0-2435

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Daniela

CD
Organizacion CSA Ltda

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 0-2435

54. **TÍTULO** Poliformos de Telmisartan, procedimiento para su preparación y su empleo para la preparación de un medicamento

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A 61 K 31/415 // 31/19

71. **SOLICITANTE** Boehringer Ingelheim Pharma Kg.

DOMICILIO Ingelheim am rhein, Alemania

74. **APODERADO** Emilio ferrero
Codigo No. 1092

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 2000-01-18

(FORMA P-10)

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 0-2435

54. **TITULO** POLIMORFOS DE TELMISARTAN, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION Y SU EMPLEO PARA LA PREPARACION DE UN MEDICAMENTO.

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K 31/415 // 31/19

71. **SOLICITANTE** BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG.

DOMICILIO INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA.

74. **APODERADO** EMILIO FERRERO

CODIGO No. 1092

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** 2000 - 01 - 18

(FORMA P 10)

Oficina de Comunicaciones

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

TRAMITE: 00 2435

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00002435 00000000 Folios: 55
Fecha (AMD): 2000-01-18 16:50:31
Tracite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
ACTUACION: 01

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG.**

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio: **Alemania**

Departamento o Estado

Dirección: **D-55216**

Ciudad: **Ingelheim am Rhein**

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección y Domicilio: **Carrera 4 No. 72-35 Piso 4o.**

Ciudad: **Bogotá, Colombia**

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1- Dr. Heinrich SCHNEIDER

Identificación

Dirección: 1- Tannenweg 13 D-55218 Ingelheim am Rhein, Alemania.

Ciudad

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

POLIMORFOS DE TELMISARTAN, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION Y SU EMPLEO PARA LA PREPARACION DE UN MEDICAMENTO

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País	Fecha	No. Solicitud
DE.	19 de Enero de 1999	199 01 921.5

Convención de París

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

Colo: 10903-801-026-9
RCB. cip. ID>156

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL : A61K/413 11/31/19

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a polimorfos de ácido 4´-[2-n-propil-4-metil-(1-metilbencimidazol-2-il) bencimidazol-1-ilmetil]-bifenil-2-carboxílico (INN: Telmisartán), en particular la forma B polimorfa, a mezclas de los polimorfos, a un procedimiento para la preparación de Telmisartán con contenido en la forma B, así como a su empleo para la preparación de un medicamento.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	☒
Recibo de la tasa respectiva por valor de $ 608 000	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud: Alemania No. 199 01 921 5	☒
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☒
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios (1 pág)	☒
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

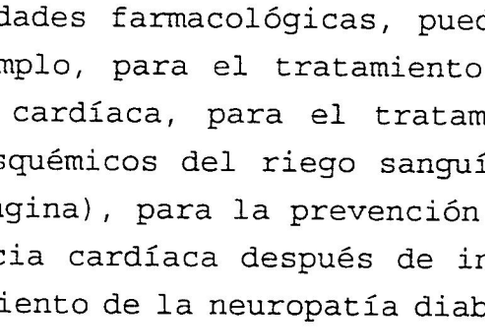
NOMBRE EMILIO FERREFO CC. 438.019 de Usaquén T.P.No. 31.529

Polimorfos de Telmisartán, procedimiento para su preparación y su empleo para la preparación de un medicamento

La invención se refiere a polimorfos de ácido 4'-[2-n--propil-4-metil-6-(1-metilbencimidazol-2-il)bencimidazol-1--ilmetil]-bifenil-2-carboxílico (INN: Telmisartán), en particular la forma B polimorfa, a mezclas de los polimorfos, a un procedimiento para la preparación de Telmisartán con contenido en la forma B, así como a su empleo para la preparación de un medicamento.

Antecedentes de la invención

El compuesto Telmisartán es conocido a partir de la patente europea EP 502 314 B1 y presenta la siguiente estructura química:

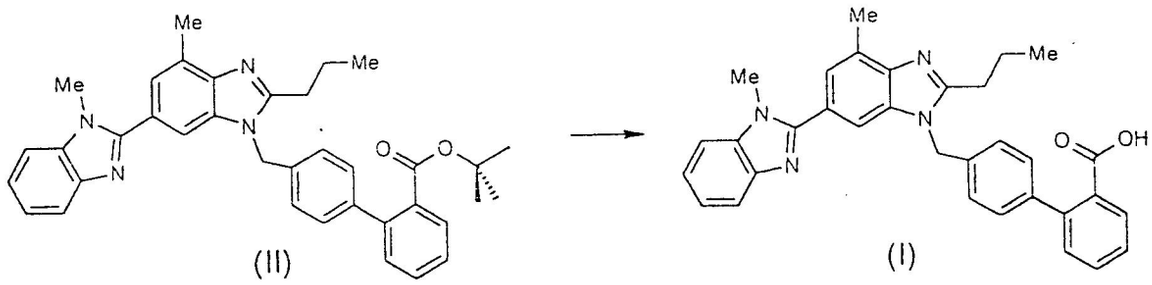


(I)

Telmisartán, así como sus sales fisiológicamente compatibles, poseen valiosas propiedades farmacológicas. Telmisartán representa un antagonista de angiotensina, en particular un antagonista de angiotensina II que, en virtud de sus propiedades farmacológicas, puede encontrar aplicación, por ejemplo, para el tratamiento de la hipertonía e insuficiencia cardíaca, para el tratamiento de trastornos periféricos isquémicos del riego sanguíneo, de la isquemia miocárdica (angina), para la prevención de la progresión de la insuficiencia cardíaca después de infarto de miocardio, para el tratamiento de la neuropatía diabética, del glaucoma,

de enfermedades gastrointestinales, así como de enfermedades de la vejiga. Otros sectores terapéuticos posibles se pueden deducir del documento EP 502 314 B1, al que en este punto se hace referencia a su contenido.

En el transcurso de la síntesis de Telmisartán se lleva a cabo, como etapa final de la síntesis, la saponificación del éster terc-butílico (II) según el esquema 1.



(II) (I)

Esquema 1:

La correspondiente prescripción de trabajo experimental, realizable a escala de laboratorio, se puede deducir del documento EP 502 314 B1. No obstante, sorprendentemente, la transformación del procedimiento de síntesis ya conocido en un procedimiento de preparación a gran escala no se podía llevar a cabo exenta de problemas. El Temisartán sintetizado a gran escala según el Esquema 1 precipita, después de la elaboración, en forma de un producto que, para la subsiguiente purificación, se ha de someter a otra etapa de cristalización. En la citada etapa de cristalización, forzosamente necesaria, la morfología del producto final separado por cristalización conducía a dificultades imprevistas.

El producto que precipita como sólido en forma de largas agujas sólo se puede filtrar, lavar y aislar con dificultad y, además, en virtud de la inclusión de disolvente, se distingue por un muy largo tiempo de secado y en el proceso

de secado forma grandes grumos, muy duros. Un desmenuzamiento de estos grumos conduce a un polvo seco que muestra una elevada tendencia a la carga electrostática y prácticamente es incapaz de fluir.

Las desventajosas propiedades anteriores de un producto se manifiestan en la preparación a gran escala de un compuesto siempre como extremadamente embarazosas, ya que permiten su puesta a disposición reproducible en gran cantidad y elevada pureza sólo con grandes dificultades o una elevada complejidad técnica adicional.

Por lo tanto, es objeto de la presente invención poner a disposición Telmisartán en una forma que permita la síntesis realizable a gran escala, la elaboración, purificación y el aislamiento de Telmisartán en la que se superen las desventajas precedentemente mencionadas.

Descripción detallada de la invención

Sorprendentemente, se encontró que Telmisartán, como sólido, puede presentarse en diferentes modificaciones cristalinas. En función del tipo del proceso de cristalización. se puede transformar en dos formas A y B polimorfas diferentes.

En el caso del polimorfo A se trata de una forma del Telmisartán accesible según el estado de la técnica, que provoca las dificultades precedentemente mencionadas en la preparación a gran escala o en la purificación, aislamiento y secado del producto.

Por el contrario, la forma B polimorfa del Telmisartán, sorprendentemente encontrada, no muestra casi ninguna tendencia a la carga electrostática, se puede filtrar con succión, centrifugar, lavar y secar extraordinariamente y es capaz de fluir también sin desmenuzamiento.

Para la preparación de la forma B polimorfa del Telmisartán se procede, de acuerdo con la invención, como sigue.

En un aparato con mecanismo agitador, correspondiente-

-tiempo en el presente proceso, así como el elevado rendimiento en producto puro de Telmisartán, el cual se puede aislar de forma casi cuantitativa.

El Telmisartán de la forma A obtenible según el procedimiento de preparación conocido por el estado de la técnica se diferencia del Telmisartán accesible según la invención, el cual está caracterizado por un contenido en forma B polimorfa, en las propiedades de producto ventajosas, ya mencionadas al comienzo. Otras características diferenciales se describen en lo que sigue.

Telmisartán de la forma A cristaliza en agujas largas, finas o delgadas que se adhieren una con otra a modo de fieltro. La modificación cristalina del Telmisartán de la forma B forma cristales muy compactos, en forma de cubo a esféricos, que presentan un comportamiento de fluencia a modo de arena o gel de sílice.

Las dos formas A y B polimorfas del Telmisartán se diferencian fuertemente en su punto de fusión. La forma B funde a 183 ± 2°C (determinado por CBD), la forma A a 269 ± 2°C (determinado por CBD). Después de la fusión se separa de nuevo por cristalización como forma A la forma B del Telmisartán de menor punto de fusión. Esta forma A encuentra su precipitado, por ejemplo, debido a que al máximo endotérmico a 183 ± 2°C, determinado mediante CBD, le sigue un máximo exotérmico característico que refleja la cristalización de la masa fundida de la forma B en la forma A de alto punto de fusión. Los diagramas CBD (CBD = calorimetría de barrido diferencial) obtenidos con un sistema Mettler DSC-20, TA8000 están representados en la figura 1.

Los polimorfos A y B se diferencian asimismo en su espectro IR. En virtud de esta diferenciación se puede aprovechar la espectroscopía IR, eventualmente, para la determinación cuantitativa de la relación de las dos modificaciones cristalinas después del secado en el producto final. Polimorfo A puro presenta en el espectro IR una banda característica a 815 cm^{-1}. En el caso del polimorfo B, esta

oscilación se desplaza a 830 cm^{-1}. Dado que estas dos bandas características de los polimorfos A y B están lo suficientemente separadas una de otra, son particularmente adecuadas para la determinación cuantitativa, precedentemente mencionada, de la relación de las dos modificaciones cristalinas.

La caracterización espectroscópica por IR de las dos formas A y B polimorfas se efectuó con el expectrómetro Magna-IR 550 de Nicolet FTIR en KBr (2,5 µmol por 300 mg de KBr, paquete de equipo logicial OMNIC de Nicolet, versión 1.20).

Los siguientes Ejemplos sirven para la ilustración de procedimientos de purificación y cristalización llevados a cabo a título de ejemplo para la preparación de la forma B polimorfa del Telmisartán. Han de entenderse únicamente como posibles modos de proceder, representados a título de ejemplo, sin limitar la invención a su contenido.

Ejemplo 1

En un aparato con mecanismo agitador de 1200 l se incorporan 205,6 kg de producto recristalizado de Telmisartán (recristalizado en dimetilformamida o dimetilacetamida), 6,2 kg de carbón activo, 205,6 l de agua, 211,6 kg de ácido fórmico (al 99-100%) y 205,6 l de acetato de etilo. Se agita durante aproximadamente 1 h a 70 - 80°C y luego se filtra en otro aparato con mecanismo agitador de 1200 l y se continúa lavando con una mezcla de 82,2 l de acetato de etilo y 9,2 kg de ácido fórmico (al 99-100%). Bajo la incorporación por dosificación simultánea de 308 l de agua se separan por destilación, a 80 - 100°C, aproximadamente 308 l de disolvente. Después se enfría hasta 20 - 30°C y se precipita mediante la incorporación por dosificación de 313 kg de solución amoníacal al 25%. El producto precipitado se separa por centrifugación, se lava con agua y se seca a 120-125°C. Rendimiento: 200 kg de Telmisartán (97,3% del teórico).

