se ejecutó usando un método de HPLC con gradientes. La separación se ejecutó usando una columna Inertsil® CS 5 µm, de 250 x 4,6 mm (d.i.). Para la elución por gradientes se utilizó acetonitrilo y un buffer de fosfatos de pH 3,0 (6 g de KH₂PO₄ / L). La composición de la fase móvil inicial fue de 30% de acetonitrilo / 70% de buffer (fase móvil A) y la composición de la fase móvil final fue de 70% de acetonitrilo / 30% de buffer (fase móvil B). La fase móvil B comenzó en 0% y fue incrementándose linealmente a una rata de 1,8% por minuto durante 20 minutos hasta llegar a 36% de B. Se mantuvo a 36% durante 25 minutos, y luego se incrementó a 6,4% por minuto durante 10 minutos hasta llegar a 100% de B y se mantuvo a 100% de B durante dos minutos. La temperatura de la columna se mantuvo a 40°C, la rata de flujo de la fase móvil fue de 1,0 mL / minuto y se usó una inyección de la muestra de 10 µL. Las sustancias relacionadas con el arzoxifeno se monitorearon mediante detección al UV a una longitud de onda de 310 nm y se cuantificaron como el % de área total del pico.

Adicionalmente, las tabletas de cada lote se almacenaron en platos destapados en ambientes con temperaturas controladas (40°C) durante 6 meses. Durante tal período de almacenamiento las tabletas se sometieron a prueba (tal como se describió antes) respecto de la formación de productos de degradación (N-óxido, por clivaje y sustancias relacionadas totales). Los datos obtenidos en estos estudios se resumen en forma tabular en la Tablas 3 y 4 para las potencias de 10 mg (A, B y C) y 20 mg (D, B y F), respectivamente. Los datos indican que la presencia de clorhidrato de cisteína en una proporción de 0,5 mg / tableta en las dos potencias de las tabletas de

58

arzo xifeno, dio como resultado una reducci3n de un orden de magnitud en el nivel de N-3xido producido luego de 6 meses de almacenamiento a 40°C, frente a la formulaci3n que no contenia ning3n agente estabilizante. Los incrementos en el nivel del producto de clivaje (escisi3n) fueron tambi3n significativamente reducidos en aproximadamente un factor de dos (2) en presencia de clorhidrato de cisteina versus lo observado en aquellos lotes que no contenian ning3n agente estabilizante.

Tabla 3

**Composiciones de las Tablet as de Arzo xifeno (Potencia de 10 mg)
Datos de Estabilidad Quimica en Funci3n del Tiempo
Almacenamiento en Platos Destapados, a 40°C**

	Lote de Control LOTE A	Cisteina HCl 0,1 mg / tab LOTE B	Cisteina HCl 0,5 mg / tab LOTE C
Datos Iniciales			
N-3xido (%)	0,00	0,00	0,00
CDP (%)	0,14	0,12	0,12
TRS (%)	1,12	1,08	1,08
Punto de Tiempo: 2 semanas			
N-3xido (%)	0,05	0,34	0,06
CDP (%)	0,19	0,35	0,20
TRS (%)	1,27	1,14	1,14
Punto de Tiempo: 1 mes			
N-3xido (%)	0,09	0,03	0,00
CDP (%)	0,26	0,16	0,13
TRS (%)	1,55	1,27	1,18
Punto de Tiempo: 3 meses			
N-3xido (%)	0,32	0,20	0,02
CDP (%)	0,34	0,26	0,15
TRS (%)	2,19	1,88	1,44
Punto de Tiempo: 6 meses			
N-3xido (%)	0,05	0,01	0,00
CDP (%)	0,19	0,14	0,13
TRS (%)	3,02	2,66	2,03

N-3xido = Producto de Degradaci3n Oxidativa Identificado para el Arzo xifeno
TRS = Sustancias Relacionadas Totales (Sustancias relacionadas totales)
CDP = Producto de degradaci3n por clivaje (escisi3n)

62
59

Tabla 4

**Composiciones de las Tabletas de Arzoxifeno (Potencia de 20 mg)
Datos de Estabilidad Química en Función del Tiempo
Almacenamiento en Platos Destapados, a 40°C**

	Lote de Control LOTE D	Cisteína HCl 0,5 mg / tab LOTE E	Cisteína HCl 0,75 mg / tab LOTE F
Datos Iniciales			
N-óxido (%)	0,01	0,00	0,00
CDP (%)	0,13	0,13	0,13
TRS (%)	1,21	1,11	1,12
Punto de Tiempo: 1 mes			
N-óxido (%)	0,04	0,00	0,00
CDP (%)	0,14	0,13	0,12
TRS (%)	1,27	1,15	1,13
Punto de Tiempo: 2 meses			
N-óxido (%)	0,06	0,00	0,00
CDP (%)	0,16	0,14	0,13
TRS (%)	1,35	1,19	1,15
Punto de Tiempo: 3 meses			
N-Oxido (%)	0,08	0,00	0,00
CDP (%)	0,17	0,13	0,13
TRS (%)	1,30	1,16	1,14
Punto de Tiempo: 6 meses			
N-óxido (%)	0,14	0,00	0,00
CDP (%)	0,15	0,10	0,10
TRS (%)	1,33	1,12	1,11

N-óxido = Producto de Degradación Oxidativa Identificado para el Arzoxifeno
TRS = Sustancias Relacionadas Totales (Sustancias relacionadas totales)
CDP = Producto de degradación por clivaje (escisión)

B. Formulación de 5 mg de Arzoxifeno

Se elaboraron tabletas núcleo con un peso de aproximadamente 125 mg y que contenían aproximadamente 5 mg de arzoxifeno a manera de clorhidrato de arzoxifeno, luego, se sometieron a ensayo de la misma manera que las formulaciones de 10 mg y 20

63
60

mg anteriormente descritas. La cantidad de clorhidrato de cisteína es 0,25 mg por tableta tal como se observa en la Tabla 5. Las tabletas se almacenan en un plato destapado en ambientes de temperatura controlada (40°C) durante tres meses. Durante ese período de almacenamiento, las tabletas se ensayan (tal como se describió antes) respecto de la formación de productos de degradación (N-óxido, producto de clivaje, y sustancias relacionadas totales). Los resultados de este estudio se resumen en la Tabla 6.

