

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 02-100171- -00009-0000

Fecha: 2007-08-31 13:04:45 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 101

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECEPCION OFICIAL DE DINERO 47 - 67,565
FECHA AGOSTO 22 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEBITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALOBEDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47999444	22/08/2007	6,306,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

CINCO CIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE: _____

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

128
129

Ref: P1.-ELI LILLY AND COMPANY.-Expediente No. 02-100.171.-

Yo, **JOSE ANTONIO LLOREDA**, mayor de edad y vecino de esta ciudad, abogado titulado e inscrito, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de Representante Legal en Bogotá para asuntos relacionados con la propiedad industrial de **ELI LILLY AND COMPANY**, sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Indiana, Estados Unidos de América, domiciliada en Indianapolis, Estado de Indiana, Estados Unidos de América, tal y como consta en este expediente, atentamente manifiesto a usted que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido a la doctora **ALICIA LLOREDA RICAURTE**, abogada titulada e inscrita, identificada con la cédula de ciudadanía No. 39.690.713 de Usaquén y Tarjeta Profesional No. 53.215, para que continúe representando a la mencionada sociedad en el expediente de la referencia.

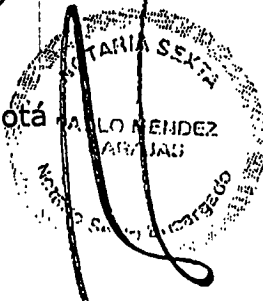
De conformidad con el artículo 66 del C.P.C., manifiesto bajo la gravedad de juramento que los demás apoderados citados en el documento otorgado a mi favor no desean ejercer el poder a ellos conferido.

El mencionado apoderado tendrá las mismas facultades a mi conferidas, en especial, renunciar, recibir, sustituir, desistir, presentar recursos, conciliar, transigir, y en fin, para todo lo que se encamine a la correcta defensa de los intereses de la sociedad en cuyo nombre hablo.

Atentamente,

25 AGO. 2004
JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10784
Código 231
Lloreda Jose Antonio
C.C. No. 17.159.681 de Bogotá
T.P. 10784
Código 231
En conformidad se firma esta diligencia y se imprime

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



129
B

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	
(21) N° de solicitud: 02-100.171A		(51) Int Cl: A.61K 31/00	
22) Fecha de solicitud: 15-11-02		(71) Solicitante(s) ELI LILLY AND COMPANY	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 60/203,235	32) Fecha 08-05-00	(33) País US
		(72) Inventor(es) BASHORE, Fadia, Najjar; HARTAUER, Kerry, John; MINNETT, Michael, Dean; RICKARD, Eugene, Clark; y TINGLE, Cheryl, Ann	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(54) Título: "FORMULACIONES ESTABILIZADAS DE LA FORMA V DEL CLORHIDRATO DE 6-HIDROXI-3-(4-[2-(PIPERIDIN-1-IL)ETOXI]FENOXI)-2-(4-METOXIFENIL)BENZO[b] TIOFENO"			

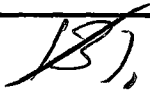
"Reivindicación número 1.-

Una formulación farmacéutica que comprende clorhidrato de 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".

130 131

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
Industria y Comercio		DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS			
SUPERINTENDENCIA		PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) N° de solicitud: 02-100.171A		(22) Fecha de solicitud: 05-11-02	
(51) Clasificación Internaciol : A61K 31/00			
(71) Solicitante(s) ELI LILLY AND COMPANY			
(72) Inventor(es) BASHORE, Fadia, Najjar; HARTAUER, Kerry, John; MINNETT, Michael, Dean; RICKARD, Eugene, Clark; y TINGLE, Cheryl, Ann			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/203,235	08-05-00	US
(85) Fecha inicio fase nacional: 08-12-02		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 15-11-01	
Fecha de presentación de la solicitud: 30-04-01		N° publicación: WO01/85147 A2	
No. de solicitud PCT/US01/11736			
(54) Título: " FORMULACIONES ESTABILIZADAS DE LA FORMA V DEL CLORHIDRATO DE 6-HIDROXI-3-(4-[2-(PIPERIDIN-1-IL)ETOXI]FENOXI)-2-(4-METOXIFENIL)BENZO[b] TIOFENO "			

131/132

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES		 FIGURA CARACTERISTICA 6 x 6 cm
Industria y Comercio TARJETA ARCHIVO TEMATICO		
SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL		
(1) N° de solicitud: 02-100.171 A (22) Fecha de solicitud: 05-11-02 (1) Clasificación Internacional : A61K 31/00		
(71) Solicitante(s) ELI LILLY AND COMPANY		
(72) Inventor(es) BASHORE, Fadia, Najjar; HARTAUER, Kerry, John; MINNETT, Michael, Dean; RICKARD, Eugene, Clark; y TINGLE, Cheryl, Ann		
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE		
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 60/203,235 08-05-00 US	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-12-02 (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 30-04-01 No. de solicitud PCT/US01/11736	(87) Publicación internacional: Fecha: 15-11-01 No. Publicación: WO01/85147 A2	
(5) Título: " FORMULACIONES ESTABILIZADAS DE LA FORMA V DEL CLORHIDRATO DE 6-HIDROXI-3-(4-[2-(PIPERIDIN-1-IL)ETOXI]FENOXI)-2-(4-METOXIFENIL)BENZO[b] TIOFENO "		
(57) Resumen: Indicación 1.- Una formulación farmacéutica que comprende clorhidrato de 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.		

La presente invención está dirigida a formulaciones farmacéuticas que contienen la Forma V cristalina del clorhidrato de 6-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenoxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno; 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.

RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

FORMULACIONES ESTABILIZADAS DE LA FORMA V DEL
CLORHIDRATO DE 6-HIDROXI-3-(4-[2-(PIPERIDIN-1-
IL) ETOXI] FENOXI) -2-(4-METOXIFENIL)
BENZO [b] TIOFENO

193

282

133
bu

**FORMULACIONES ESTABILIZADAS DE LA FORMA V DEL
CLORHIDRATO DE 6-HIDROXI-3-(4-[2-(PIPERIDIN-1-
IL)ETOXI]FENOXI)-2-(4-METOXIFENIL) BENZO[b]TIOFENO**

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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 générica 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-dependientse 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

134
135

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 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.

138
136

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.

136
137

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.

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 una 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.

137
138

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

138
139

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

139
147

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

140
141

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

141
142

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, si 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