Ejemplo 2

En un aparato con mecanismo agitador de 1200 l se incorporan 185 kg de producto recristalizado de Telmisartán (recristalizado en dimetilformamida o dimetilacetamida), 5,6 kg de carbón activo, 185 l de agua, 190,4 kg de ácido fórmico (al 99-100%) y 185 l de tetrahidrofurano. Se agita durante aproximadamente 1 h a 60 - 70°C y luego se filtra en otro aparato con mecanismo agitador de 1200 l y se continúa lavando con una mezcla de 74 l de tetrahidrofurano y 8,3 kg de ácido fórmico (al 99-100%). Bajo la incorporación por dosificación simultánea de 278 l de agua se separan por destilación, a 70 - 100°C, aproximadamente 278 l de disolvente. Después se enfría hasta 20 - 30°C y se precipita mediante la incorporación por dosificación de 281,5 kg de solución amoníacal al 25%. El producto precipitado se separa por centrifugación, se lava con agua y se seca a 120-125°C. Rendimiento: 180 kg de Telmisartán (97,3% del teórico).

Ejemplo 3

En un aparato con mecanismo agitador de 1200 l se incorporan 185 kg de producto recristalizado de Telmisartán (recristalizado en dimetilformamida o dimetilacetamida), 5,6 kg de carbón activo, 185 l de agua, 190,4 kg de ácido fórmico (al 99-100%) y 185 l de metil-etil-cetona. Se agita durante aproximadamente 1 h a 60 - 70°C y luego se filtra en otro aparato con mecanismo agitador de 1200 l y se continúa lavando con una mezcla de 74 l de metil-etil-cetona y 8,3 kg de ácido fórmico (al 99-100%). Bajo la incorporación por dosificación simultánea de 278 l de agua se separan por destilación, a 80-100°C, aproximadamente 278 l de disolvente. Después se enfría hasta 20-30°C y se precipita mediante la incorporación por dosificación de 281,5 kg de solución amoníacal al 25%. El producto precipitado se separa por centrifugación, se lava con agua y se seca a 120-125°C.

Rendimiento: 178 kg de Telmisartán (96,2% del teórico).

Ejemplo Comparativo

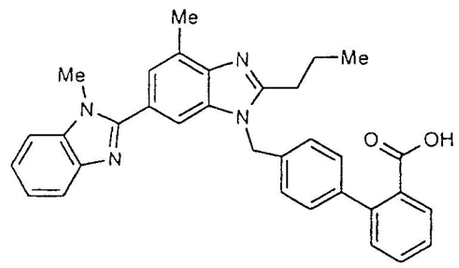
En un aparato con mecanismo agitador de 1200 l se incorporan 150 kg de Telmisartán (recristalizado en dimetilformamida o dimetilacetamida), 7,5 kg de carbón activo, 750 l de etanol y 30 kg de solución amoníacal al 25%. Se agita durante aproximadamente 1 h y luego se filtra en otro aparato con mecanismo agitador de 1200 l y se continúa lavando con 150 l de etanol. Se calienta hasta 70-80°C, se añaden 35 kg de ácido acético glacial y se agita todavía durante 1,5-2 h a 75-80°C. Después se enfría hasta 0-10°C y se agita de nuevo durante 2 h. El producto precipitado se separa por centrifugación, se lava con 300 l de etanol y 300 l de agua y se seca a 70-90°C.

Rendimiento: 135 kg de Telmisartán (90% del teórico) de forma A pura.

El Telmisartán precipita en el procedimiento de preparación de acuerdo con la invención, en virtud de la transformación parcial de la forma B polimorfa en la forma A polimorfa durante el proceso de secado, como sustancia pura en una mezcla de dos formas polimorfas. No obstante, esto no tiene influencia alguna sobre las propiedades del medicamento ya que, por ejemplo en el marco de la preparación de comprimidos de Telmisartán, la mezcla de las formas A y B polimorfas se disuelve en solución de NaOH 0,1 N y, mediante secado por pulverización, se transforma en un granulado homogéneo y completamente amorfo el cual, a continuación, se aporta a las otras etapas para la producción de comprimidos. Para datos más amplios y detallados relativos a la utilización de los productos conformes a la invención para la preparación de un mdicamento se remite al documento EP 502 314 B1, al que en este punto se hace referencia a su contenido.

REIVINDICACIONES

1.- Modificación cristalina B (forma B) polimorfa del Telmisartán (fórmula I),



(I)

caracterizada por un máximo endotérmico a 183 ± 2°C que se manifiesta en el análisis térmico mediante CBD.

2.- Telmisartán, caracterizado por un contenido en forma B según la reivindicación 1.

3.- Procedimiento para la preparación de Telmisartán según una de las reivindicaciones 1 ó 2, carcaterizado porque

a) Telmisartán se recoge en una mezcla de disolventes compuesta por agua, ácido fórmico y un disolvente orgánico miscible con ello, se calienta y, a continuación, la solución obtenida se filtra,

b) el disolvente orgánico se separa por destilación - eventualmente bajo incorporación por dosificación simultánea de agua -,

c) la forma B de Telmisartán se precipita de la solución remanente mediante la adición de una base, y

d) el producto precipitado se separa por centrifugación, se lava y seca.

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque como disolvente orgánico se emplean ésteres de ácidos carboxílicos orgánicos, cetonas o éteres.

5.- Procedimiento según la reivindicación 3 ó 4, caracterizado porque como disolvente orgánico se emplean acetona,

metil-etil-cetona, acetato de metilo, acetato de etilo, formiato de etilo, etilenglicoldimetiléter o tetrahidrofurano.

6.- Procedimiento según la reivindicación 3, 4 ó 5, caracterizado porque como disolvente orgánico se emplean acetona, metil-etil-cetona, acetato de metilo, acetato de etilo o tetrahidrofurano.

7.- Procedimiento según la reivindicación 3, 4, 5 ó 6, caracterizado porque como disolvente orgánico se emplea acetato de etilo.

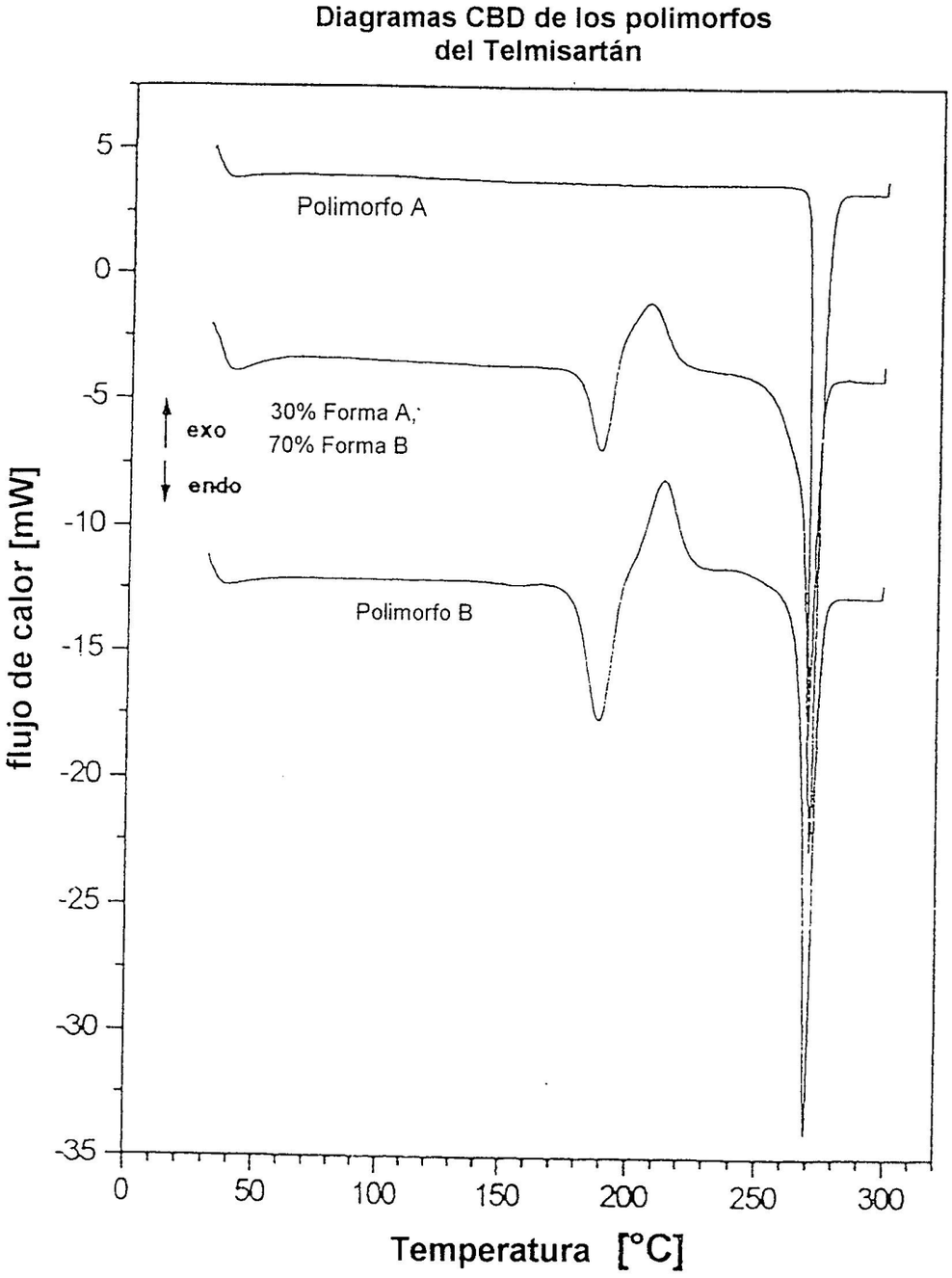
8.- Procedimiento según la reivindicación 3, 4, 5, 6 ó 7, caracterizado porque como base se emplea amoníaco.

9.- Empleo de Telmisartán según la reivindicación 1 ó 2 para la preparación de un medicamento.

Resumen

La invención se refiere a polimorfos de ácido 4'-[2-n-propil-4-metil-6-(1-metilbencimidazol-2-il)bencimidazol-1-ilmetil]-bifenil-2-carboxílico (INN: Telmisartán), en particular la forma B polimorfa, a mezclas de los polimorfos, a un procedimiento para la preparación de Telmisartán con contenido en la forma B, así como a su empleo para la preparación de un medicamento.

Figura 1:


Diagramas CBD de los polimorfos del Telmisartán
Polimorfo A
30% Forma A;
70% Forma B
Polimorfo B
exo
endo
flujo de calor [mW]
Temperatura [°C]
5
0
-5
-10
-15
-20
-25
-30
-35
0
50
100
150
200
250
300

10903
00569

16

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5963050 * Fax: 49-69-5962080

0276

LA SUSCRITA CONSUL GENERAL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

C E R T I F I C A

Que el señor Dr. Hanns Paul Tüttenberg ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Mainz en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

Que la empresa Boehringer Ingelheim Pharma KG; es una sociedad constituída de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

Que los señores Dr. Dieter Laudien y Dr. Heinz Gerd Kläs, quienes en su calidad de apoderados, y cuya firma fue autenticada ante el Notario señor Alfred Fuchs, son sus representantes legales en este país.

Frankfurt am Main, Abril 30, 1998

TERESITA GARCIA ROMERO
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTÁTICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

21 DIC 1999

PABLO MENDEZ [illegible]
NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
141058
98 MAY 1 AM 11:32
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre: US$ 6.00
Fondo Rotatorio: US$ 100.00

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

CONSI • FRA

CAVELIER
ABOGADOS
BOGOTA D.C. COLOMBIA

M1035-Co

Für Patente, Modelle, Muster, Warenzeichen, Dienstleistungsmarken, Handelsnamen und Embleme.