Tabla 5

Fórmula Unitaria de las Tabletetas (mg/Tableta)

Ingrediente	Lote G
Arzoxifeno, HCl (Equiv. de Base)	5,62 (5)
L-Cisteína HCl, Monohidrato	0,25
Povidona	6,25
Polisorbato 80	0,63
Lactosa Monohidrato	74,21
Lactosa Anhidra	18,55
Crospovidona	6.24
Celulosa Microcristalina	12,50
Estearato de Magnesio	0.75
Mezcla Colorante Amarillo	--

64

61

Tabla 6

**Composiciones de las Tabletas de Arzoxifeno (Potencia de 5 mg)
 Datos de Estabilidad Química en Función del Tiempo
 Almacenamiento en Platos Destapados, a 40°C**

	Cisteína HCl 0,25 mg / tab LOTE G
Datos Iniciales	
N-óxido (%)	0,01
CDP (%)	0,02
TRS (%)	1,35
Punto de Tiempo: 1 mes	
N-óxido (%)	0,04
CDP (%)	0,05
TRS (%)	1,63
Punto de Tiempo: 2 meses	
N-óxido (%)	0,05
CDP (%)	0,06
TRS (%)	1,73
Punto de Tiempo: 3 meses	
N-Oxido (%)	0,05
CDP (%)	0,07
TRS (%)	1,82

N-óxido = Producto de Degradación Oxidativa Identificado para el Arzoxifeno
 TRS = Sustancias Relacionadas Totales (Sustancias relacionadas totales)
 CDP = Producto de degradación por clivaje (escisión)

Ejemplo con Metionina como Estabilizante

Resumidamente, se prepararon tabletas núcleo con un peso de aproximadamente 250 mg y que contenían aproximadamente 1 mg de arzoxifeno como clorhidrato de arzoxifeno. El clorhidrato de arzoxifeno, y los diluentes solubles en agua (lactosa monohidrato y lactosa anhidra), junto con una porción del desintegrante (crospovidona) se mezclaron en granulador de alta fuerza de corte. Esta mezcla luego se amasó en húmedo en dicho granulador de alta fuerza de corte usando una solución acuosa de povidona y polisorbato 80. Para aquellas formulaciones que

65
62

contienen el estabilizante (clorhidrato de cisteína), el clorhidrato de cisteína también se disuelve en la solución de granulación y se agrega durante el paso de amasado en húmedo vía la solución de granulación. Para mantener un peso de llenado constante durante el tableteado, la cantidad de lactosa (lactosa monohidrato y lactosa anhidra) se reduce de manera correspondiente con la cantidad de clorhidrato de cisteína agregado. Luego de un paso de molienda en húmedo usando un molino con impulsión giratoria, el granulado se secó usando un secador de lecho fluido. El granulado seco fue objeto de una apropiada reducción del tamaño de partícula empleando un molino con impulsión giratoria. Los restantes ingredientes (celulosa microcristalina, estearato de magnesio, y la porción restante de crospovidona) se agregaron al granulado seco y se mezclaron. Esta mezcla luego se comprimió para obtener tabletas de redondas usando una a tableteadora rotatoria convencional. El lote de tabletas H se tomó como control, las cuales no contenían ningún estabilizante, en tanto que las tabletas de los lotes I y J contenían 0,2% y 0,4% w/w (peso/peso) de metionina, respectivamente, y las tabletas de los lotes K y L 0,2% y 0,4% w/w de ácido ascórbico, respectivamente. La fórmula unitaria para cada uno de estos lotes se presenta en la Tabla 7 la cual incluye las cantidades (mg/tableta) y tipo de excipiente utilizado en cada caso.

66
63

Tabla 7

Fórmula Unitaria de las Tabletas (mg/Tableta)

Ingrediente	Lote H	Lote I	Lote J	Lote K	Lote L
Arzoxifeno, HCl (Equivalente de Base)	1,12 (1,0)	1,12 (1,0)	1,12 (1,0)	1,12 (1,0)	1,12 (1,0)
Acido Ascórbico	--	--	--	0,50	1,00
Metionina	--	0,50	1,00	--	--
Povidona	12,50	12,50	12,50	12,50	12,50
Polisorbato 80	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Lactosa Monohidrato	155,90	155,50	155,10	155,50	155,10
Lactosa Anhidra	38,98	38,88	38,78	38,88	38,78
Crospovidona	12,50	12,50	12,50	12,50	12,50
Celulosa Microcristalina	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00
Estearato de Magnesio	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50

Luego de la preparación de las respectivas formulaciones, las tabletas se sometieron a prueba en cuanto a sus niveles de productos de degradación (N-óxido, producto de clivaje y las sustancias relacionadas totales TRS). La metodología analítica empleada fue la misma previamente descrita para los primeros ejemplos. Además de ensayar las tabletas después de la terminación del proceso de manufactura, se almacenaron tabletas de cada lote en platos destapados y bajo condiciones de temperatura controlada (40°C) durante 1 mes. Dos semanas y un mes después de iniciado el almacenamiento bajo las condiciones mencionadas, las tabletas se sometieron a prueba (en la forma antes descrita) para investigar la formación de productos de

degradación (N-óxido, producto de clivaje y sustancias relacionadas totales). Los resultados de estos estudios se presentan en forma tabular en la Tabla 8.

Tabla 3

**Composiciones de las Tabletas de Arzoxifeno (Potencia de 10 mg)
Datos de Estabilidad Química en Función del Tiempo
Almacenamiento en Platos Destapados, a 40°C**

	Lote de Control		Metionina 0.2% p/p	Metionina 0.2% p/p	Metionina 0.2% p/p
	LOTE H		LOTE I	LOTE J	LOTE L
Datos Iniciales					
N-óxido (%)	0,29	0,01	0,02	0,70	0,82
CDP (%)	0,05	0,05	0,05	0,05	0,06
TRS (%)	1,16	0,89	0,88	1,58	1,70
Punto de Tiempo: 2 semanas					
N-óxido (%)	2,27	0,83	0,69	4,42	4,81
CDP (%)	0,83	0,94	0,93	0,22	0,22
TRS (%)	4,83	3,51	3,36	5,98	6,42
Punto de Tiempo: 1 mes					
N-óxido (%)	4,04	1,55	1,16	5,65	5,98
CDP (%)	1,52	1,65	1,57	0,33	0,31
TRS (%)	8,80	5,95	5,25	8,06	8,08

N-óxido = Producto de Degradación Oxidativa Identificado para el Arzoxifeno

TRS = Sustancias Relacionadas Totales (Sustancias relacionadas totales)

CDP = Producto de degradación por clivaje (escisión)

Con respecto al lote de control, los datos indican que la incorporación de metionina impartió un efecto estabilizante sobre la formulación. Luego de la manufactura de las tabletas, las tabletas con metionina exhibieron niveles significativamente reducidos del producto de degradación N-óxido (0,01% y 0,02% en los lotes que contenían 0,2% y 0,4% p/p de metionina), frente a los lotes de control, los cuales presentaron un nivel de N-óxido inicial de 0,29%. Similar tendencia con el N-óxido se observó después del almacenamiento a 40°C, con un correspondiente decrecimiento en las sustancias

relacionadas totales en los lotes que contenían metionina frente al lote de control. A diferencia del clorhidrato de cisteína, la metionina evidenció tener un menor impacto sobre la formación del producto de degradación por clivaje (escisión) frente al lote de control.