Para patentes, modelos y dibujos; marcas de fábrica y de servicios; nombres comerciales y enseñas.

PODER REPRESENTACION Y

VERTRETUNG UND VOLLMACHT

ICH (wir) Unterzeichnende (r) / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

Boehringer Ingelheim Pharma KG

wohnhaft in / domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein Germany

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos;

ernenne(n) hiermit in Übereinstimmung mit Abs. 1 des Artikels 543 des Handelsgesetzbuches GERMAN CAVELIER (Rechtsanwaltsausweis Nr. 832), GONZALO PERDOMO (Rechtsanwaltsausweis Nr. 831), EMILIO FERRERO (Rechtsanwaltsausweis Nr. 31929) und LUZ CLEMENCIA DE PAEZ (Rechtsanwaltsausweis Nr. 23555), mit Geschäftssitz in Bogotá/Kolumbien, Carrera 4ª Nº 72-35 zu meinen (unseren) Prozeßbevollmächtigten (Germán CAVELIER zum Hauptbevollmächtigten, die anderen - in der genannten Reihenfolge - zu seinen Stellvertretern) in allen Angelegenheiten, die das Gewerbliche Eigentum betreffen. Sie sind befugt, Zustellungen entgegenzunehmen und Prozeßbevollmächtigten und außergerichtliche Bevollmächtigte zu ernennen. Der erste Stellvertreter hat Herrn GERMAN CAVELIER bei dessen Abwesenheit oder im Falle einer vorübergehenden oder endgültigen Verhinderung zu vertreten. Dasselbe gilt, wenn der zweite Stellvertreter den ersten, oder aber der dritte den zweiten, zu vertreten hat. In diesen Fällen wird der Hauptvertreter, oder gegebenenfalls der erste oder zweite Stellvertreter, oder beide, in Form einer durch einen Notar (in Kolumbien) oder durch einen Notar oder sonstigen öffentlichen Beamten oder Konsul von Kolumbien (im Ausland) beglaubigten Erklärung seine Absicht, die Vertretung nicht auszuüben, zum Ausdruck bringen. Sollte eine Verhinderung der Grund dafür sein, ist die entsprechende Bescheinigung beizufügen. Sollte einer der Ernannten endgültig ausscheiden, nimmt der Nachfolgende seine Stelle ein. Bei Beendigung der Abwesenheit oder Verhinderung des Hauptvertreters oder seines ersten oder zweiten Stellvertreters, können GERMAN CAVELIER oder aber - je nach Fall die entsprechenden Stellvertreter, die Vertretung ohne weiteres wieder übernehmen und die jeweilige Stellvertretung gilt als aufgehoben.

Außerdem erteile ich (erteilen wir) den oben genannten Rechtsanwälten die Vollmacht, den Schutz meines (unseres) Gewerblichen Eigentums und bei Unlauterem Wettbewerb zu erlangen. Zu diesem Zweck ermächtigen wir die genannten Bevollmächtigten zur Vertretung vor sämtlichen Stellen oder Personen, gleichgültig ob diese rechtsprechende Gewalt ausüben oder nicht, vor allem vor den Verwaltungsbehörden, vor der Verwaltungsgerichtsbarkeit und Gerichten, als auch vor den Schiedsgerichten und zwar in allen Fragen, die sich auf folgende Angelegenheiten beziehen: a) Erlangung von Patenten für Erfindungen, Gebrauchsmustern, Industriezeichnungen, die Eintragung von Warenzeichen, Verbandszeichen, Defensivmarken, Dienstleistungsmarken, Werbeslogans, Handelsnamen und Embleme, Gemüsearten und

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
2 DIC 1999
PABLO [illegible] ARANGO
NOTARIO

Para vuelta ⟶

Weiter ⟶

© CAVELIER ABOGADOS

acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Herkunftsbezeichnungen, ihre Erneuerung, Übertragung, Änderung des Namens oder des Geschäftssitzes, den freiwilligen Verzicht und die Eintragung von Nutzungslizenzen für diese Rechte; b) Klagen wegen Unlauterem Wettbewerb, Verbraucherschutz, Widersprüchen und Einsprüchen, verwaltungsrechtlicher und gerichtlicher Löschung, Nichtigkeit, einstweiligen Verfügungen Konzessionen von Lizenzen, der "tutela" und allgemein für zivil-, straf- und verwaltungsrechtlichen und verwaltungsgerichtlichen Prozessen, die mit diesen Rechten in Verbindung stehen und die wir betreiben oder die gegen uns anhängig gemacht werden. Wir ermächtigen sie ebenfalls dazu, in allen oben genannten Angelegenheiten einen Unterbeauftragten einzusetzen, Vergleiche abzuschließen, zu schlichten, Prozeßsachverhalte anzuerkennen, zurückzutreten, zu quittieren, in Empfang zu nehmen, Verzicht zu erklären und die Rechtsgeschäfte nicht bevollmächtigter Personen zu genehmigen.

Gescheher und unterzeichnet am/Dado y firmado hoy February 25th, 1998

in/en Ingelheim am Rhein

Boehringer Ingelheim Pharma KG

ppa.	ppa.
Unterschrift	Firma
Dr. Laudien	Dr. Kläs

LEGALIZACION

Es necesaria la legalización con certificado consular sobre la existencia legal de la compañía, que éste ejerce su objeto social y que la persona que otorga el poder está autorizada para ello. A este efecto les solicitamos que muestren al Cónsul las pruebas que acreditan estos hechos.

BEGLAUBIGUNG

Es wird eine Beglaubigung und eine Konsularbescheinigung darüber benötigt, daß die Gesellschaft rechtlich besteht, daß sie ihren Gesellschaftszweck erfüllt und daß die Person, die die Vollmacht erteilt, dazu rechtlich befugt ist. Zu diesem Zweck bitten wir Sie höflich, dem Konsul die entsprechenden Nachweise vorlegen zu wollen.

UR.Nr. 449 /98

Vorstehende, vor mir gefertigte Namensunterschriften von:

1. Herrn Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl. Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz, Carl-Orff-Straße 11,
2. Herrn Dr. Heinz Gerd K l ä s, Dipl. Chemiker, wohnhaft in 55599 Gau Bickelheim, Ludwig-Jahn-Str.16,

mir bekannt,

beglaubige ich hiermit.

Ingelheim am Rhein, den 25. Februar 1998/hö

Alfred Fuchs 2 Notar in Ingelheim am Rhein

N o t a r

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

Landgericht Mainz

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 3.000.-)
JVKostO. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 861
DM 20.-
Mainz, den - 6. MRZ. 1998

Amtsinspektor

§10 E 1

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notars Alfred Fuchs in Ingelheim am Rhein und die Echtheit des beigedrückten Dienststempels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Mainz, den sechsten März
neunzehnhundertachtundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Landgericht Mainz

EL SUSCRITO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 DIC 1999
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

TRADUCCION OFICIAL No. 6543

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente

---

(A continuación de un documento escrito en español y alemán, por medio del cual los señores Dr. Dieter Ludien y Dr. Heinz Gerd Kläs, obrando en nombre de la firma Boehringer Ingelheim Pharma KG, domiciliada en Ingelheim am Rhein, Alemania, nombran como representantes y otorgan poder a favor de GERMAN CAVELIER, tpa 832, GONZALO PERDOMO, tpa 831, EMILIO FERRERO, tpa 31929, y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555, domiciliados en la Carrera 4° No. 72-35, Bogotá:)

Dado y firmado el 25 de febrero de 1998 en Ingelheim am Rhein, RFA.

Protocolo notarial No. 891/98

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puesta ante mí por los señores

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Químico
   domiciliado en 55127 Mainz, Carl-Orff-Straße 11,

DESPACHO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 DIC 199
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)
LUZ ARANGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

2. Dr. Heinz Gerd Kläs, , Dipl. Químico
domiciliado en 55599 Gau Bickelheim,
Ludwig-Jahn-Str. 16

a quienes conozco en persona.

Ingelheim am Rhein, 25 de febrero de 1998/jö

Fdo.: firma ilegible

Notario

(sello redondo en tinta:)

Alfred Fuche - Notario de Ingelheim am Rhein

Costas

Derechos de legalización

Valor: DM 5.000)

JVKostO de 26.7.1967

BGBl. I Pag. 861

DM 20,-

Mainz, 8 de marzo de 1998

Fdo.: firma ilegible

Inspector

COMO NOTARIO ENCARGADO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

21 DIC 1999

PABLO MUÑOZ BARAJAS
NOTARIO 6

LUZ ARENAS DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del notario Alfred Fuchs, de Ingelheim am Rhein, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, 6 de marzo de mil novecientos noventa y ocho

El Presidente del Tribunal Regional

Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hans Paul Tüttenberg)

(sello redondo en tinta:)

Tribunal Regional de Mainz

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Frankfurt am Main bajo el No. 0276 del 30 de abril de 1998 y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 141058 del 14 de mayo de 1998.

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 10 de julio de 1998.

CONO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

21 DIC 1999

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

NO SE PRONUNCIA SOBRE LA RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL 15 12:17

JEFE DE LEGALIZACIONES MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES BOGOTA D.C.

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S)

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 14 JUL. 1998

CODIGO DE SEGURIDAD

REPUBLICA DE COLOMBIA Notario Sexto SANTAFE DE BOGOTA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESCRITO EN LAS LINEAS ANTERIORES

21 JUL 1998

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

Poder conferido el: 25-02-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER
T.P.A. No. 832
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HACE CONSTAR QUE FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL TENIDO A LA VISTA
21 DIC 1999
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO II

Acepto:

EMILIO FERRERO
T.P.A. Nº 31.929
C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

10 JUN. 1998

2877924

4138019

8J2 — 31929

que la(s) firma(s) que es(son) la(s) suya(s) y que

21

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Bescheinigung

Die BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG in Ingelheim am Rhein/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

„Polymorphe von Telmisartan, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels"

am 19. Januar 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 D und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 19. November 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Wehner

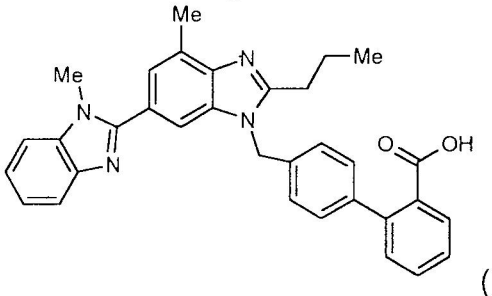
Aktenzeichen: **199 01 921.5**

Polymorphe von Telmisartan, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels

Die Erfindung betrifft Polymorphe von 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)benzimidazol-1-ylmethyl]biphenyl-2-carbonsäure (INN: Telmisartan), insbesondere die polymorphe Form B, Gemische der Polymorphen, Verfahren zur Herstellung von Form B enthaltendem Telmisartan sowie dessen Verwendung zur Herstellung eines Arnzeimittels.