En contraste, la incorporación del estabilizante clásico, ácido ascórbico, lo que hizo en realidad fue aumentar la formación del producto de degradación N-óxido, tanto después de la manufactura como después del almacenamiento a 40°C, en comparación con el lote de control. Después de la manufactura de las tabletas, el nivel de sustancias relacionadas totales fue superior en los dos lotes de tabletas que contenían ácido ascórbico (0,2 y 0,4% p/p) versus el lote de control, y el producto desarrolló además una decoloración rosado claro. Si bien el ácido ascórbico tuvo algún efecto benéfico en cuanto que redujo el nivel de producto de degradación por clivaje (escisión) frente a lo observado en el lote de control después del almacenamiento a 40°C, el efecto global fue negativo, dado el impacto sobre los niveles de producto de degradación N-óxido, el impacto sobre los niveles de sustancias relacionadas totales, y también por la decoloración del producto.

Utilidades

Los términos "inhibir" e "inhibe" abarcan sus significados generalmente aceptados, v.g., prevenir, prohibir, restringir, aliviar, aminorar, desacelerar, detener, o reversar la progresión o severidad de una condición patológica, o secuela de éste, descritos en el presente documento.

Los términos "prevenir", "prevención de", "profilaxis", "profiláctico" y "previene" se usan en el presente documento intercambiabilmente y se refieren al hecho de reducir la

probabilidad de que el paciente receptor de la formulación estabilizada contraiga o desarrolle cualquiera de las condiciones patológicas, o secuelas de éstas, descritas en el presente documento.

El término "deprivación de estrógenos" se refiere a una condición, ya sea de ocurrencia natural o clínicamente inducida, en donde una mujer no puede producir suficiente cantidad de hormonas estrógenicas para mantener/experimentar las funciones mediadas por los estrógenos, v.g., menstruaciones, homeóstasis de la masa ósea, funciones neuronales, estado cardiovascular, etc. Tales situaciones de deprivación de estrógenos surgen de eventos, tales como, sin limitación a, la menopausia y la ovariectomía quirúrgica ó química, incluyendo sus equivalentes funcionales, v.g., medicación con agonistas o antagonistas de las GnRH, ICI 182780, y similares.

Las Patentes de los EE.UU Nos. 5,510,357 y 5,723,474 revelan específicamente que el arzoxifeno es útil para, *inter alia*, reducir el colesterol sérico y para inhibir la hiperlipidemia, osteoporosis, cánceres estrógeno dependientes incluyendo los cánceres de seno y uterino, endometriosis, proliferación de las células del músculo liso aórtico, y restenosis. El compuesto se encuentra actualmente bajo evaluación clínica para el tratamiento y prevención de la osteoporosis y el tratamiento del cáncer endometrial y el cáncer de seno en mujeres.

Tal como se mencionó antes, el arzoxifeno es también útil, y está siendo clínicamente evaluado, para el tratamiento del cáncer de seno metastásico en receptores positivos; el tratamiento coadyuvante de pacientes receptores positivos que siguen una terapia local ó sistémica apropiada; la reducción de la recurrencia de cáncer de seno invasivo y no invasivo; la

70
67

reducción de la incidencia de cáncer de seno invasivo y carcinoma ductal *in situ* (DCIS, sigla en Inglés de ductal carcinoma *in situ*). Las formulaciones estabilizadas de arzoxifeno acordes con la presente invención son asimismo útiles para las anteriores indicaciones.

Por otra parte, el arzoxifeno es también útil en la inhibición de las anteriores condiciones patológicas cuando se usa en combinación con una adecuada radioterapia; y/o en combinación de una cantidad eficaz de inhibidores de la aromatasa; análogos LHRH; y/o de inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Con respecto a los inhibidores de la aromatasa, por definición, si los ovarios de una mujer postmenopáusicas no están funcionando, su única fuente de estrógeno es la conversión de los andrógenos adrenales a estrógenos mediada por la enzima aromatasa, encontrada en los tejidos periféricos (incluyendo tejido graso, muscular y en los mismos tejidos tumorales del seno). Por lo tanto, las drogas que inhiban la aromatasa (inhibidores de la aromatasa) reducen el estrógeno circulante en mujeres postmenopáusicas. La deprivación (privación) de estrógenos por medio de la inhibición de la aromatasa es una opción de tratamiento importante para aquellas pacientes con cáncer de seno metastásico. En el comercio se encuentran disposición diversos inhibidores de aromatasa. Entre tales inhibidores de la aromatasa se incluyen, por ejemplo, la Aminoglutemida (CYTANDREN®) (250-1250 mg/día, preferiblemente 250 mg cuatro veces por día), Anastrozol (ARIMIDEX) (1-5 mg/día, preferiblemente 1 mg una sola vez al día), Letrozol (FEMARA) (2,5-10 mg/día, preferiblemente 2,5 mg una sola vez al día), Formestane (LENATRON®) (250-1250 mg por semana, preferiblemente 250 mg dos veces a la semana), Exemestane (AROMASIN®) (25-100 mg/día, preferiblemente 25 mg una sola vez al día), y similares.

71
68b

En cuanto a los análogos de la LHRH, la continua exposición a los análogos de la LHRH (hormona liberadora de la hormona lutenizante) inhibe la producción de estrógeno en mujeres premenopáusicas por des-sensibilización de la glándula pituitaria, lo cual no podrá estimular más los ovarios para que produzcan estrógeno. El efecto clínico es una "ovarioectomía médica" la cual es reversible con la suspensión del tratamiento con dicho análogo de la LHRH. Entre los análogos de la LHRH se incluyen, por ejemplo, Goserlin (ZOLADEX®) (3-15 mg/tres meses, preferiblemente 3,6 - 7,2 mg una sola vez cada tres meses), Leuprolide (LUPRON) (3-15 mg/mes, preferiblemente 3,75 - 7,5 mg una sola vez cada mes), y similares.

Procedimientos de Ensayo Seleccionados

Procedimientos de Ensayo ante la Fibrosis Uterina

Los métodos de la presente invención para la inhibición de la fibrosis uterina pueden someterse a prueba a través de los siguientes procedimientos.

Ensayo 1

Se administra la formulación estabilizada revelada en el presente documento a un número mujeres situado entre 8 y 20 con fibrosis uterina. La cantidad de arzoxifeno a administrar se sitúa entre 1 y 100 mg/día, y el período de administración es de 3 meses. Las mujeres se observan, durante el período de administración, y hasta 3 meses después de suspender la administración, en cuanto a los efectos de la droga sobre la fibrosis uterina.

Ensayo 2

Se sigue el procedimientos usado en el ensayo 1, excepto que el período de administración es de 6 meses.

Ensayo 3

Se sigue el procedimientos usado en el ensayo 1, excepto que el periodo de administración es de 1 año.

Procedimientos de Ensayo ante la Enfermedad de Alzheimer

Los métodos de la presente invención para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer, especialmente en mujeres postmenopáusicas, pueden someterse a prueba por medio de los siguientes procedimientos.