Hintergrund der Erfindung

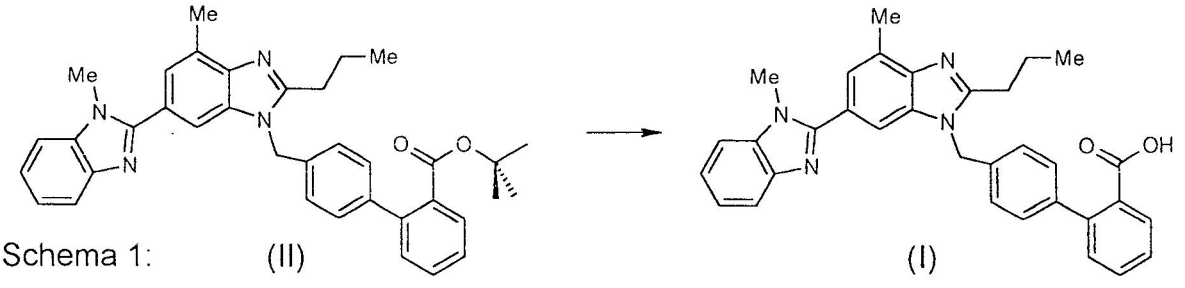
Die Verbindung Telmisarten ist aus dem Europäischen Patent EP 505 314 B1 bekannt und weist die folgende chemische Struktur auf:



(I)

Telmisartan, sowie dessen physiologisch verträgliche Salze, besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Telmisartan stellt einen Angiotensin-Antagonisten, insbesondere einen Angiotensin-II-Antagonisten dar, der aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften bespielsweise zur Behandlung der Hypertonie und Herzinsuffizienz, zur Behandlung ischämischer peripherer Durchblutungsstörungen, der myokardialen Ischämie (Angina), zur Prävention der Herzinsuffizienzprogression nach Myokard-Infarkt, zur Behandlung der diabetischen Neuropathie, des Glaukoms, von gastrointestinalen Erkrankungen sowie von Blasenerkrankungen Verwendung finden kann. Weitere mögliche Therapiegebiete sind der EP 502314 B1 zu entnehmen, auf die an dieser Stelle inhaltlich Bezug genommen wird.

Im Zuge der Telmisartan-Synthese wird als abschließender Synthesschritt die Verseifung des tert-Butylesters (II) gemäß Schema 1 durchgeführt.



Schema 1: (II) (I)

Die entsprechende, im Labormaßstab durchführbare experimentelle Arbeitsvorschrift ist der EP 502314 B1 zu entnehmen. Allerdings war eine Übertragung des bereits bekannten Syntheseverfahrens in einen großtechnischen Herstellungsprozess überraschenderweise nicht problemlos durchführbar. Das gemäß Schema 1 großtechnisch synthetisierte Telmisartan fällt nach Aufarbeitung in Form eines Produktes an, welches zur abschließenden Reinigung einem weiteren Kristallisationschritt unterworfen werden muß. Bei besagtem, zwingend erforderlichen Kristallisationsschritt führte die Morphologie des auskristallisierenden Endprodukts zu unvorhergesehenen Schwierigkeiten.

Das in Form langer Nadeln als Feststoff ausfallende Produkt kann nur schwer filtriert, gewaschen und isoliert werden, zeichnet sich ferner aufgrund des Einschlusses von Lösungsmittel durch eine sehr lange Trocknungszeit aus und bildet beim Trocknungsprozess große, sehr harte Brocken. Eine Zerkleinerung dieser Brocken führt zu einem trockenen Pulver welches eine hohe Tendenz zur elekrostatischen Aufladung zeigt und praktisch nicht rieselfähig ist.

Obige, nachteilige Eigenschaften eines Produkts erweisen sich bei der großtechnischen Herstellung einer Verbindung stets als äußerst hinderlich, da sie deren reproduzierbare Bereitstellung in größerer Menge und hoher Reinheit nur unter großen Schwierigkeiten oder zusätzlichem, hohem technischen Aufwand zulassen.

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Telmisartan in einer Form bereitzustellen, die die großtechnisch durchführbare Synthese, Aufarbeitung, Reinigung und Isolierung von Telmisartan erlaubt, bei der die vorstehend genannten Nachteile überwunden werden.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, daß Telmisartan als Feststoff in unterschiedlichen Kristallmodifikationen vorliegen kann. Je nach Art des Kristallisationsprozesses ist es in zwei unterschiedliche polymorphe Formen A und B überführbar.

Beim Polymorph A handelt es sich um die gemäß dem Stand der Technik zugängliche Form des Telmisartans, die die vorstehend genannten Schwierigkeiten bei der großtechnischen Herstellung bzw. Reinigung, Isolierung und Trocknung des Produktes verursacht.

Die überraschend gefundene polymorphe Form B des Telmisartans zeigt dagegen nahezu keine Neigung zur elektrostatischen Aufladung, läßt sich hervorragend absaugen, zentrifugieren, waschen und trocknen und ist auch ohne Zerkleinerung rieselfähig.

Zur Herstellung der polymorphen Form B des Telmisartans wird erfindungsgemäß wie folgt vorgegangen.

In einem entsprechend dimensionierten Rührwerksapparat wird Telmisartan-Rohprodukt (kristallisiert beispielsweise aus Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder ähnlichem) gegebenenfalls mit 1-5Gew.-%, bevorzugt mit 3Gew.-% Aktivkohle in einem Lösemittelgemisch bestehend aus Wasser, Ameisensäure und einem geeigneten organischen Lösemittel aufgenommen und anschließend bei erhöhter Temperatur, bevorzugt bei einer Temperatur von 50-90°C, besonders bevorzugt bei 60-80°C gelöst.

Erfindungswesentlich ist der Einsatz des Lösemittelgemisches Ameisensäure/Wasser mit einem organischen Lösemittel welches erfindungsgemäß die folgenden Kriterien erfüllen muß. Es muß zur Bildung einer Lösung mit dem Gemisch Ameisensäure/Wasser befähigt sein Es muß chemisch weitgehend inert gegenüber dem Gemisch Ameisensäure/Wasser sein und es muß vom Gemisch Ameisensäure/Wasser destillativ abtrennbar sein. Verwendung finden können organische Carbonsäureester, Ketone oder Ether. Beispielhaft seien genannt Aceton, Methylethylketon, Methylacetat, Ethylacetat, Ethylformiat, Ethylenglykoldimethylether oder Tetrahydrofuran. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Aceton, Methylethylketon, Methylacetat, Ethylacetat, THF, besonders bevorzugt ist Ethylacetat.

Das Lösemittelgemisch sollte erfindungsgemäß pro Mol Telmisartan zusammengesetzt sein aus 0.3-0.7 l Wasser, 10-15 Mol Ameisensäure und 0.3-0.9 l des organischen Lösemittels. Bevorzugt ist ein Verhältnis von 0.4-0.6 l Wasser, 11-13 Mol Ameisensäure und 0.4-0.7 l des organischen Lösemittels bezogen auf 1 Mol Telmisartan. Besonders bevorzugt ist ein Verhältnis von ca. 0.5 l Wasser, ca. 11.5-12 Mol Ameisensäure und ca. 0.5 l des organischen Lösemittels bezogen auf 1 Mol Telmisartan.

Erfindungsgemäß wird nach der eingangs genannten Erwärmung die erhaltene Lösung filtriert und mit einem Gemisch des vorstehend genannten organischen Lösemittels mit Ameisensäure nachgewaschen. Pro Mol Telmisartan kann die Waschlösung 0.3-1.0 Mol, bevorzugt 0.4-0.6 Mol, besonders bevorzugt ca. 0.5 Mol Ameisensäure enthalten. Die Menge der Waschlösung bestimmt sich naturgemäß aus der Menge des gelösten Telmisartans. Erfindungsgemäß werden

pro Mol Telmisartan 0.1-0.4, bevorzugt 0.15-0.3, besonders bevorzugt 0.2 l des organischen Lösemittels eingebracht.

Nach Nachwaschen des Filtrationsrückstandes mit vorstehend beschriebener Waschlösung wird unter gleichzeitiger Wasserzudosierung das organische Lösemittel möglichst vollständig abdestilliert. Dabei wird die Temperatur in einem Bereich von 60-100°C, bevorzugt zwischen 70-100°C gehalten. Die insgesammt zudosierte Wassermenge entspricht im Wesentlichen der Gesamtmenge an abdestilliertem Lösemittel. Ein praktisch vollständiges Abdestillieren des organischen Lösemittels ist erfindungsgemäß erwünscht. Entsprechend wird die Destillation soweit geführt, daß auch Wasser, teilweise azeotrop, mit abdestilliert wird. Das abdestillierte organische Lösemittel kann, gegebenenfalls nach Abtrennung der Wasserphase, wieder in Folgeumsetzungen eingesetzt werden.

Zur Fällung des Telmisartan-polymorphen B wird anschließend auf einen Temperaturbereich von 15-60°C, bevorzugt auf 20-30°C abgekühlt, und mit einer Base gefällt. Die Menge an einzusetzender Base ist von der Menge der eingesetzten Ameisensäure abhängig. Bevorzugt werden 0-2 Mol weniger Base zugesetzt als Ameisensäure enthalten ist. Besonders bevorzugt werden 0.3-1.5 Mol weniger Base zugesetzt als Ameisensäure enthalten ist. Höchst bevorzugt werden 0.5-1 Mol weniger Base zugesetzt als Ameisensäure enthalten ist. Als Base kommen sowohl wässrige Lösungen des Kaliumhydroxids, Natriumhydroxids, Lithiumhydroxids oder Ammoniaks in Betracht. Verwendung finden können ferner geeignete organische Basen wie Triethylamin, Diisopropylethylamin oder auch DBU (Diazabicycloundecen). Besonders bevorzugt sind als Basen die vorstehend genannten wässrigen Lösungen des Kaliumhydroxids, Natriumhydroxids, Lithiumhydroxids oder Ammoniaks von denen den wässrigen Lösungen des Ammoniaks eine besondere Bedeutung zukommt.
Das ausgefallene Produkt wird abgeschleudert, mit Wasser gewaschen und üblicherweise im Vakuum bei 120-125°C getrocknet.
Ein direkt nach dem Schleudern genommenes und im Labor in dünner Schicht im Umlufttrockenschrank getrocknetes Muster zeigt typischerweise einen Gehalt von 95-99% der Kristallmodifikation B.
Nach dem Zentrifugieren beginnt sich das Produkt, abhängig von Temperatur, pH, Verweildauer und Wassergehalt, bis gegen Ende der Trocknung teilweise in Modifikation A umzuwandeln. Bei Betriebsansätzen werden deshalb nach dem Trocknen Verhältnisses von Form A zu Form B von bestenfalls ca. 10:90, aber auch Verhältnisse von 60:40 erhalten.

Allerdings garantiert auch ein derart niedriger Gehalt an Form B die bei der großtechnischen Herstellung erforderlichen positiven Eigenschaften des Produkts (z.B. geringe Tendenz zur elektrostatischen Aufladung, geringe Tendenz zur Verklumpung, Rieselfähigkeit etc.). Erfindungswesentlich beim vorstehend genannten Kristallisationsprozess ist, daß zunächst lediglich Form B mit ihrer charakteristischen makroskopischen Kristallform entsteht. Diese makroskopische Kristallform bleibt unter den Trocknungsbedingungen trotz partieller mikroskopischer Umformung in Form A weitgehend erhalten.

Weitere sehr vorteilhafte Aspekte der erfindungsgemäßen Vorgehensweise sind die hohe Raum-Zeit-Ausbeute beim vorliegenden Prozess sowie die hohe Ausbeute an Telmisartan-Reinprodukt, welches fast quantitativ isoliert werden kann.

Das nach dem aus dem Stand der Technik bekannten Herstellungsverfahren erhältliche Telmisartan der Form A unterscheidet sich von erfindungsgemäß zugänglichen Telmisartan, welches durch einen Gehalt an polymporpher Form B gekennzeichnet ist, in den bereits eingangs erwähnten, vorteilhaften Produkteigenschaften. Weitere Unterscheidungsmerkmale werden im Folgenden beschrieben.

Telmisartan der Form A kristallisiert in langen, feinen bzw. dünnen Nadeln, die filzartig aneinanderhaften. Die Kristallmodifikation des Telmisartans der Form B bildet sehr kompakte, würfel- bis kugelförmige Kristalle aus, die sand- oder kieselgelartiges Rieselverhalten aufweisen.

Die beiden Polymorphen Formen A und B des Telmisartans unterscheiden sich stark in ihrem Schmelzpunkt. Form B schmilzt bei 183+/-2°C (bestimmt über DSC), Form A bei 269+/-2°C (bestimmt über DSC). Nach dem Schmelzen kristallisiert die niedrig schmelzendere Form B des Telmisartans als Form A wieder aus. Dies findet seinen Niederschlag beispielsweise darin, daß dem mittels DSC bestimmten endothermen Maximum bei 183+/-2°C ein charakteristisches exothermes Maximum folgt, das die Kristallisation der Schmelze der Form B in die hochschmelzende Form A wiederspiegelt. Die mit einem Mettler DSC-20, TA8000 System erhaltenen DSC-Diagramme (DSC=Differential Scanning Calorimetry) sind in Figur 1 dargestellt.

Die Polymorphen A und B unterscheiden sich ebenfalls in ihrem IR-Spektrum. Aufgrund dieser Unterscheidung läßt sich die IR-Spektroskopie gegebenenfalls zur quantitativen Bestimmung des Verhältnisses der beiden Kristallmodifikationen nach der Trocknung im Endprodukt nutzen. Reines Polymorph A weist im IR-Spektrum

eine charakteristische Bande bei 815cm^{-1} auf. Beim Polymorph B ist diese Schwingung auf 830cm^{-1} verschoben. Da diese beiden charkteristischen Banden der Polymorphe A und B weit genug voneinander separiert sind, sind sie zur vorstehend genannten quantitativen Bestimmung des Verhältnisses der beiden Kristallmodifikationen besonders geeignet.
Die IR-spektroskopische Charakterisierung der beiden polymorphen Formen A und B erfolgte mit dem Nicolet FTIR Spectrometer Magna - IR 550 in KBr (2.5µmol pro 300 mg KBr; Nicolet software package OMNIC, version 1.20).

Die nachfolgenden Beispiele dienen der Illustration exemplarisch durchgeführter Reinigungs- und Kristallisationsverfahren zur Herstellung der polymorphen Form B des Telmisartan. Sie sind lediglich als mögliche, exemplarisch dargestellte Vorgehensweisen zu verstehen, ohne die Erfindung auf deren Inhalt zu beschränken.

Beispiel 1

In einen 1200 l-Rührwerksapparat werden 205,6 kg Telmisartan-Umkristallisat (umkristallisiert aus Dimethylformamid oder Dimethylacetamid), 6,2 kg Aktivkohle, 205,6 l Wasser, 211,6 kg Ameisensäure (99-100%-ig) und 205,6 l Ethylacetat eingebracht. Es wird ca. 1 h bei 70 – 80°C gerührt und dann in einen weiteren 1200 l-Rührwerksapparat filtriert und mit einem Gemisch aus 82,2 l Ethylacetat und 9,2 kg Ameisensäure (99-100%-ig) nachgewaschen. Unter gleichzeitigem Eindosieren von 308 l Wasser destilliert man bei 80 - 100°C ca. 308 l Lösungsmittel ab. Danach wird auf 20 – 30°C abgekühlt und durch Eindosieren von 313 kg 25 %iger Ammoniaklösung gefällt. Das ausgefallene Produkt wird abgeschleudert, mit Wasser gewaschen und bei 120-125°C getrocknet.
Ausbeute : 200 kg Telmisartan (97,3 % d. Th.)

Beispiel 2

In einen 1200 l-Rührwerksapparat werden 185 kg Telmisartan-Umkristallisat (umkristallisiert aus Dimethylformamid oder Dimethylacetamid), 5,6 kg Aktivkohle, 185 l Wasser, 190,4 kg Ameisensäure (99-100%-ig) und 185 l Tetrahydrofuran eingebracht. Es wird ca. 1 h bei 60 – 70°C gerührt und dann in einen weiteren 1200 l-Rührwerksapparat filtriert und mit einem Gemisch aus 74 l Tetrahydrofuran und 8,3 kg Ameisensäure (99-100%-ig) nachgewaschen. Unter gleichzeitigem Eindosieren von 278 l Wasser destilliert man bei 70 - 100°C ca. 278 l Lösungsmittel ab. Danach wird auf 20 - 30°C abgekühlt und durch Eindosieren von 281,5 kg 25

%iger Ammoniaklösung gefällt. Das ausgefallene Produkt wird abgeschleudert, mit Wasser gewaschen und bei
120-125°C getrocknet.
Ausbeute : 180 kg Telmisartan (97,3 % d. Th.)

Beispiel 3

In einen 1200 l-Rührwerksapparat werden 185 kg Telmisartan-Umkristallisat (umkristallisiert aus Dimethylformamid oder Dimethylacetamid), 5,6 kg Aktivkohle, 185 l Wasser, 190,4 kg Ameisensäure (99-100%-ig) und 185 l Methylethylketon eingebracht. Es wird ca. 1 h bei 60 – 70°C gerührt und dann in einen weiteren 1200 l-Rührwerksapparat filtriert und mit einem Gemisch aus 74 l Methylethylketon und 8,3 kg Ameisensäure (99-100%-ig) nachgewaschen. Unter gleichzeitigem Eindosieren von 278 l Wasser destilliert man bei 80 -100°C ca. 278 l Lösungsmittel ab. Danach wird auf 20 -30°C abgekühlt und durch Eindosieren von 281,5 kg 25 %iger Ammoniaklösung gefällt. Das ausgefallene Produkt wird abgeschleudert, mit Wasser gewaschen und bei 120-125°C getrocknet.
Ausbeute : 178 kg Telmisartan (96,2 % d. Th.)

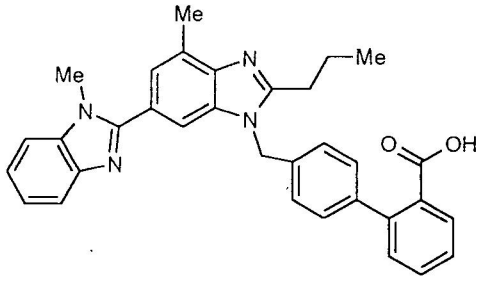
Vergleichsbeispiel

In einen 1200 l-Rührwerksapparat werden 150 kg Telmisartan (umkristallisiert aus Dimethylformamid oder Dimethylacetamid), 7,5 kg Aktivkohle, 750 l Ethanol und 30 kg 25 %ige wäßrige Ammoniaklösung eingebracht. Es wird ca. 1 h gerührt und dann in einen weiteren 1200 l-Rührwerksapparat filtriert und mit 150 l Ethanol nachgewaschen. Man erhitzt auf 70 – 80°C, gibt 35 kg Eisessig zu und rührt noch 1,5 – 2 h bei 75 – 80 °C. Danach wird auf 0 – 10 °C abgekühlt und nochmals 2 h gerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgeschleudert, mit 300 l Ethanol und mit 300 l Wasser gewaschen und bei 70 - 90°C getrocknet.
Ausbeute : 135 kg Telmisartan (90 % d. Th.) reine Form A

Telmisartan fällt im erfindungsgemäßen Herstellungsprozess aufgrund der teilweisen Umwandlung der polymorphen Form B in die polymorphe Form A während des Trocknungsvorgangs als Reinsubstanz in einem Gemisch zweier polymorpher Formen an. Dies hat allerdings keinen Einfluß auf die Eigenschaften des Arzneimittels, denn beispielsweise im Rahmen der Herstellung von Telmisartan-Tabletten wird das Gemisch der Polymorphen Formen A und B in 0.1 N NaOH-Lösung gelöst und über Sprühtrocknung in ein homogenes und vollständig amorphes Granulat überführt, welches anschließend den weiteren Tablettenfertigungsschritten zugeführt wird. Für weitergehende, detailliertere Angaben bezüglich der Verwendung der erfindungsgemäßen Produkte zur Herstellung eines Arzneimittels sei auf die EP 502314 B1 verwiesen, auf die an dieser Stelle inhaltlich Bezug genommen wird.

Patentansprüche

1) Polymorphe Kristallmodifikation B (Form B) des Telmisartans (Formel I),



(I)

gekennzeichnet durch ein bei der thermischen Analyse mittels DSC auftretendes endothermes Maximum bei 183±2°C.

2) Telmisartan, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Form B gemäß Anspruch 1.

3) Verfahren zur Herstellung von Telmisartan gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß
a) Telmisartan in einem Lösemittelgemisch bestehend aus Wasser, Ameisensäure und einem damit mischbaren organischen Lösemittel, aufgenommen, erwärmt und die erhaltene Lösung anschließend filtriert wird,
b) das organische Lösemittel – gegebenenfalls unter gleichzeitiger Zudosierung von Wasser - abdestilliert wird,
c) das Telmisartan Form B aus der verbleibenden Lösung durch Zugabe einer Base gefällt wird und
d) das ausgefallene Produkt abgeschleudert, gewaschen und getrocknet wird.

4) Verfahren gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß als organisches Lösemittel organische Carbonsäureester, Ketone oder Ether eingesetzt werden.

5) Verfahren gemäß Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß als organisches Lösemittel Aceton, Methylethylketon, Methylacetat, Ethylacetat, Ethylformiat, Ethylenglykoldimethylether oder Tetrahydrofuran eingesetzt werden.

6) Verfahren gemäß Anspruch 3, 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß als organisches Lösemittel Aceton, Methylethylketon, Methylacetat, Ethylacetat oder Tetrahydrofuran eingesetzt werden.

7) Verfahren gemäß Anspruch 3, 4, 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß als organisches Lösemittel Ethylacetat eingesetzt wird.

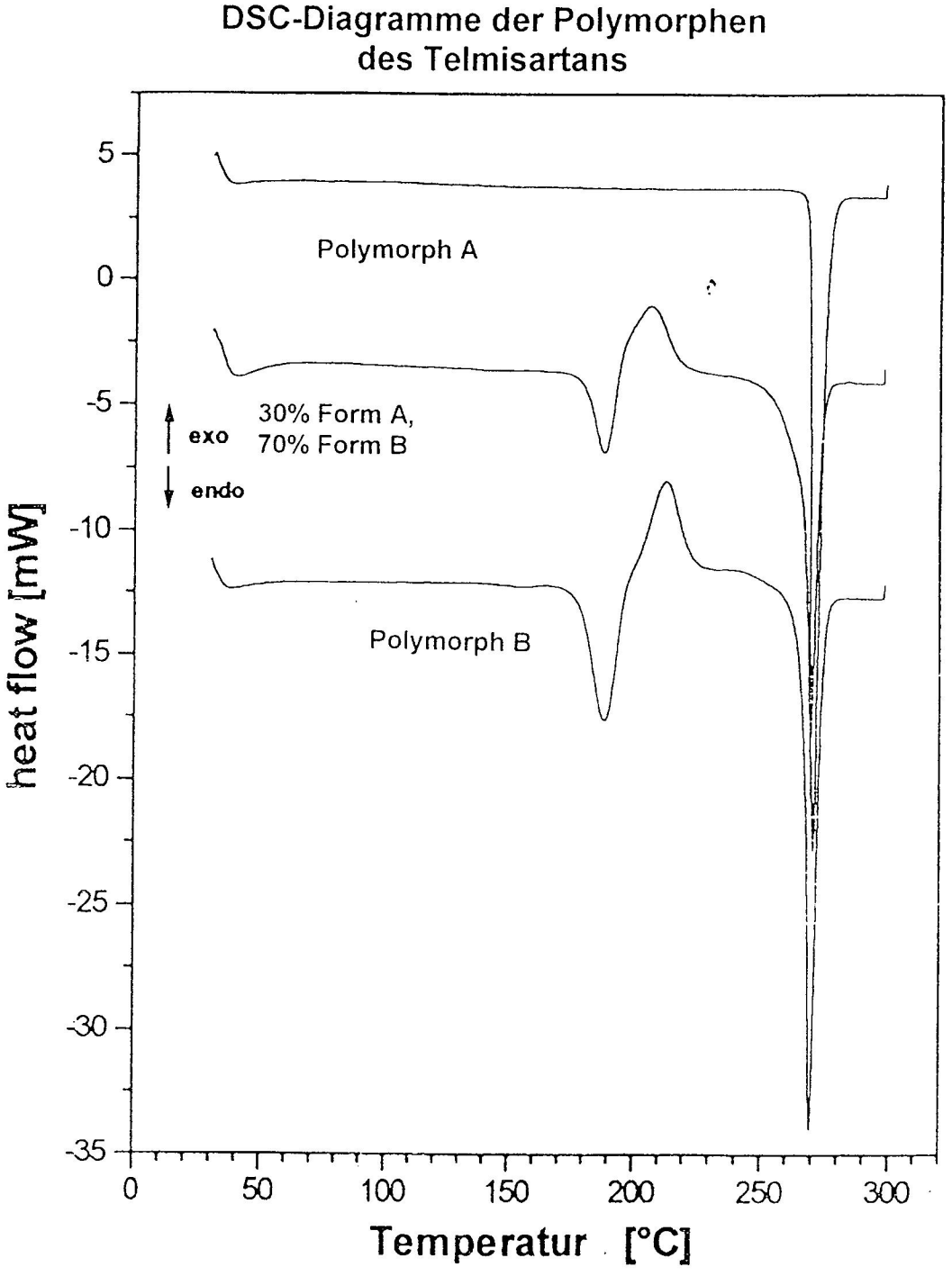
8) Verfahren gemäß Anspruch 3, 4, 5, 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Base Ammoniak verwendet wird.