Para efectos de la realización de un estudio clínico, se selecciona entre diez y cincuenta mujeres. Los criterios de selección son: por lo menos un año de postmenopausia con razonables condiciones de salud, y diagnóstico previo de etapas tempranas de la Enfermedad de Alzheimer (EA). Por otra parte, tales pacientes deberán estar dentro de un estadio de su enfermedad tal que, un pronóstico suficiente de que durante el curso del estudio, la mayoría de las pacientes experimenten un marcado incremento en la severidad de los síntomas patológicos. Las pacientes se dividen en dos grupos, un grupo recibe el placebo, mientras que el grupo de prueba recibirá la formulación estabilizada revelada en el presente documento. La cantidad de arzoxifeno a administrar varía de 1 a 100 mg/día, en un régimen de una sola vez al día. El estudio tiene una duración de seis a treinta y seis meses. A todas las pacientes se les hace un perfil mental completo al inicio del estudio, cada seis meses después, y al momento de la terminación del estudio. Dicho perfil, usado para evaluar el grado de la enfermedad, incluye factores de capacidad tales como memoria, cognición, capacidad de razonamiento, autosuficiencia, y similares. También, se incluye dentro de la evaluación de las pacientes, parámetros objetivos tales como cambios en la

estructura cerebral medida a través de técnicas de escaneo CAT. Tales metodologías y evaluaciones mentales pueden consultarse en muchos libros sobre el tema. Los resultados se comparan entre grupos a diversos puntos de tiempo, y teniendo en cuenta los cambios observados en cada paciente versus tiempo. Se demuestra la presencia de un resultado positivo si se observa una inhibición en el tipo o severidad de los síntomas degenerativos en el grupo de prueba que reciba una formulación acorde con la presente invención, en contraste con las pacientes que reciban el placebo.

74
71

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que comprende 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno ó una sal de éste; un agente estabilizante seleccionado entre metionina, acetilcisteína, cisteína ó una sal de éstas en una cantidad suficiente para efectuar la estabilización contra la descomposición; y excipientes farmacéuticamente aceptables. /

2. Una formulación farmacéutica acorde con la Reivindicación 1, en donde el agente estabilizante está presente en dicha formulación en una cantidad situada entre aprox. 0,01 y aprox. 10 por ciento en peso de la formulación total. 2

3. Una formulación farmacéutica acorde con la Reivindicación 2, en donde el agente estabilizante está presente en dicha formulación en una cantidad situada entre aprox. 0,05 y aprox. 5,0 por ciento en peso de la formulación total. 3

4. Una formulación farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde el 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno está presente a manera de la sal clorhidrato del 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno.

5. Una formulación farmacéutica acorde con la Reivindicación 4, en donde dicho clorhidrato de 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno es el hidrato cristalino del clorhidrato de 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno (F-I), el cual tiene un patrón

78
71

de espaciamientos de las líneas d de la difracción de rayos X que comprende los siguientes picos: $7,91 \pm 0,2$, $10,74 \pm 0,2$, $14,86 \pm 0,2$, $15,92 \pm 0,2$, $18,28 \pm 0,2$, y $20,58 \pm 0,2^\circ$ en 2θ ; cuando se obtiene usando una fuente de radiación de cobre.

6. Una formulación farmacéutica acorde con la Reivindicación 4, en donde dicho clorhidrato de 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno es el hidrato cristalino del clorhidrato de 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno (F-III), el cual tiene un patrón de espaciamientos de las líneas d de la difracción de rayos X que comprende los siguientes picos: $4,63 \pm 0,2$, $7,82 \pm 0,2$, $9,29 \pm 0,2$, $13,97 \pm 0,2$, $17,62 \pm 0,2$, $20,80 \pm 0,2$, y $24,31 \pm 0,2^\circ$ en 2θ ; cuando es obtenido a $25 \pm 2^\circ\text{C}$ y humedad relativa de $35 \pm 10\%$ usando una fuente de radiación de cobre.

7. Una formulación farmacéutica acorde con la Reivindicación 4, en donde dicho clorhidrato de 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno es el hidrato cristalino del clorhidrato de 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno (F-V), el cual exhibe un patrón de rayos X que comprende por lo menos uno de los siguientes picos: $7,3 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $15,9 \pm 0,2$, y $17,6 \pm 0,2^\circ$ en 2θ , cuando es obtenido usando una fuente de radiación de cobre.

8. Una formulación farmacéutica acorde con la Reivindicación 7, en donde dicho patrón de difracción de rayos X comprende además los siguientes picos: $17,9 \pm 0,2$, $18,2 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, y $21,5 \pm 0,2^\circ$ en 2θ , cuando es obtenido usando una fuente de radiación de cobre.

9. Una formulación farmacéutica acorde con cualquiera de

76
73

las Reivindicaciones 1 a 8, en donde el agente estabilizante es la cisteína, ó una sal de ésta.

10. Una formulación farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en donde el agente estabilizante es el clorhidrato de cisteína.

11. Una formulación farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en donde el agente estabilizante es el monohidrato del clorhidrato de L-cisteína.

12. Una formulación farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en donde el agente estabilizante es la metionina, ó una sal de ésta.

13. Una formulación farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en donde el agente estabilizante es acetilcisteína, ó una sal de ésta.

14. Una formulación farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, la cual es una tableta.

15. Una formulación farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, la cual es una cápsula.

16. Una formulación farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 8, la cual contiene 20 - 23 mg, preferiblemente cerca de 21,53 mg, de clorhidrato de 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno, y 0,2 - 0,8 mg, preferiblemente cerca de 0,5 mg, de clorhidrato de cisteína.

17. Una formulación farmacéutica acorde con la Reivindicación 16, la cual es una tableta con un peso entre 220 - 280 mg, preferiblemente cerca de 250 mg.

77
74

18. Una formulación farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 8, la cual contiene 5,3 - 5,9 mg, preferiblemente cerca de 5,62 mg, de clorhidrato de 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno, y 0,2 - 0,3 mg, preferiblemente cerca de 0,25 mg, de clorhidrato de cisteína.

19. Una formulación farmacéutica acorde con la Reivindicación 18, la cual es una tableta con un peso entre 120 - 130 mg, preferiblemente cerca de 125 mg.

20. Una formulación farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 16 a 19, en donde el clorhidrato de cisteína es el monohidrato del clorhidrato de L-cisteína.

21. Un método para inhibir una condición patológica seleccionada del grupo conformado por: fibrosis uterina, endometriosis, proliferación de las células del músculo liso aórtico, restenosis, cáncer de seno, cáncer uterino, cáncer de próstata ó hiperplasia prostática benigna, pérdida de hueso, osteoporosis, enfermedad cardiovascular, hiperlipidemia, desórdenes del SNC, y la enfermedad de Alzheimer; método el cual comprende la administración a un mamífero en necesidad de éste, de una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica acorde con la Reivindicación 1.

22. El método de la Reivindicación 21, en donde la condición patológica es el cáncer de seno.

23. El método de la Reivindicación 21, en donde la condición patológica es la osteoporosis.

24. El método de la Reivindicación 21, en donde la condición patológica es el cáncer endometrial.

78
15

25. Una formulación farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 20, de uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal a través de la terapia.