9) Verwendung von Telmisartan gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung eines Arzneimittels.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Polymorphe von 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)benzimidazol-1-ylmethyl]biphenyl-2-carbonsäure (INN: Telmisartan), insbesondere die polymorphe Form B, Gemische der Polymorphen, Verfahren zur Herstellung von Form B enthaltendem Telmisartan sowie dessen Verwendung zur Herstellung eines Arnzeimittels.

Figur 1:


DSC-Diagramme der Polymorphen
des Telmisartans
Polymorph A
30% Form A,
70% Form B
Polymorph B
exo
endo
heat flow [mW]
Temperatur [°C]
5
0
-5
-10
-15
-20
-25
-30
-35
0
50
100
150
200
250
300

REPÚBLICA FEDERAL ALEMANA

Certificación

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG, en Ingelheim am Rhein/Alemania, ha presentado en la Oficina de Patentes y Marcas Alemana el 19 de Enero de 1999 una solicitud de Patente de Invención con el título:

"Polimorfos de Telmisartán, procedimiento para su preparación y su empleo para la preparación de un medicamento"

Los documentos anejos son reproducción fiel y exacta de los originales de esta solicitud de Patente.

A la solicitud le ha asignado temporalmente la Oficina de Patentes y Marcas Alemana los símbolos C 07 D y A 61 K de la Clasificación Internacional de Patentes.

Munich, 19 de Noviembre de 1999

El Presidente de la

Oficina de Patentes y Marcas Alemana

Por Autorización

Fdo.: **Wehner**

N° de Expediente: 199 01 921.5

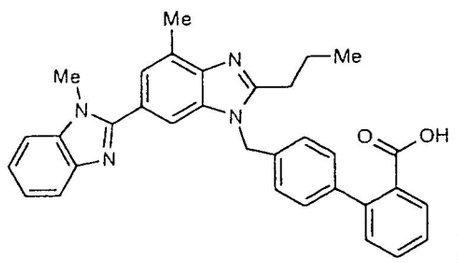
A 9161
(EVA-L)
04/94

Polimorfos de Telmisartán, procedimiento para su preparación y su empleo para la preparación de un medicamento

La invención se refiere a polimorfos de ácido 4'-[2-n--propil-4-metil-6-(1-metilbencimidazol-2-il)bencimidazol-1--ilmetil]-bifenil-2-carboxílico (INN: Telmisartán), en particular la forma B polimorfa, a mezclas de los polimorfos, a un procedimiento para la preparación de Telmisartán con contenido en la forma B, así como a su empleo para la preparación de un medicamento.

Antecedentes de la invención

El compuesto Telmisartán es conocido a partir de la patente europea EP 505 314 B1 y presenta la siguiente estructura química:

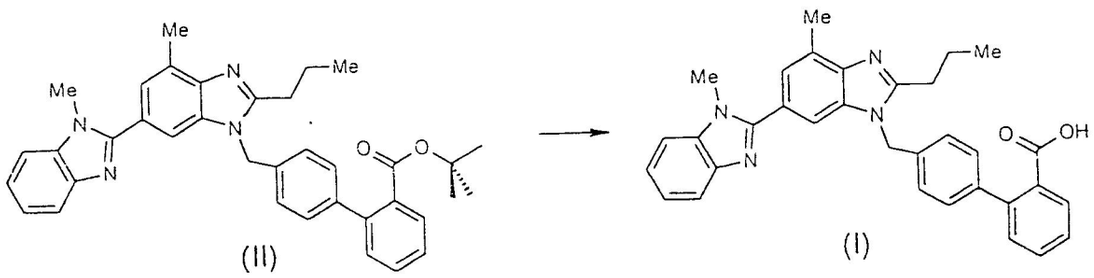


(I)

Telmisartán, así como sus sales fiisológicamente compatibles, poseen valiosas propiedades farmacológicas. Telmisartán representa un antagonista de angiotensina, en particular un antagonista de angiotensina II que, en virtud de sus propiedades farmacológicas, puede encontrar aplicación, por ejemplo, para el tratamiento de la hipertonía e insuficiencia cardíaca, para el tratamiento de trastornos periféricos isquémicos del riego sanguíneo, de la isquemia miocárdica (angina), para la prevención de la progresión de la insuficiencia cardíaca después de infarto de miocardio, para el tratamiento de la neuropatía diabética, del glaucoma,

de enfermedades gastrointestinales, así como de enfermedades de la vejiga. Otros sectores terapéuticos posibles se pueden deducir del documento EP 502 314 B1, al que en este punto se hace referencia a su contenido.

En el transcurso de la síntesis de Telmisartán se lleva a cabo, como etapa final de la síntesis, la saponificación del éster terc-butílico (II) según el esquema 1.



(II) (I)

Esquema 1:

La correspondiente prescripción de trabajo experimental, realizable a escala de laboratorio, se puede deducir del documento EP 502 314 B1. No obstante, sorprendentemente, la transformación del procedimiento de síntesis ya conocido en un procedimiento de preparación a gran escala no se podía llevar a cabo exenta de problemas. El Temisartán sintetizado a gran escala según el Esquema 1 precipita, después de la elaboración, en forma de un producto que, para la subsiguiente purificación, se ha de someter a otra etapa de cristalización. En la citada etapa de cristalización, forzosamente necesaria, la morfología del producto final separado por cristalización conducía a dificultades imprevistas.

El producto que precipita como sólido en forma de largas agujas sólo se puede filtrar, lavar y aislar con dificultad y, además, en virtud de la inclusión de disolvente, se distingue por un muy largo tiempo de secado y en el proceso

de secado forma grandes grumos, muy duros. Un desmenuzamiento de estos grumos conduce a un polvo seco que muestra una elevada tendencia a la carga electrostática y prácticamente es incapaz de fluir.

Las desventajosas propiedades anteriores de un producto se manifiestan en la preparación a gran escala de un compuesto siempre como extremadamente embarazosas, ya que permiten su puesta a disposición reproducible en gran cantidad y elevada pureza sólo con grandes dificultades o una elevada complejidad técnica adicional.

Por lo tanto, es objeto de la presente invención poner a disposición Telmisartán en una forma que permita la síntesis realizable a gran escala, la elaboración, purificación y el aislamiento de Telmisartán en la que se superen las desventajas precedentemente mencionadas.

Descripción detallada de la invención

Sorprendentemente, se encontró que Telmisartán, como sólido, puede presentarse en diferentes modificaciones cristalinas. En función del tipo del proceso de cristalización. se puede transformar en dos formas A y B polimorfas diferentes.

En el caso del polimorfo A se trata de una forma del Telmisartán accesible según el estado de la técnica, que provoca las dificultades precedentemente mencionadas en la preparación a gran escala o en la purificación, aislamiento y secado del producto.

Por el contrario, la forma B polimorfa del Telmisartán, sorprendentemente encontrada, no muestra casi ninguna tendencia a la carga electrostática, se puede filtrar con succión, centrifugar, lavar y secar extraordinariamente y es capaz de fluir también sin desmenuzamiento.

Para la preparación de la forma B polimorfa del Telmisartán se procede, de acuerdo con la invención, como sigue.

En un aparato con mecanismo agitador, correspondiente-

mente dimensionado, producto bruto de Telmisartán (cristalizado, por ejemplo, en dimetilformamida, dimetilacetamida o similar) se recoge, eventualmente con 1,5% en peso, preferiblemente con 3% en peso de carbón activo, en una mezcla de disolventes consistente en agua, ácido fórmico y un disolvente orgánico adecuado y, a continuación, se disuelve a temperatura elevada, preferiblemente a una temperatura de 50-90°C, de manera particularmente preferida a 60-80°C.

Es esencial para la invención el empleo de la mezcla de disolventes ácido fórmico/agua con un disolvente orgánico que, de acuerdo con la invención, debe cumplir los siguientes criterios. Debe estar capacitado para la formación de una solución con la mezcla de ácido fórmico/agua. Químicamente, debe ser ampliamente inerte frente a la mezcla de ácido fórmico/agua y debe poder ser separado por destilación de la mezcla de ácido fórmico/agua. Pueden encontrar empleo ésteres de ácidos carboxílicos orgánicos, cetonas o éteres. A título de ejemplo se pueden mencionar acetona, metil-etil-cetona, acetato de metilo, acetato de etilo, formiato de etilo, etilenglicoldimetiléter o tetrahidrofurano. De acuerdo con la invención se prefieren acetona, metil-etil-cetona, acetato de metilo, acetato de etilo, THF, y es particularmente preferido acetato de etilo.

La mezcla de disolventes debería estar compuesta, de acuerdo con la invención, por mol de Telmisartán, de 0,3-0,7 l de agua, 10-15 moles de ácido fórmico y 0,3-0,9 l del disolvente orgánico. Se prefiere una relación de 0,4-0,6 l de agua, 11-13 moles de ácido fórmico y 0,4-0,7 l del disolvente orgánico referida a 1 mol de Telmisartán. Se prefiere particularmente una relación de aproximadamente 0,5 l de agua, aproximadamente 11,5-12 moles de ácido fórmico y aproximadamente 0,5 l del disolvente orgánico referida a 1 mol de Telmisartán.

De acuerdo con la invención, después del calentamiento mencionado al principio, la solución obtenida se filtra y se continúa lavando con una mezcla del disolvente orgánico

precedentemente mencionado con ácido fórmico. Por cada mol de Telmisartán, la solución de lavado puede contener 0,3-1,0 moles, preferiblemente 0,4-0,6 moles, de manera particularmente preferida, aproximadamente 0,5 moles de ácido fórmico. La cantidad de solución de lavado se determina, por naturaleza, por la cantidad del Telmisartán disuelto. De acuerdo con la invención, por cada mol de Telmisartán se incorporan 0,1--0,4, preferiblemente 0,15-0,3, de manera particularmente preferida 0,2 l del disolvente orgánico.

Después del lavado posterior del residuo de la filtración con la solución de lavado precedentemente descrita se separa por destilación, lo más completamente posible, el disolvente orgánico, bajo simultánea aportación por dosificación de agua. En este caso, la temperatura se mantiene en un intervalo de 60-100°C, preferiblemente entre 70-100°C. La cantidad de agua aportada en conjunto por dosificación corresponde, en esencia, a la cantidad total de disolvente separado por destilación. Conforme a la invención, se desea una separación por destilación prácticamente completa del disolvente orgánico. De manera correspondiente, la destilación se realiza de modo que también el agua, en parte azeótropa, se separa conjuntamente por destilación. El disolvente orgánico separado por destilación puede emplearse, eventualmente después de la separación de la fase acuosa, de nuevo en las reacciones consecutivas.