26. Uso de una formulación farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 20 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis uterina, endometriosis, proliferación de las células del músculo liso aórtico, restenosis, cáncer de seno, cáncer uterino, cáncer de próstata ó hiperplasia prostática benigna, pérdida de hueso, osteoporosis, enfermedad cardiovascular, hiperlipidemia, desórdenes del SNC, y enfermedad de Alzheimer.

27. Un método para la estabilización de una formulación farmacéutica que contiene 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno ó una sal de éste, contra su descomposición, método el cual comprende la incorporación en dicha formulación farmacéutica, además de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]-tiofeno, ó de una sal de éste y de uno ó más excipientes farmacéuticamente aceptables, un agente estabilizante seleccionado entre metionina, acetilcisteína, cisteína, ó una sal de éstas en una cantidad suficiente para efectuar la estabilización contra la descomposición.

28. Un método acorde con la Reivindicación 27, en donde el 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]-tiofeno está presente a manera del clorhidrato de 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno.

29. Un método acorde con la Reivindicación 27 ó la 28, en donde el agente estabilizante está presente en dicha formulación en una cantidad situada entre aprox. 0,01 y aprox. 10 por ciento en peso de la formulación total.

30. Un método acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 27 a 29, en donde el agente estabilizante es la cisteína.

31. Un método acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 27 a 30, en donde el agente estabilizante es el clorhidrato de cisteína.

32. Un método acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 27 a 31, en donde el clorhidrato de cisteína es el monohidrato del clorhidrato de L-cisteína.

33. Un método acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 27 a 9, en donde el agente estabilizante es la metionina.

34. Un método acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 27 a 29, en donde el agente estabilizante es la acetilcisteína.

35. Uso del hidrato cristalino del clorhidrato de 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno (F-I), el cual tiene un patrón de espaciamientos de las líneas d de la difracción de rayos X que comprende los siguientes picos: $7,91 \pm 0,2$, $10,74 \pm 0,2$, $14,86 \pm 0,2$, $15,92 \pm 0,2$, $18,28 \pm 0,2$, y $20,58 \pm 0,2^\circ$ en 2θ ; cuando es obtenido usando una fuente de radiación de cobre, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis uterina, endometriosis, proliferación de las células del músculo liso aórtico, restenosis, cáncer de seno, cáncer uterino, cáncer de próstata ó hiperplasia prostática benigna, pérdida de hueso, osteoporosis, enfermedad cardiovascular, hiperlipidemia, desórdenes del SNC, ó la enfermedad de Alzheimer.

36. Uso del hidrato cristalino del clorhidrato de 6-

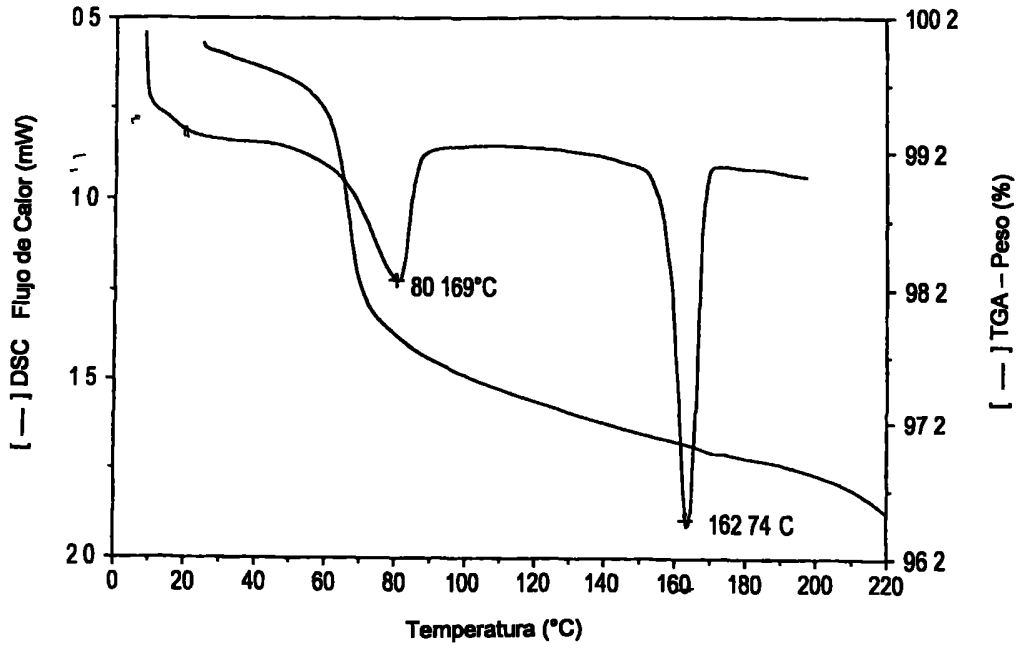
88
77

hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno (F-III), el cual tiene un patrón de espaciamientos de las líneas d de la difracción de rayos X que comprende los siguientes picos: $4,63 \pm 0,2$, $7,82 \pm 0,2$, $9,29 \pm 0,2$, $13,97 \pm 0,2$, $17,62 \pm 0,2$, $20,80 \pm 0,2$, y $24,31 \pm 0,2^\circ$ en 2θ ; cuando es obtenido a $25 \pm 2^\circ\text{C}$ y una humedad relativa de $35 \pm 10\%$ usando una fuente de radiación de cobre, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis uterina, endometriosis, proliferación de las células del músculo liso aórtico, restenosis, cáncer de seno, cáncer uterino, cáncer de próstata o hiperplasia prostática benigna, pérdida de hueso, osteoporosis, enfermedad cardiovascular, hiperlipidemia, desórdenes del SNC, ó la enfermedad de Alzheimer.

37. Uso del hidrato cristalino del clorhidrato de 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno (F-V), el cual exhibe un patrón de rayos X que comprende por lo menos uno de los siguientes picos: $7,3 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $15,9 \pm 0,2$, y $17,6 \pm 0,2^\circ$ en 2θ , cuando es obtenido usando una fuente de radiación de cobre, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis uterina, endometriosis, proliferación de las células del músculo liso aórtico, restenosis, cáncer de seno, cáncer uterino, cáncer de próstata o hiperplasia prostática benigna, pérdida de hueso, osteoporosis, enfermedad cardiovascular, hiperlipidemia, desórdenes del SNC ó la enfermedad de Alzheimer.

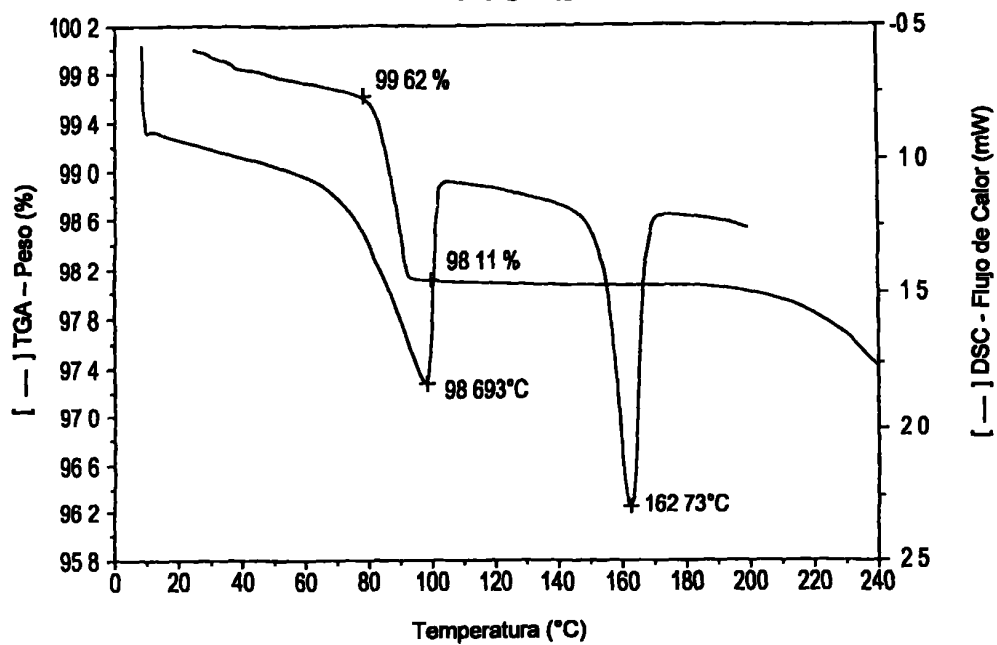
38. Uso acorde con la Reivindicación 37, en donde dicho patrón de difracción de rayos X comprende además los siguientes picos: $17,9 \pm 0,2$, $18,2 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, y $21,5 \pm 0,2^\circ$ en 2θ , cuando es obtenido usando una fuente de radiación de cobre.

FIG 1



18

FIG 2



78

FIG 3

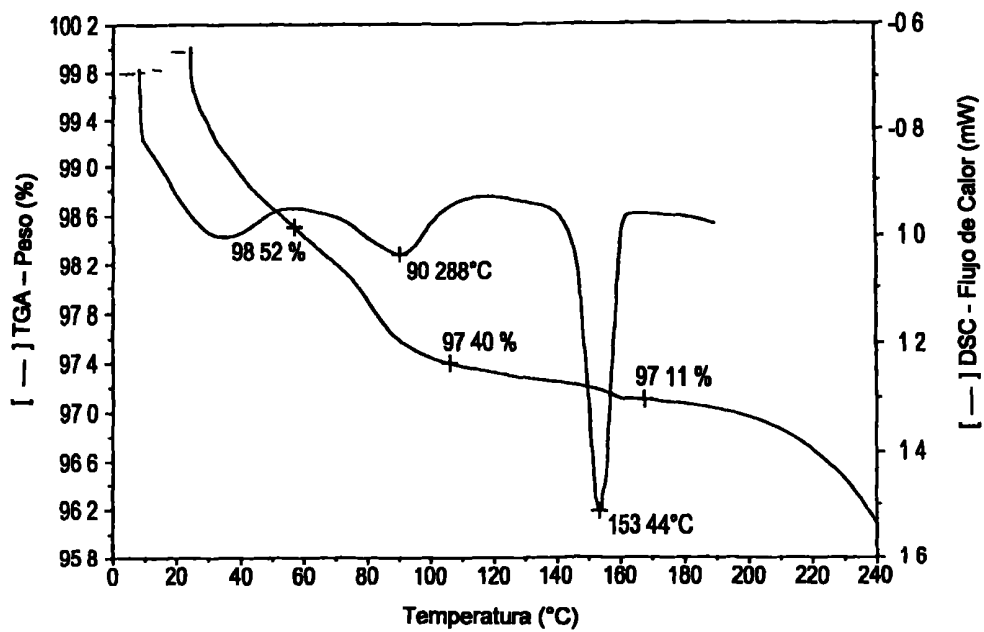


FIG 4

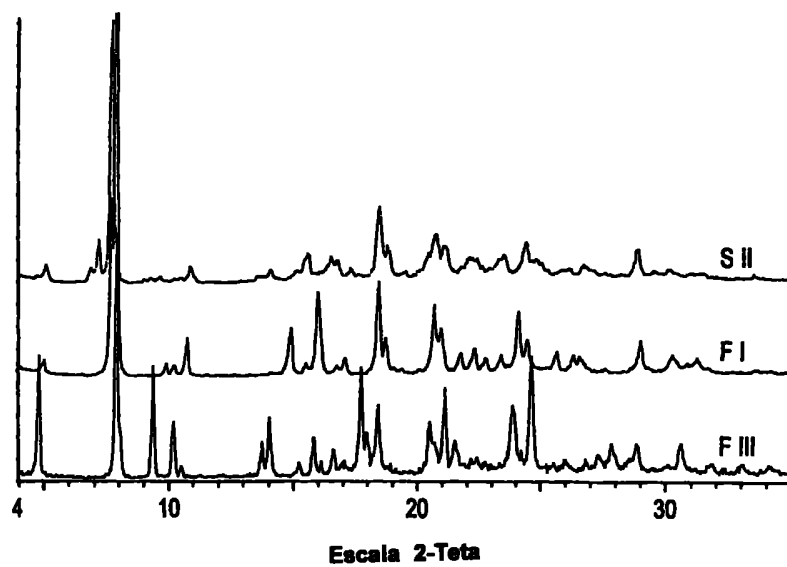
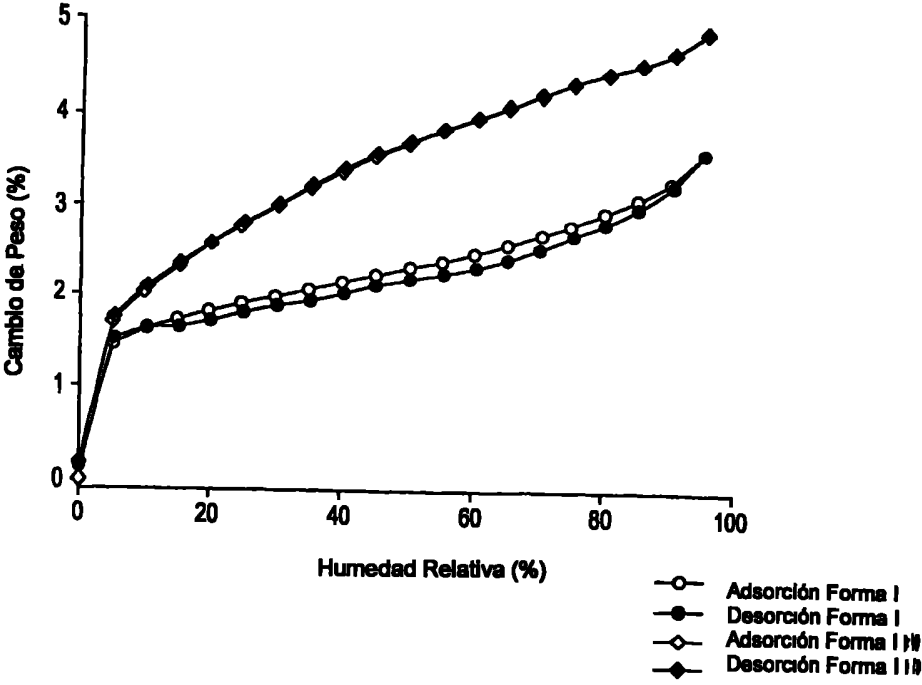
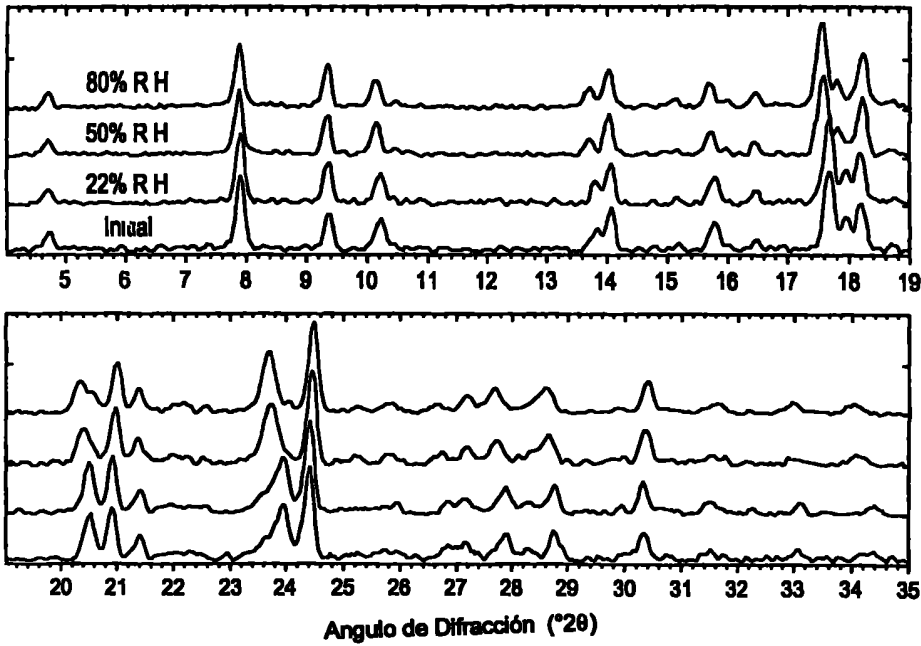


FIG 5



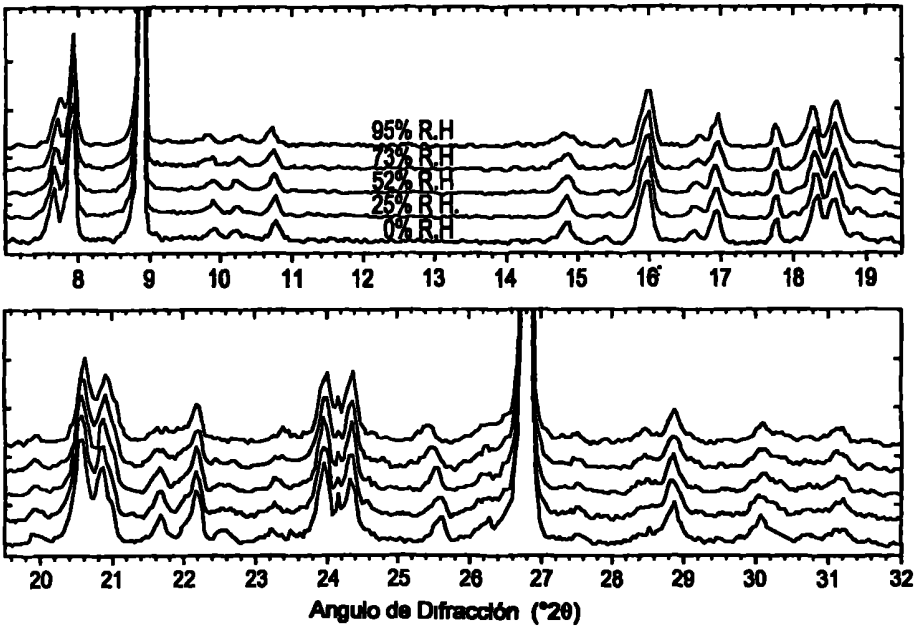
7/8

FIG 6



98

FIG 7



84

FIG 8

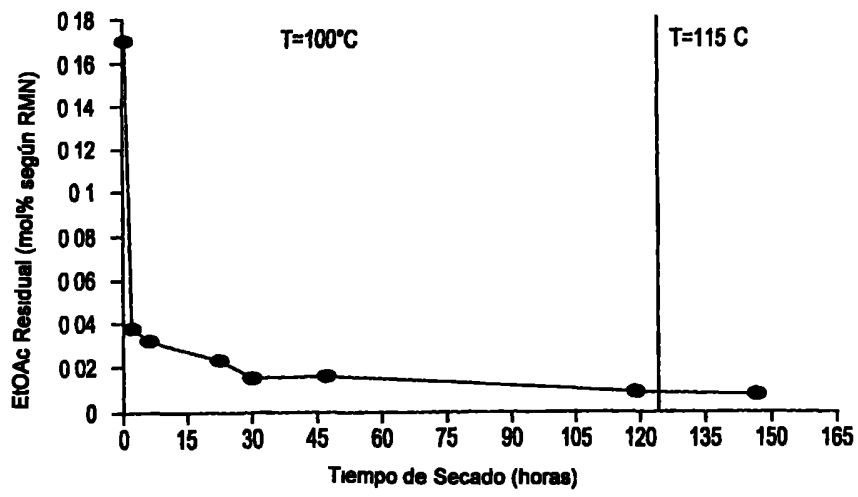
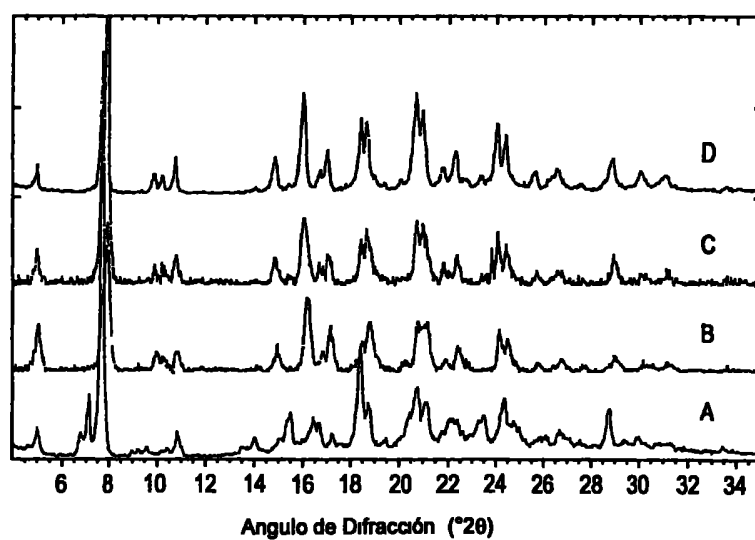


FIG 9

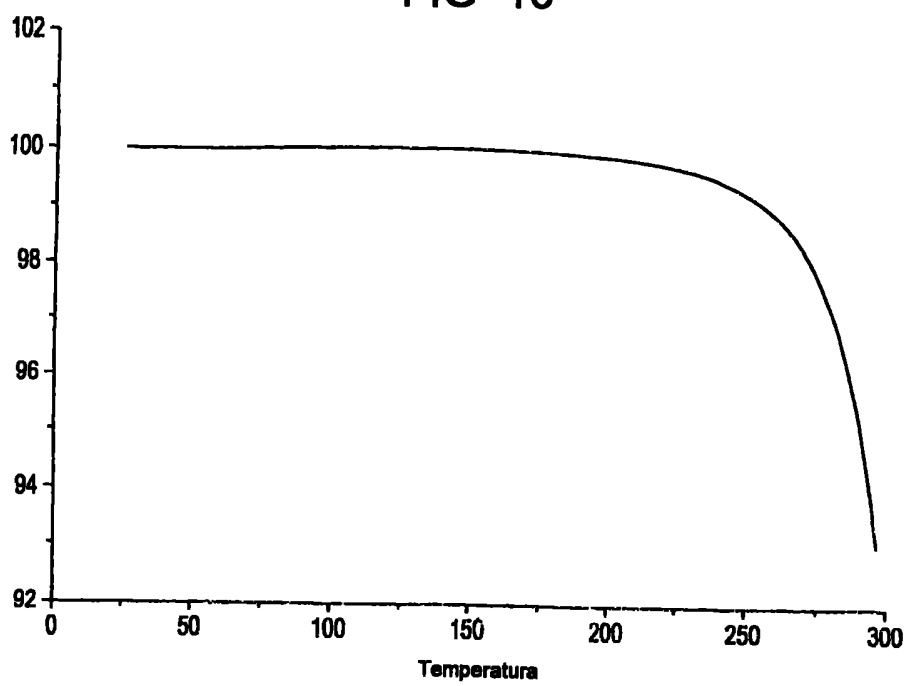


- A) S II al inicio
- B) S II después de secado al vacío a 100 C por 22 horas
- C) S II después de secado al vacío a 100 C por 47 horas
- D) S II después de secado al vacío a 100 C por 118 horas

~~86~~

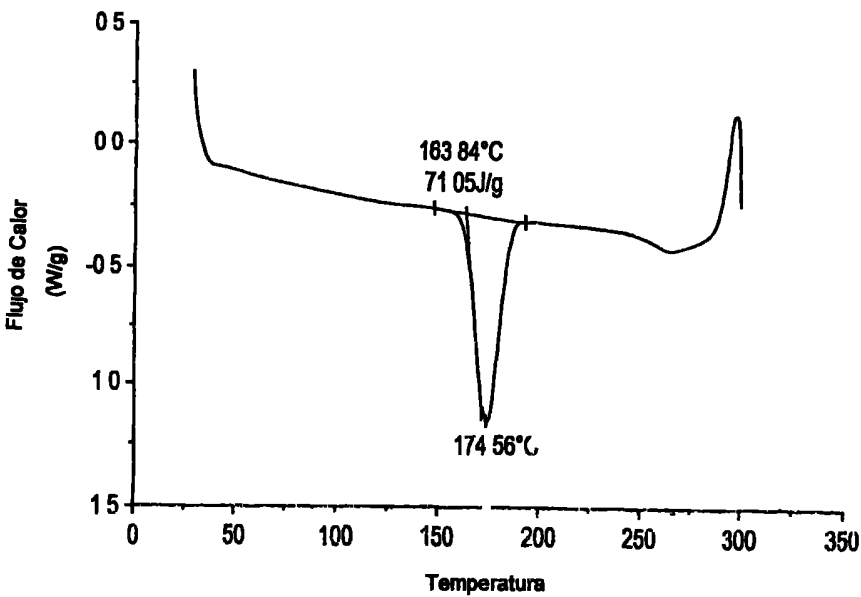
87

FIG 10



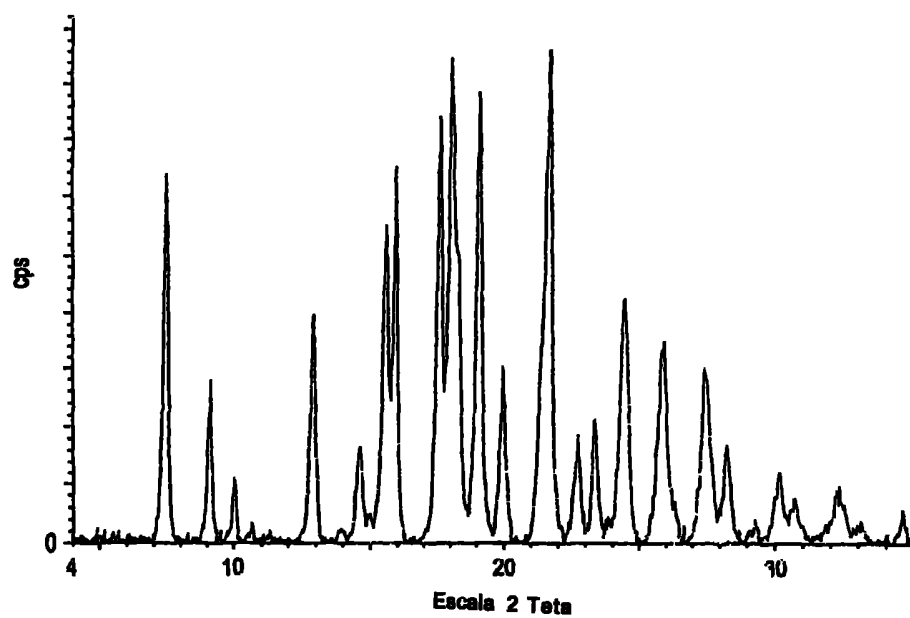
96

FIG 11



41

FIG 12



/b

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 02 100171

Fecha 09 de junio de 2003

Se certifica que

Desde fecha 2 de diciembre de 1986, del folio 51 851 al folio 51 857 del libro de Protocolo N°
174, obra el poder N° 11 271 confendo por ELI LILLY AND COMPANY
domiciliado(a) en Indianápolis Indiana E U A al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO, ALFONSO
LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA

Representante en Santafé de Bogotá D C Los mismos

Facultad para desistir SI

Revisado _____

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail Info sic gov co
www sic gov co
Bogotá D C Colombia

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- Descripción de la invención ☒ 21
- Dibujos de ser estos pertinentes ☒ 81
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha: _____

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



2020
Bogotá, D.C.,

92
97
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Doctor:
JOSE ANTONIO LLORED A
Apoderado
ELI LILLY AND COMPANY

Oficio N° 07223

ASUNTO:	Radicación N°	02-100171
	Solicitud Internacional	PCT/US01/11738
	Fecha inicio fase nacional	08/12/2002
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	330
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha

05 SET. 2003