Para la precipitación del polimorfo B de Telmisartán se enfría, a continuación, hasta un intervalo de temperaturas de 15-60°C, preferentemente hasta 20-30°C, y se precipita con una base. La cantidad de base a emplear depende de la cantidad de ácido fórmico empleado. Preferiblemente, se emplean 0-2 moles menos de base que ácido fórmico esté contenido. De manera particularmente preferida, se emplean 0,3-1,5 moles menos de base que ácido fórmico esté contenido. De la manera más particularmente preferida, se emplean 0,5--1 moles menos de base que ácido fórmico esté contenido. Como base entran en consideración tanto soluciones acuosas del

hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio o amoníaco. Además, pueden encontrar aplicación bases orgánicas adecuadas tales como trietilamina, diisopropiletilamina o también DBU (diazabicicloundeceno). De manera particularmente preferida se consideran como bases las soluciones acuosas del hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio o amoníaco precedentemente mencionadas, de las que a las soluciones acuosas del amoníaco se las otorga una particular importancia. El producto precipitado se separa por centrifugación, se lava con agua y, habitualmente, se seca en vacío a 120-125°C. Una muestra tomada directamente después de la centrifugación y secada en el laboratorio en capa delgada en una estufa de secado de aire circulante muestra típicamente un contenido de 95-99% de la modificación cristalina B.

Después de la centrifugación, el producto, dependiendo de la temperatura, el pH, la duración de permanencia y el contenido en agua, comienza, hacia el final del secado, a transformarse en parte en la modificación A. En el caso de tandas de funcionamiento se obtienen, por lo tanto, después del secado, relaciones de forma A a forma B, en el mejor de los casos, de aproximadamente 10:90, pero también relaciones de 60:40.

No obstante, un contenido tan bajo de este tipo de forma B garantiza también las propiedades positivas del producto (por ejemplo escasa tendencia a la carga electrostática, escasa tendencia al apelmazamiento, capacidad de fluencia, etc.), necesarias en la preparación a gran escala. Es esencial de acuerdo con la invención en el proceso de cristalización precedentemente mencionado que primeramente resulte únicamente la forma B con su forma cristalina macroscópica característica. Esta forma cristalina macroscópica se conserva ampliamente en la forma A bajo las condiciones de secado, a pesar de una conformación microscópica parcial.

Otros aspectos muy ventajosos del modo de proceder de acuerdo con la invención es el elevado rendimiento espacio-

-tiempo en el presente proceso, así como el elevado rendimiento en producto puro de Telmisartán, el cual se puede aislar de forma casi cuantitativa.

El Telmisartán de la forma A obtenible según el procedimiento de preparación conocido por el estado de la técnica se diferencia del Telmisartán accesible según la invención, el cual está caracterizado por un contenido en forma B polimorfa, en las propiedades de producto ventajosas, ya mencionadas al comienzo. Otras características diferenciales se describen en lo que sigue.

Telmisartán de la forma A cristaliza en agujas largas, finas o delgadas que se adhieren una con otra a modo de fieltro. La modificación cristalina del Telmisartán de la forma B forma cristales muy compactos, en forma de cubo a esféricos, que presentan un comportamiento de fluencia a modo de arena o gel de sílice.

Las dos formas A y B polimorfas del Telmisartán se diferencian fuertemente en su punto de fusión. La forma B funde a 183 ± 2°C (determinado por CBD), la forma A a 269 ± 2°C (determinado por CBD). Después de la fusión se separa de nuevo por cristalización como forma A la forma B del Telmisartán de menor punto de fusión. Esta forma A encuentra su precipitado, por ejemplo, debido a que al máximo endotérmico a 183 ± 2°C, determinado mediante CBD, le sigue un máximo exotérmico característico que refleja la cristalización de la masa fundida de la forma B en la forma A de alto punto de fusión. Los diagramas CBD (CBD = calorimetría de barrido diferencial) obtenidos con un sistema Mettler DSC-20, TA8000 están representados en la figura 1.

Los polimorfos A y B se diferencian asimismo en su espectro IR. En virtud de esta diferenciación se puede aprovechar la espectroscopía IR, eventualmente, para la determinación cuantitativa de la relación de las dos modificaciones cristalinas después del secado en el producto final. Polimorfo A puro presenta en el espectro IR una banda característica a 815 cm^{-1}. En el caso del polimorfo B, esta

oscilación se desplaza a 830 cm^{-1}. Dado que estas dos bandas características de los polimorfos A y B están lo suficientemente separadas una de otra, son particularmente adecuadas para la determinación cuantitativa, precedentemente mencionada, de la relación de las dos modificaciones cristalinas.

La caracterización espectroscópica por IR de las dos formas A y B polimorfas se efectuó con el expectrómetro Magna-IR 550 de Nicolet FTIR en KBr (2,5 µmol por 300 mg de KBr, paquete de equipo logicial OMNIC de Nicolet, versión 1.20).

Los siguientes Ejemplos sirven para la ilustración de procedimientos de purificación y cristalización llevados a cabo a título de ejemplo para la preparación de la forma B polimorfa del Telmisartán. Han de entenderse únicamente como posibles modos de proceder, representados a título de ejemplo, sin limitar la invención a su contenido.

Ejemplo 1

En un aparato con mecanismo agitador de 1200 l se incorporan 205,6 kg de producto recristalizado de Telmisartán (recristalizado en dimetilformamida o dimetilacetamida), 6,2 kg de carbón activo, 205,6 l de agua, 211,6 kg de ácido fórmico (al 99-100%) y 205,6 l de acetato de etilo. Se agita durante aproximadamente 1 h a 70 - 80°C y luego se filtra en otro aparato con mecanismo agitador de 1200 l y se continúa lavando con una mezcla de 82,2 l de acetato de etilo y 9,2 kg de ácido fórmico (al 99-100%). Bajo la incorporación por dosificación simultánea de 308 l de agua se separan por destilación, a 80 - 100°C, aproximadamente 308 l de disolvente. Después se enfría hasta 20 - 30°C y se precipita mediante la incorporación por dosificación de 313 kg de solución amoníacal al 25%. El producto precipitado se separa por centrifugación, se lava con agua y se seca a 120-125°C. Rendimiento: 200 kg de Telmisartán (97,3% del teórico).

Ejemplo 2

En un aparato con mecanismo agitador de 1200 l se incorporan 185 kg de producto recristalizado de Telmisartán (recristalizado en dimetilformamida o dimetilacetamida), 5,6 kg de carbón activo, 185 l de agua, 190,4 kg de ácido fórmico (al 99-100%) y 185 l de tetrahidrofurano. Se agita durante aproximadamente 1 h a 60 - 70°C y luego se filtra en otro aparato con mecanismo agitador de 1200 l y se continúa lavando con una mezcla de 74 l de tetrahidrofurano y 8,3 kg de ácido fórmico (al 99-100%). Bajo la incorporación por dosificación simultánea de 278 l de agua se separan por destilación, a 70 - 100°C, aproximadamente 278 l de disolvente. Después se enfría hasta 20 - 30°C y se precipita mediante la incorporación por dosificación de 281,5 kg de solución amoníacal al 25%. El producto precipitado se separa por centrifugación, se lava con agua y se seca a 120-125°C. Rendimiento: 180 kg de Telmisartán (97,3% del teórico).

Ejemplo 3

En un aparato con mecanismo agitador de 1200 l se incorporan 185 kg de producto recristalizado de Telmisartán (recristalizado en dimetilformamida o dimetilacetamida), 5,6 kg de carbón activo, 185 l de agua, 190,4 kg de ácido fórmico (al 99-100%) y 185 l de metil-etil-cetona. Se agita durante aproximadamente 1 h a 60 - 70°C y luego se filtra en otro aparato con mecanismo agitador de 1200 l y se continúa lavando con una mezcla de 74 l de metil-etil-cetona y 8,3 kg de ácido fórmico (al 99-100%). Bajo la incorporación por dosificación simultánea de 278 l de agua se separan por destilación, a 80-100°C, aproximadamente 278 l de disolvente. Después se enfría hasta 20-30°C y se precipita mediante la incorporación por dosificación de 281,5 kg de solución amoníacal al 25%. El producto precipitado se separa por centrifugación, se lava con agua y se seca a 120-125°C.

Rendimiento: 178 kg de Telmisartán (96,2% del teórico).

Ejemplo Comparativo

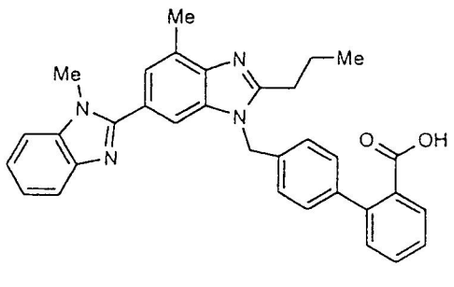
En un aparato con mecanismo agitador de 1200 l se incorporan 150 kg de Telmisartán (recristalizado en dimetilformamida o dimetilacetamida), 7,5 kg de carbón activo, 750 l de etanol y 30 kg de solución amoníacal al 25%. Se agita durante aproximadamente 1 h y luego se filtra en otro aparato con mecanismo agitador de 1200 l y se continúa lavando con 150 l de etanol. Se calienta hasta 70-80°C, se añaden 35 kg de ácido acético glacial y se agita todavía durante 1,5-2 h a 75-80°C. Después se enfría hasta 0-10°C y se agita de nuevo durante 2 h. El producto precipitado se separa por centrifugación, se lava con 300 l de etanol y 300 l de agua y se seca a 70-90°C.

Rendimiento: 135 kg de Telmisartán (90% del teórico) de forma A pura.

El Telmisartán precipita en el procedimiento de preparación de acuerdo con la invención, en virtud de la transformación parcial de la forma B polimorfa en la forma A polimorfa durante el proceso de secado, como sustancia pura en una mezcla de dos formas polimorfas. No obstante, esto no tiene influencia alguna sobre las propiedades del medicamento ya que, por ejemplo en el marco de la preparación de comprimidos de Telmisartán, la mezcla de las formas A y B polimorfas se disuelve en solución de NaOH 0,1 N y, mediante secado por pulverización, se transforma en un granulado homogéneo y completamente amorfo el cual, a continuación, se aporta a las otras etapas para la producción de comprimidos. Para datos más amplios y detallados relativos a la utilización de los productos conformes a la invención para la preparación de un mdicamento se remite al documento EP 502 314 B1, al que en este punto se hace referencia a su contenido.

REIVINDICACIONES

1.- Modificación cristalina B (forma B) polimorfa del Telmisartán (fórmula I),



(I)

caracterizada por un máximo endotérmico a 183 ± 2°C que se manifiesta en el análisis térmico mediante CBD.

2.- Telmisartán, caracterizado por un contenido en forma B según la reivindicación 1.

3.- Procedimiento para la preparación de Telmisartán según una de las reivindicaciones 1 ó 2, carcaterizado porque

a) Telmisartán se recoge en una mezcla de disolventes compuesta por agua, ácido fórmico y un disolvente orgánico miscible con ello, se calienta y, a continuación, la solución obtenida se filtra,

b) el disolvente orgánico se separa por destilación - eventualmente bajo incorporación por dosificación simultánea de agua -,

c) la forma B de Telmisartán se precipita de la solución remanente mediante la adición de una base, y

d) el producto precipitado se separa por centrifugación, se lava y seca.

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque como disolvente orgánico se emplean ésteres de ácidos carboxílicos orgánicos, cetonas o éteres.

5.- Procedimiento según la reivindicación 3 ó 4, caracterizado porque como disolvente orgánico se emplean acetona,

metil-etil-cetona, acetato de metilo, acetato de etilo, formiato de etilo, etilenglicoldimetiléter o tetrahidrofurano.

6.- Procedimiento según la reivindicación 3, 4 ó 5, caracterizado porque como disolvente orgánico se emplean acetona, metil-etil-cetona, acetato de metilo, acetato de etilo o tetrahidrofurano.

7.- Procedimiento según la reivindicación 3, 4, 5 ó 6, caracterizado porque como disolvente orgánico se emplea acetato de etilo.

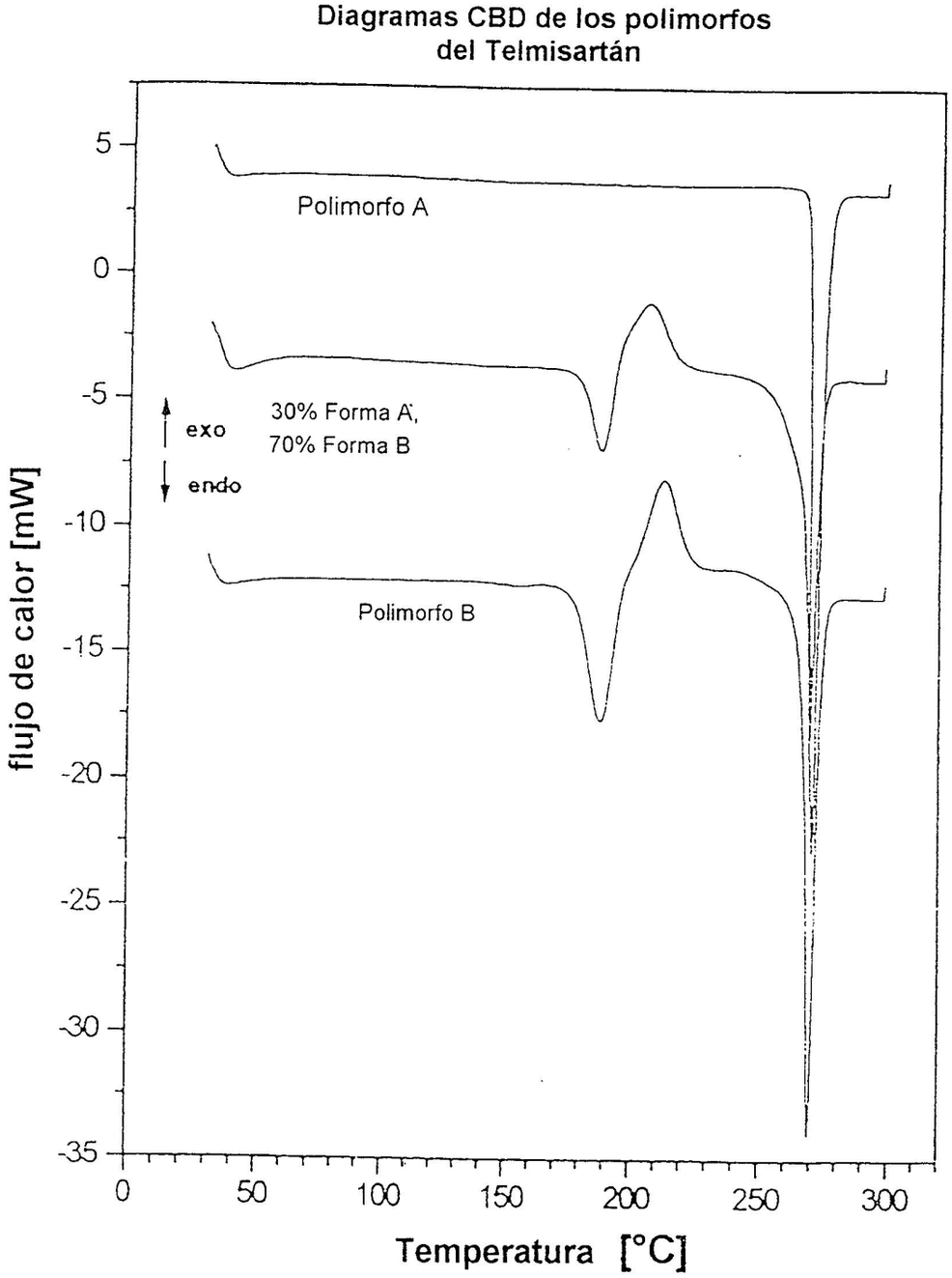
8.- Procedimiento según la reivindicación 3, 4, 5, 6 ó 7, caracterizado porque como base se emplea amoníaco.

9.- Empleo de Telmisartán según la reivindicación 1 ó 2 para la preparación de un medicamento.

Resumen

La invención se refiere a polimorfos de ácido 4'-[2-n-propil-4-metil-6-(1-metilbencimidazol-2-il)bencimidazol-1-ilmetil]-bifenil-2-carboxílico (INN: Telmisartán), en particular la forma B polimorfa, a mezclas de los polimorfos, a un procedimiento para la preparación de Telmisartán con contenido en la forma B, así como a su empleo para la preparación de un medicamento.

Figura 1:


Diagramas CBD de los polimorfos del Telmisartán
Polimorfo A
30% Forma A,
70% Forma B
Polimorfo B
exo
endo
flujo de calor [mW]
Temperatura [°C]
5
0
-5
-10
-15
-20
-25
-30
-35
0
50
100
150
200
250
300

Se retiraron los folios sin
su correspondiente hoja de la
para el archivo temático
tarjeta para el archivo del propietario

(cod 20x10

Marzo 13/00

~~53~~
51

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

(21) No.SOLICITUD: 00-2435

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 2000-01-18

(30) PRIORIDAD: SI

(31) No.DE SOLICITUD: 199 01 921.5

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 19-I-1999

(33) PAÍS: DE.

(51) INT.CL.: A61K 31/415 // 31/19

(71) SOLICITANTE:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

(72) INVENTOR(ES):

1- Dr. Heinrich SCHNEIDER

(74) APODERADO:

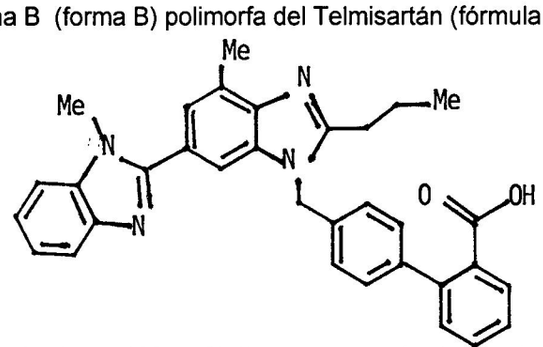
EMILIO FERRERO

(54) TÍTULO: **POLIMORFOS DE TELMISARTAN, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION Y SU EMPLEO PARA LA PREPARACION DE UN MEDICAMENTO**

REIVINDICACION:

(57) RESUMEN:

1. Modificación cristalina B (forma B) polimorfa del Telmisartán (fórmula I),



(I).

Caracterizada por un máximo endotérmico a 183 ± 2° C que se manifiesta en el análisis térmico mediante CBD.

NOTA: FAVOR NO PUBLICAR ANTES DE LOS 18 MESES A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACION DE LA SOLICITUD.

$608.005 (en 2 Recibos)

52

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00002435 00000000 Folios: 55
Fecha (AMD): 2000-01-18 16:50:31
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800178089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 99 - 65,315
FECHA : NOVIEMBRE 29 DE 1999

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	747297	29/11/1999	19,787,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	553,000.00
		TOTAL :	$ 553,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y TRES MIL PESOS

OK

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

55
53

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 8001[illegible]3 -

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00002435 00000000 Folios: 55
Fecha (AMD): 2000-01-18 16:50:31
Tramite : 092 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 00 - 1,021
FECHA : ENERO 6 DE 2000

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	VR. PAGO
[illegible] ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	960451	06/01/2000	2,303,000.00

C O N C E P T O

[illegible]	CENTRISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
[illegible]	50305-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	55,000.00
		TOTAL :	$ 55,000.00

SON: CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

54

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00002435 00000000 Folios: 55
Fecha (AMD): 2000-01-18 16:50:31
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

56

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

Patente de Invención ☑ **Modelo de Utilidad** ☐

- ☑ Nombre e identificación del solicitante ☐
- ☑ Nombre e identificación del inventor ☐
- ☑ Título o nombre de la invención ☐
- ☑ Descripción ☐
- ☑ Reivindicaciones ☐
- ☑ Resumen ☐
- ☑ Comprobante de pago ☐

COMPLETA ✓ INCOMPLETA

Diseño Industrial ☐

- ☐ Nombre e identificación del solicitante
- ☐ Nombre e identificación del inventor o diseñador
- ☐ Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- ☐ Representación gráfica
- ☐ Comprobante de pago

COMPLETA INCOMPLETA

FIRMA RESPONSABLE

Fecha _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

57

430
2000-01-19

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 0-2435

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [x] **NO [ ]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS:

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [x] **NO [ ]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [x] **NO [ ]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C.,19 de enero del 2000

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

Folio 58

56

430
2000-03-13

DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

RADICACIÓN Nº 00 - 2435

CONCEPTO TÉCNICO Nº 458 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE PATENTES** A61K 31/415 // 31/19

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI ☒ NO ☐	Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI ☒ NO ☐	Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI ☒ NO ☐	Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI ☒ NO ☐	Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI ☒ NO ☐	Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI ☒ NO ☐	Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI ☒ NO ☐	Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI ☐ NO ☒	Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
SI ☐ NO ☒	Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
SI ☐ NO ☒	Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
SI ☐ NO ☒	Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐	Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO ☒	**CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., Marzo 13/00

----------cód 202010---------
EXAMINADOR TÉCNICO

59

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1° EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 458

EXPEDIENTE N° 0-2435 IPC A61K 31//415 // 31/19

Debe tenerse en cuenta que a través de la solicitud siempre debe utilizarse la misma terminología para referirse a algo. Esto con el fin de evitar confusiones. Por este motivo, es necesario que en la reivindicación 1 se utilice el término "punto de fusión" en vez de "máximo endotérmico".

En la reivindicación 1 se debe especificar claramente a qué corresponde la sigla "CBD" a la cual se hace referencia.

Revisar y corregir la redacción de la reivindicación 2, ya que de la forma en la cual se encuentra, no puede establecerse claramente lo que se desea proteger con dicha reivindicación, pues no se encuentra bien definida. Además, debe tenerse en cuenta que en dicha reivindicación se desea proteger termisartán, pero el objeto de la solicitud no es el telmisartán, sino la modificación cristalina B (forma B) polimorfa del telmisartán. Esto se presta para confusión.

Debe tenerse en cuenta que cuando se desea proteger un procedimiento, debe especificarse claramente las condiciones a las cuales se lleva a cabo las diferentes etapas; por este motivo, es necesario que en la reivindicación 3 se especifique las temperaturas a las cuales se lleva a cabo cada paso. Esto con el fin de precisar mejor el procedimiento.

Revisar y corregir la redacción de la reivindicación 3, inciso a), ya que no es claro lo que se desea indicar cuando se establece: "Telmisartán se recoge .....".

Debe tenerse en cuenta que el capítulo reivindicatorio debe conservar unidad de invención. Por este motivo, las reivindicaciones 3 y 9 deben revisarse y corregirse, teniendo en cuenta que el objeto de la solicitud no es el telmisartán, sino la forma B del telmisartán.

Debe tenerse en cuenta que el uso como tal no es patentable en Colombia. Por este motivo, es necesario corregir la reivindicación 9, de forma tal que no se reivindique el empleo.

Al corregir las reivindicaciones, debe anexarse nuevo capítulo reivindicatorio.

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula I) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

Las correcciones que se hagan en la reivindicación 1 deben hacerse en el resumen que aparece en el extracto para publicación y en la tarjeta para el archivo temático. Por este motivo, debe anexarse nuevo extracto para publicación y nueva tarjeta para el archivo temático.

Santa Fe de Bogotá D.C., 13 de marzo de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

-60
58

430
2000-03-23

EXPEDIENTE 0-2435

AUTO 0094

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Emilio Ferrero, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 21 MAR 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 23 MAR 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia