



No. 10-125889- -00020-0000

Fecha: 2013-07-08 16:25:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 37

Señor Superintendente
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 412

Referencia : Expediente No. 10.125.889
Asunto : Solicitud de patente para: **PREPARACIÓN SÓLIDA DE DESINTEGRACIÓN ORAL QUE CONTIENE GRÁNULOS FINOS QUE MUESTRAN UNA LIBERACIÓN CONTROLADA DE UN PRINCIPIO ACTIVO PARA USO FARMACÉUTICO**
Solicitante : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
Fecha de solicitud : 11 de octubre de 2010

I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** solicitante de la patente de la referencia, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. 29533 del 22 de mayo de 2013, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**, para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para **“PREPARACIÓN SÓLIDA DE DESINTEGRACIÓN ORAL QUE CONTIENE GRÁNULOS FINOS QUE MUESTRAN UNA LIBERACIÓN CONTROLADA DE UN PRINCIPIO ACTIVO PARA USO FARMACÉUTICO”** a favor de **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**.

“EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS”

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel: (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43-A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACIÓN

La Resolución No. **29533** del 22 de mayo de 2013, con fecha de publicación listado 28 de mayo de 2013, fecha de vencimiento 28 de junio de 2013, y fecha del término legal 8 de julio de 2013.

III. LA DECISIÓN RECURRIDA

3.1 Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:

3.1.1 Denegar la patente de invención a la creación titulada: **“PREPARACIÓN SÓLIDA DE DESINTEGRACIÓN ORAL QUE CONTIENE GRÁNULOS FINOS QUE MUESTRAN UNA LIBERACIÓN CONTROLADA DE UN PRINCIPIO ACTIVO PARA USO FARMACÉUTICO”**

3.2 En la parte motiva de la providencia, se mencionaron los siguientes fundamentos:

3.2.1 “El documento D1 es considerado el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una preparación sólida para desintegración oral que comprende gránulos finos que proveen liberación controlada de un agente farmacéuticamente activo (ejemplos 1 a 4). Los gránulos finos tienen una película de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento (Tablas 2 y 4). La composición también comprende un agente plastificante (trietil citrato) y el polímero es un polímero entérico de metil metacrilato-ácido metacrílico (Tabla 2). La composición comprende una capa intermedia que comprende hidroxipropilcelulosa y L-HCP (Tablas 2 y 4).”

3.2.2 “La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la preparación de DI consiste en que la materia reclamada en la presente solicitud es que la anterioridad no divulga que el recubrimiento posea una elongación de

ruptura entre 100% y 700%. Sin embargo se reitera que la elongación de ruptura es un resultado a alcanzar y no una característica técnica de una preparación.”

3.2.3 “El documento D2 enseña una preparación sólida que comprende gránulos finos que proveen liberación controlada de un agente farmacéuticamente activo (ejemplos 1 a 4). Los gránulos poseen una película polimérica de recubrimiento entérico compuesta por copolímeros de metacrilato (Párrafos [00261 a [0033], ejemplos 1-4).”

3.2.4 “El efecto que logra el incluir los rangos de elongación de ruptura entre 100% y 700% no se puede determinar, toda vez que la composición del recubrimiento entérico de los gránulos divulgados en D1 es igual a la composición de la presente solicitud, por lo cual es de esperar que las películas poliméricas de D1 posean el mismo patrón de elongación de ruptura ya que están compuestas de un copolímero de etil acrilato-rnetil metacrilato.”

3.2.5 “Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo seleccionar las características técnicas de las composiciones de D1 para conseguir un sistema de liberación controlada de un agente activo.”

3.2.6 “Sin embargo, la utilización de una película de recubrimiento compuesta por polímero de ácido metacrílico-metilmecacrilato para proveer un sistema de liberación controlado de un agente activo también está divulgada en el documento D2 que enseña composiciones específicas que contienen eudragit RL30D, eudragit L30D-55 y eudragit FS30D (ejemplos 1 a 4).”

3.2.7 “En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, determinaría los valores de elongación de ruptura de las composiciones previamente divulgadas en D1 y D2 los cual se considera un resultado a alcanzar y no una característica técnica. Por lo cual la presente solicitud se considera obvia.”

3.2.8 "En su respuesta al requerimiento interpuestos por esta Superintendencia, la sociedad solicitante indica que el documento D1 no describe el rol de la capa intermedia, ni describe un efecto suministrado por la película que incluye una capa intermedia o información relacionada con la utilidad de la composición."

3.2.9 "Al respecto, esta Superintendencia encuentra que la capa intermedia de la composición divulgada por D1 está compuesta por hidroxipropilcelulosa y L-HCP (Tablas 2 y 4), la cual corresponde a una de las composiciones propuestas por la presente reclamación, por lo que es aceptable concluir que el rol que logra la capa intermedia divulgada previamente en D1 es el mismo que se logra en las composiciones de la presente solicitud."

3.2.10 "Agrega la solicitante que D1 no divulga el polímero FS como una película de gránulos. Los polímeros para películas que se divulgan en D1 son solamente NE30D y L30D-55. En contraste, y que las reivindicaciones de esta solicitud contiene el polímero FS como un componente esencial, las preparaciones de D1 y las reivindicaciones de esta solicitud tienen composiciones diferentes."

3.2.11 "En respuesta al argumento de la solicitante, esta Oficina aclara que la afectación interpuesta corresponde a la falta de Nivel Inventivo de la presente solicitud, ya que las formulaciones reclamadas se derivan de manera evidente del estado de la técnica en su conjunto como se evidenció en el análisis anterior. Por otra parte, al revisar la reivindicación 1 de la presente solicitud no se realiza ninguna restricción en relación con el tipo de polímero utilizado como película de los gránulos finos, y por lo tanto abarca cualquier referencia de copolímero de ácido metacrílico-metil acrilato-metilmetakrilato. Igualmente, el estado de la técnica representado en el documento D2 señala composiciones de liberación controlada específicas que comprenden eudragit FS30D (ejemplos 1 a 4), por lo cual el estado de la técnica en su conjunto representado por los documentos D1 y D2 proporcionan información suficiente que motiva a la persona versada en la materia para el desarrollo de las composiciones de la presente solicitud."

3.2.12 "Indica la solicitante que D1 estudia la dureza o desintegración de una tableta OD por lo que D1 es diferente de la presente invención. Por otra parte, la cantidad de L-HPC en la capa intermedia de la reivindicación 1 es significativamente diferente de la del documento D1."

3.2.13 "Respecto a los anteriores argumentos esta Superintendencia aclara que el objeto de la composición de D1 es igual al de la presente ya que los dos se refieren a composiciones de liberación controlada que comprenden un fármaco una capa de recubrimiento intermedia y una película de recubrimiento, en donde el principio activo se encuentra en forma de microgránulos (Pág. 1122, Col. izquierda); por otra parte, en relación con la concentración del L-HCP en las composiciones de D1 este agente se encuentra dentro del mismo rango de concentración de la reivindicación 1 de la presente solicitud (Tablas 2 y 4), igualmente, es tarea rutinaria del preformulador establecer las concentraciones adecuadas de los recubrimientos en el desarrollo de formulaciones de liberación controlada. Finalmente, se aclara al solicitante que como se indicó en el requerimiento realizado por esta Superintendencia los valores de elongación en la ruptura y de velocidad de disolución de los gránulos finos no se consideran características técnicas del producto ya que corresponden a resultados a alcanzar. Por lo tanto, se considera que la materia objeto de la presente solicitud, es una alternativa obvia que carece de un efecto técnico inesperado o sorprendente con respecto al estado de la técnica que resolvía de manera previa el problema técnico de la presente solicitud."

IV. OBJETO DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

1. Revocar la Resolución No. **29533** del 22 de mayo de 2013.

2. Conceder el privilegio de patente de invención para **“PREPARACIÓN SÓLIDA DE DESINTEGRACIÓN ORAL QUE CONTIENE GRÁNULOS FINOS QUE MUESTRAN UNA LIBERACIÓN CONTROLADA DE UN PRINCIPIO ACTIVO PARA USO FARMACÉUTICO ”** a favor de **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**.

V. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por ese Despacho en la Resolución objeto del presente recurso, toda vez que la presente solicitud sí cumple con los requerimientos de novedad y nivel inventivo exigidos en la Decisión 486, como se demostrará a continuación:

a. Modificación del pliego reivindicatorio

Queremos poner a su consideración un nuevo pliego reivindicatorio adjunto, el cual se ha restringido respecto al estudiado por Su Despacho y contiene las siguientes modificaciones:

- Se eliminaron las reivindicaciones 1-35 y 37.
- Se modificó la reivindicación 36, nueva reivindicación 1, para incluir las siguientes limitaciones:
 - La limitación que dice “en donde el inhibidor de la bomba de protones es lansoprazol o una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales”, la cual está soportada en la descripción de la presente solicitud, en el párrafo [0025] (pág. 22, líneas 2-8).
 - La limitación de los gránulos finos A que dice “en donde una sal inorgánica básica se agrega a los gránulos centrales que comprenden el ingrediente farmacéuticamente activo” la cual está soportada en la descripción de la presente solicitud, en el párrafo [0035] (pág. 32, líneas 6-12).
 - La limitación de los gránulos finos B que dice “en donde una sal inorgánica básica se agrega a los gránulos centrales que

comprenden el ingrediente farmacéuticamente activo” la cual está soportada en la descripción de la presente solicitud en el párrafo [0052] (pág. 46, líneas 29 a 34).

- La limitación que dice “en donde la capa de recubrimiento entérica es formada en una capa de recubrimiento libre de ingrediente farmacéuticamente activo” la cual está soportada en la descripción de la presente solicitud en el párrafo [0056] (pág. 51, líneas 4-10).
- Se reenumeraron las demás reivindicaciones.

Por favor noten que en ningún momento se trata de una ampliación, sino de restricción de dicho pliego reivindicatorio. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para la reconsideración de patentabilidad.

b. La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

Con el fin de demostrar que la presente solicitud cumple con el requerimiento de nivel inventivo, se pone de presente lo siguiente:

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

La siguiente solicitud **SI** tiene nivel inventivo

1) La presente invención

La preparación sólida de desintegración oral de la actual reivindicación 1 proporciona los siguientes efectos (Párrafos [0006]-[0008] páginas 7-8 y párrafo [0167] página 143).

La preparación sólida de desintegración oral de la presente invención muestra una ruptura reducida de gránulos finos durante la elaboración de tabletas. De esta manera, con la preparación sólida de desintegración oral que comprende gránulos finos que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo, particularmente, un ingrediente farmacéuticamente activo inestable en ácido, la liberación del ingrediente farmacéuticamente activo en la presencia del ácido, por ejemplo, en el estómago, puede ser controlado para lograr el perfil de disolución deseado. Adicionalmente, también se puede mejorar la variación de los perfiles de disolución para preparaciones o lotes (variación de disolución).

Teniendo en cuenta que la preparación sólida de desintegración oral de la presente invención muestra una supresión de la ruptura de los gránulos finos, ésta puede controlar la liberación del ingrediente farmacéuticamente activo como se desee por un largo tiempo. Consecuentemente, una concentración efectiva del tratamiento se puede mantener por un tiempo prolongado, la frecuencia de administración puede ser reducida y

se puede realizar un tratamiento efectivo con una pequeña dosis. Adicionalmente, se puede lograr efectos como la reducción de efectos adversos causados por el lento aumento de la concentración de sangre y similares.

Ya que la preparación sólida de desintegración oral de la presente invención muestra una propiedad de desintegración o de disolución superior en la cavidad oral, es utilizado para la profilaxis y el tratamiento de varias enfermedades como una preparación conveniente tomada por personas de la tercera edad y por niños, incluso sin agua. Adicionalmente, ya que los gránulos finos que comprenden el ingrediente farmacéuticamente activo que tienen un tamaño que previene una textura polvorienta son mezclados, la preparación es suave en la boca.

2) Documento D1

El documento D1 es una referencia que estudia la cantidad de uso de L-HPC en los componentes de la capa exterior (componente de tableta distinto a los gránulos) y optimización de los sustituyentes en L-HPC, en un intento de producir una tableta de rápida desintegración que se derrite bien en la boca y tiene la firmeza de una preparación sólida. El documento D1 proporciona datos que muestran la diferencia en los efectos debido a la variación en los contenidos, nivel de sustitución con sustituyentes en el polímero y similares (D1: Tablas 4, 6 y 7). El documento D1 considera el uso de L-HPC como un excipiente para la producción de una tableta de rápida desintegración.

D1 no utiliza dos tipos de gránulos que tienen diferente liberación, no requiere esencialmente de polímero FS como una película de gránulos, ni siquiera sugiere el uso del mismo, y no describe el objeto de la presente invención para controlar la liberación del ingrediente farmacéuticamente activo o el efecto de supresión de la rotura de los gránulos finos durante la preparación.

Por estas razones, la presente invención no puede derivarse del documento D1, ya que no divulga ni sugiere el objeto y la constitución de la presente invención.

3) Documento D2

El documento D2 enseña una tableta que contiene dos píldoras diferentes. Sin embargo, el objetivo de la misma es una preparación que logra una liberación de larga duración en el intestino, en donde las dos píldoras muestran una liberación sostenida. En el documento D2, un centro que contiene el ingrediente activo está cubierto directamente con un polímero para lograr la liberación deseada (D2: [0032], [0050]).

D2 no describe una capa de recubrimiento intermedia o una capa de recubrimiento libre de ingrediente farmacéuticamente activo, como en la presente invención.

Particularmente, en la pastilla B, un recubrimiento de polímero que tenga una capa es preferible (D2: [0050]), es decir, la película que cubre el ingrediente activo es únicamente una película para controlar la disolución, y la constitución de una capa intermedia entre la droga y la capa de liberación controlada como se describe en la presente invención, no se sugiere para nada.

En el documento D2, se refiere lansoprazol como una droga. Sin embargo, es simplemente una de las muchas drogas que se mencionan en el mismo (D2: [0053]) y la droga que se divulga específicamente en el Ejemplo es ácido 5-aminosalicílico solo. El ácido 5-aminosalicílico es conocido por ser inestable en la presencia de álcali (ver anexo "International Journal Pharmaceutics 1992 88, 177-187"), y naturalmente D2 no sugiere que contiene una sal básica inorgánica en los gránulos que comprenden la droga, como en la presente invención.

Por estas razones, la presente invención no puede ser derivada fácilmente del documento D2 el cual no divulga el objeto y la constitución de la presente invención.

4) Combinación de los documentos D1 y D2

El Examinador establece que los gránulos de la presente invención pueden ser previstos fácilmente al combinar el documento D2 que divulga el polímero FS y el

documento D1 que divulga gránulos entéricos que tienen una película hecha de polímero NE30D. Sin embargo, combinar D1 con D2 como tal, es difícil como se explica a continuación.

Como se menciona previamente, el documento D1 estudia la cantidad de uso de L-HPC en los componentes de la capa exterior y la optimización de los sustituyentes en L-HPC. Por otro lado, el documento D2 no describe ni sugiere el uso de L-HPC. Teniendo en cuenta que el documento D2 no describe ni sugiere el uso de L-HPC, no hay motivación para combinar los resultados de D1 que considera los efectos de varios L-HPC, con la invención de D2.

Adicionalmente, el documento D2 está dirigido a una droga de forma de multi-partículas con el objetivo de obtener la liberación de la droga de manera sostenida, en donde el objetivo es logrado por diferentes rendimientos de la liberación sostenida de dos pastillas. Por otro lado el documento D1 divulga una preparación que contiene una clase de gránulos entéricos que tiene una propiedad de rápida liberación (Tabla 2 de D1 muestra una finalización rápida de la disolución del mismo) que son obtenidas por un método convencional. Es claro que no existe alguna motivación para combinar D2 y D1 ya que muestran diferentes tasas de liberación.

Además, por el lado de los medicamentos, lansoprazol descrito en D1 es una droga que es conocida por ser inestable a ácido (D1: pág. 1121, columna izquierda, línea 12), y se divulga una preparación que tiene una capa intermedia, en consideración de la acidez de la película entérica. Aunque el requerimiento también es agregado a la capa intermedia en la presente solicitud, es un requerimiento especial debido a la droga, como en D1 (párrafo [0036] (págs. 32-34)). En contraste, el documento D2 no toma en consideración la estabilidad de la droga. De esta manera, una persona versada en la materia no combinaría el documento D1 que utiliza preferiblemente una capa intermedia y el documento D2 que no requiere de una capa intermedia.

Adicionalmente, la droga (ácido 5-aminosalicílico) que se describe en el Ejemplo de D2 es inestable en la presencia de álcali, lo que es completamente opuesto de las

reivindicaciones de la presente solicitud y del compuesto descrito en el documento D1. Por estas razones, el documento D2 no proporciona una motivación para referirse a la composición granular de D1 que contiene una sal inorgánica básica en la composición y D2 no puede ser referencia para ser combinada.

El Examinador señala que la aplicación del polímero FS que se divulga en D2 a un gránulo que tiene un recubrimiento del polímero NE30D divulgado en D1, resulta en la presente invención. Sin embargo, una persona versada en la materia sabe que NE30D (pH- independiente, liberación sostenida) y el polímero FS (pH-dependiente, recubrimiento entérico) tienen distintas propiedades (ver el anexo "EUDRAGIT") y claramente no son polímeros equivalentes que se pueden reemplazar a sí mismos. En otras palabras, no es una práctica común cambiar un polímero no pH-dependiente a un polímero pH-dependiente o cambiar un polímero sostenible a un polímero entérico. De esta manera, combinar los documentos D1 y D2 es claramente difícil.

Incluso si se pudiera combinar el documento D2 con el documento D1, la preparación que resulta de la combinación no tiene la constitución de la presente invención. La preparación resultante de la combinación no es una preparación que utilizaría L-HPC como un excipiente cuando se mezclan dos pastillas de liberación sostenida, ni utilizaría el polímero FS como un polímero que se usara para la película.

Ciertamente, el documento D1 divulga un gránulo que contiene L-HPC en una capa de compuesto activo o en una capa intermedia. Sin embargo, el objetivo de D1 es la búsqueda de un excipiente más apropiado que se derrita bien en la boca y que tenga la firmeza de una preparación sólida. De esta manera, no hay motivación para aplicar la constitución de un gránulo entérico que se divulga como un ejemplo general de una preparación en D1 (D1: Tabla 2) a la invención del documento D2.

Adicionalmente, la pastilla de D2 es una pastilla de liberación sostenida como se menciona previamente, que tiene como objetivo la liberación continua de una droga. De esta manera, la "capa intermedia libre de ingrediente farmacéuticamente activo" que se describe en D1 no se puede incorporar en la constitución de la pastilla. Ya que se

previene fácilmente que la capa intermedia va a causar la no disolución de la droga o una disminución de la cantidad de disolución de la misma, una persona versada en la materia, que hace referencia al documento D2 con el objetivo de una liberación sostenida, va a considerar evitar la combinación con la capa intermedia del documento D1.

Por todas estas razones, aunque se puedan combinar estas dos referencias, la presente invención no se puede derivar fácilmente de dicha combinación.

5) Datos de disolución

Anexamos los datos de disolución de los gránulos finos que contienen polímero FS (gránulos finos A de la reivindicación 36; DR1 y DR2 en la gráfica) y de los gránulos finos que contienen una película entérica (gránulos finos B de la reivindicación 36; IR en la gráfica) de la presente invención.

En el documento D2, la pastilla B (pastilla que tiene polímero FS) libera el ingrediente activo a no más de 20% a pH 6.8, en 6 horas (D2: reivindicación 14). En contraste, la propiedad de disolución de gránulos finos A de la presente invención logra la liberación del ingrediente activo a no menos de 30% a pH 6.8, en 6 horas, como se muestra en el anexo.

Todos estos argumentos demuestran no solo que los documentos D1 y D2 no son referencias capaces de desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud, sino que además la presente solicitud tiene una ventaja técnica sobre el arte previo, lo cual es un indicio de altura inventiva.

c. Del error grave de Su Despacho al no cumplir con lo establecido en el Art. 45 de la Decisión 486

Queremos llamar la atención a Su Despacho que existen características técnicas que no fueron consideradas ni analizadas por el Examinador en el oficio No. 22070 que se transmitió al solicitante, porque solo se consideraron en dicho oficio las reivindicaciones 1-

10 bajo el argumento de que no se había pagado la tasa oficial por reivindicación adicional. Sin embargo, en la respuesta a la acción oficial se demostró que la tasa por las 30 reivindicaciones adicionales si se había cancelado y que por esta razón se debía realizar un nuevo examen de patentabilidad teniendo en consideración todas las reivindicaciones.

En consecuencia, una gran parte de las objeciones hechas en la Resolución 29533 no fueron transmitidas al cliente en virtud de lo establecido por el Artículo 45 de la Decisión 486, dado que no fueron estudiadas todas y cada una de las reivindicaciones como era su deber, por lo que se le ha violado a mi cliente el derecho al debido proceso, ya que no le fueron remitidas las objeciones para que pudiera defenderse de ellas.

Conclusión

Los documentos D1 y D2 no resultan anterioridad válida capaz de afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

Además, Su Despacho ha cometido un error grave al no transmitir a mi cliente todas las objeciones planteadas en la Resolución 29533 en un oficio previo de acuerdo a lo establecido en el Artículo 45 de la Decisión 486 ya que no estudió todo el capítulo reivindicatorio originalmente como era su deber.

Por todo lo anterior, consideramos que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad exigidos por la legislación actual, por lo que atentamente solicitamos en consideración lo siguiente:

VI. PETICIÓN

Por todo lo anterior, solicito a ese Despacho lo siguiente:

6.1 Que al considerar las razones precedentes se revoque la decisión contenida en la Resolución No. **29533** del 22 de mayo de 2013, en cuanto resuelve negar el privilegio de patente de invención.

6.2 Que se otorgue el privilegio de patente de invención para: que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para **“PREPARACIÓN SÓLIDA DE DESINTEGRACIÓN ORAL QUE CONTIENE GRÁNULOS FINOS QUE MUESTRAN UNA LIBERACIÓN CONTROLADA DE UN PRINCIPIO ACTIVO PARA USO FARMACÉUTICO”** a favor de **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**.

VII. NOMBRE Y DIRECCIÓN

El nombre y la dirección del solicitante recurrente son los siguientes:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka 541-0045,
Japón

VIII. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaria de su Despacho o en mi oficina de abogada situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4°, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

IX. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 4 reivindicaciones.
- Recibo por concepto de la tasa oficial por modificaciones.
- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente
- International Journal Pharmaceutics 1992 88, 177-187
- EUDRAGIT
- Datos de disolución

Señor Superintendente,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

166
COLO-14656-0841-065-9
COLO-14656-0264-021-0
COLO-14656-0264-020-2
FBJ\FBJ\ID-246025\WPC14656
No. M-2013-246025\FBJ

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Tramite

☐ Error material	☒ Modificación a una Solicitud en trámite
☒ Patente de Invención	
☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Registro de Diseño Industrial	
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados	

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045, Japón.	Osaka
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre De Páez Luz Clemencia	Documento de identificación C.C. 35.456.344	Tarjeta profesional T.P.A. 23.555
---	--	--------------------------------------

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite**Corrección:****Expediente No 10.125.889****Aparece****Debe ser****Modificación:****Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 4 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y además se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

**Modificación al capítulo descriptivo.****Modificación al resumen.****Modificación a los dibujos.****5. Anexos**

Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación por \$125.000.



Poder, si fuere el caso.



Documento que contiene las modificaciones o correcciones.



Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

FBJ\FBJ\NCA\ID-AF246061\WPC14656

REIVINDICACIONES

1. Una preparación sólida de desintegración oral caracterizada porque comprende

(1) gránulos finos A mostrando una liberación controlada de un ingrediente farmacéuticamente activo,

en donde el ingrediente farmacéuticamente activo es un inhibidor de la bomba de protones,

en donde el inhibidor de la bomba de protones es lansoprazol o una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales,

en donde una sal inorgánica básica se agrega a los gránulos centrales que comprenden el ingrediente farmacéuticamente activo,

en donde los gránulos finos A tienen una película de liberación controlada, en donde la película de liberación controlada se forma a través de una capa de recubrimiento intermedia que se forma en los gránulos centrales que contiene el ingrediente farmacéuticamente activo, y la película de liberación controlada tiene al menos un polímero que proporciona una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de 100% - 700%, en donde dicho polímero es un copolímero de ácido metacrílico - metil acrilato- metil metacrilato, y

en donde la capa de recubrimiento intermedia comprende una mezcla de L-HPC, HPMC y D-manitol, en donde la cantidad de la capa de recubrimiento intermedia que se va aplicar es 0.05 parte en peso- 1 parte en peso por 1 parte en peso de los gránulos que contienen un ingrediente farmacéuticamente activo,

en donde el ingrediente farmacéuticamente activo disuelto de los gránulos finos muestra que la liberación controlada del ingrediente farmacéuticamente activo no es mayor de 10% en 2 h como se expresa mediante el índice de disolución en una solución de pH 1.2, y no es mayor del 5% en 1 h como se expresa mediante el índice de disolución en una solución de pH 6.8, y

en donde los gránulos finos tienen un tamaño de partícula promedio de 500 μm o menos

y

(2) gránulos finos B con una velocidad de liberación diferente de un ingrediente farmacéuticamente activo de la de los gránulos finos de (1), en donde el ingrediente farmacéuticamente activo de los gránulos finos A y de los gránulos finos B son iguales,

en donde una sal inorgánica básica se agrega a los gránulos centrales que comprenden el ingrediente farmacéuticamente activo,

en donde la capa de recubrimiento entérica es formada en una capa de recubrimiento libre de ingrediente farmacéuticamente activo,

en donde los gránulos finos B son gránulos finos entéricos y la capa de recubrimiento entérica de los gránulos finos B puede contener una sustancia polimérica que se disuelve a un pH no inferior a 5,0 y un pH no superior a 6,0,

en donde la capa de recubrimiento entérica es formada utilizando bases poliméricas entéricas acuosas y un sustrato de liberación sostenida,

en donde la base polimérica entérica acuosa es una o más bases seleccionadas de copolímero de ácido metacrílico - metil acrilato - metil metacrilato, copolímero de ácido metacrílico - etil acrilato, hidroxipropilmetil acetato de celulosa succinato y carboximetil etilcelulosa, y el sustrato de liberación sostenida es una o más clases de sustratos seleccionados del copolímero metil metacrilato- etil acrilato y etilcelulosa.

2. La preparación de la reivindicación 1, caracterizada porque además comprende un aditivo.

3. La preparación de la reivindicación 2, caracterizada porque el aditivo comprende un azúcar alcohólico soluble en agua.

4. La preparación de la reivindicación 2, caracterizada porque el aditivo comprende un disgregante.

IJP 02910

Identification of major degradation products of 5-aminosalicylic acid formed in aqueous solutions and in pharmaceuticals

Joan Jensen ^{a,b}, Claus Cornett ^a, Carl Erik Olsen ^c, Jette Tjørnelund ^a
 and Steen Honoré Hansen ^a

^a The Royal Danish School of Pharmacy, Department of Organic Chemistry, Universitetsparken 2, DK-2100 Copenhagen Ø (Denmark), ^b Ferring A/S, Vanløse (Denmark) and ^c Royal Veterinary and Agricultural University, Chemistry Department, Copenhagen (Denmark)

(Received 17 April 1992)

(Accepted 9 May 1992)

Key words: 5-Aminosalicylic acid; Mesalazine; Oxidative polymerization; Degradation product; NMR; Structure determination

Summary

The formation of four major degradation products of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) in buffered solutions at pH 7.0 was demonstrated by gradient HPLC analysis. The isolation and structural elucidation of the resulting degradation products showed that the degradation of 5-ASA led to the formation of polymeric species by oxidative self-coupling of 5-ASA moieties. These results indicate that the degradation of 5-ASA follows the same mechanism as observed for the autooxidation of 4-aminophenol and 1,4-phenylenediamine. Some of the identified degradation products were found in 5-ASA-containing pharmaceuticals, which had not been stored as prescribed, but in diffuse daylight for up to 2 years.

Introduction

5-Aminosalicylic acid (5-ASA) has been employed for several years in the treatment of chronic inflammatory bowel disease (Bondesen et al., 1987). Because of the 4-aminophenol structure and antioxidative properties of 5-ASA, the compound is expected to undergo oxidative degradation. Consequently, this may lead to stability problems in pharmaceutical preparations,

however, in the literature, published data concerning the stability of 5-ASA are scarce.

Cendrowska et al. (1990) suggested that the degradation of 5-ASA in pharmaceuticals may be observed visually as a discolouration of the pharmaceuticals due to the degradation of 5-ASA to 4-aminophenol. This compound is known to autooxidize rapidly in aqueous solutions to give strongly coloured compounds, but the investigators failed to detect any 4-aminophenol in the pharmaceuticals and furthermore the coloured products were not identified.

The instability of 5-ASA in biological samples has also been reported. Brendel et al. (1988) observed a marked decrease in the concentration

Correspondence to: S.H. Hansen, The Royal Danish School of Pharmacy, Department of Organic Chemistry, Universitetsparken 2, DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark

of 5-ASA in plasma during storage, however, Tjørnelund and Hansen (1991) recently revealed that the observed decrease was related to the conjugation of 5-ASA with glucose forming *N*- β -D-glucopyranosyl-5-ASA. A considerable decrease in concentration of 5-ASA in faeces treated with HgCl₂ at ambient temperature as well as at -4°C has also been reported (Van Hogezaand et al., 1988), but degradation products of 5-ASA were not found in this study, and the cause of the decrease in concentration of 5-ASA in faeces remains as yet unknown.

The aim of the present work was to study the degradation of 5-ASA in aqueous solutions, thereby establishing the identity of the major degradation products of 5-ASA, which may cause the discolouration of pharmaceuticals.

Materials and Methods

Chemicals

5-Aminosalicylic acid (Mesalazine), Mesalazine tablets 500 mg and enema 1000 mg/100 ml

TABLE 1

¹H-NMR data of 5-ASA and its four major degradation products

Assignment	Proton signal δ ppm (m, J, Hz)		Assignment	Proton signal δ ppm (m, J, Hz)		
	5-ASA	Product I		Product II	Product III	Product IV
5-ASA ring			5-ASA rings			
H-6	7.28 (d, 2.76)		H-2'	7.65 (d, 2.8)	7.69 (d, 2.6)	7.45 (d, 2.6)
H-2'		7.59 (d, 2.64)	H-2''	7.63 (d, 2.8)	7.69 (d, 2.6)	7.74 (d, 2.6)
			H-2'''			7.63 (d, 2.5)
H-4	6.95 (dd, 2.84, 8.64)		H-6'	7.19 (dd, 2.7, 8.6)	7.45 (dd, 2.5, 8.8)	7.23 (dd, 2.4, 8.7)
H-6'		7.17 (dd, 2.6, 8.6)	H-6''	7.17 (dd, 2.6, 8.5)	7.45 (dd, 2.5, 8.8)	7.53 (dd, 2.6, 8.8)
H-3	6.71 (d, 8.68)		H-6'''			7.42 (dd, 2.6, 8.8)
H-5'		6.81 (d, 8.5)	H-5'	6.75 (d, 8.6)	6.98 (d, 8.7)	6.89 (d, 8.8)
Imidazole ring			H-5''	6.74 (d, 8.6)	6.98 (d, 8.7)	7.03 (d, 8.8)
H-2		7.96 (s)	H-5'''			6.98 (d, 8.8)
H-4		7.61 (d, 8.4)	Quinoid ring			
H-5		6.75 (d, 8.5)	H-3	5.54 (s)	5.58 (s)	5.63 (s)
			H-6	5.96 (s)	5.58 (s)	5.90 (s)
			OH		9.33 ^a (s)	9.24 ^a (s)
			OH		9.33 ^a (s)	
		NOE		NOE		
		H-4 $\leftrightarrow$ H-5		H-5' $\leftrightarrow$ H-6'	H-5' $\leftrightarrow$ H-6'	H-5' $\leftrightarrow$ H-6'
		H-5' $\leftrightarrow$ H-6'		H-5'' $\leftrightarrow$ H-6''		H-5'' $\leftrightarrow$ H-6''
						H-5''' $\leftrightarrow$ H-6'''
		H-2 $\leftrightarrow$ H-2'		H-3 $\leftrightarrow$ H-2'	H-3 $\leftrightarrow$ H-2'	H-3 $\leftrightarrow$ H-2'
		H-2 $\leftrightarrow$ H-6'			H-3 $\leftrightarrow$ H-2''	H-3 $\leftrightarrow$ H-6'
				H-6 $\leftrightarrow$ H-2''	H-6 $\leftrightarrow$ H-6'	H-6 $\leftrightarrow$ H-2''
				H-6 $\leftrightarrow$ H-6''	H-6 $\leftrightarrow$ H-6''	H-6 $\leftrightarrow$ H-2'''
						H-6 $\leftrightarrow$ H-6'''
						H-6 $\leftrightarrow$ H-6'''

^a Hydrogen exchange with D₂O

The assigned NMR data are shown together with the NOE observed between two protons. The protons were numbered according to the numbers given in Fig. 3.

were obtained from Ferring A/S (Vanløse, Denmark). Tetrabutylammonium bromide was purchased from Fluka Chemie AG (Buchs, Switzerland) and sodium hypochlorite from Janssen Chimica (Geel, Belgium). Na₂-EDTA, ammonium ferrosulphate (Fe(II)) and hexadeutero dimethylsulfoxide (DMSO-*d*₆) were obtained from Merck (Darmstadt, Germany). All other chemicals were of analytical reagent grade.

Formation, isolation and structural characterization of four degradation products of 5-ASA

Product I Product I was isolated from a solution containing 10 mmol of 5-ASA, 1 mmol of EDTA and 1 mmol of ammonium ferrosulfate, dissolved in 1.0 l of 0.1 M ammonium hydrogen carbonate buffer pH 7.8. The solution was stored in diffuse daylight at room temperature for 1 month. The reaction mixture was then adjusted to pH 6.5 by the addition of acetic acid and centrifuged. A volume of 1.0 ml of acetic acid anhydride was added to the supernatant containing 5-ASA and product I as the major compounds. The *N*-acetylated 5-ASA was then removed from the supernatant by extraction with ethyl acetate. The remaining aqueous phase containing product I was roto-evaporated and redissolved in 50.0 ml of 0.1 M of ammonium acetate buffer pH 5.5. Product I was isolated by preparative HPLC using a mixture of methanol-0.2 M ammonium acetate buffer pH 5.5-water (22:10:68 v/v) as the eluent. The major peak was eluted with a capacity factor (*k'*) of 2.3 and the remaining EDTA, 5-ASA and *N*-acetyl-5-ASA were eluted with *k'* values of 0.1, 0.2 and 1.1, respectively. The pooled fractions of the major peak were roto-evaporated to remove the organic solvent and then lyophilized. Using HPLC with UV diode array detection, the isolated product was found to be chromatographically pure and to be identical to the product observed in the parent ammonium hydrogen carbonate buffer.

Product I was characterized by ¹H-NMR (Table 1), ¹³C-NMR (Table 2), elemental analysis (C 53.5%, H 3.1%, N 8.8%) and MS. The positive ion FAB spectrum (in glycerol) gave [M + H]⁺ at *m/z* 315 and the negative ion FAB spectrum (in bis(2-hydroxyethyl)disulfide containing 8% of tri-

TABLE 2
¹³C-NMR data of 5-ASA and its four major degradation products

Assignment δ (ppm)			Assignment δ (ppm)			
5-ASA I			II	III	IV	
5-ASA ring			5-ASA rings			
COOH	171.9	171.3	COOH	171.0	171.3	171.7
			COOH	170.7	171.3	171.4
C-2	156.0		COOH			171.4
C-4'		155.3				
			C-4'	162.5	159.2	157.8
C-5	133.7		C-4''	161.5	159.2	158.8
C-1'		132.1	C-4'''			158.3
C-6	124.4		C-1'	128.6	131.8	126.0
C-2'		126.8	C-1''	128.5	131.8	132.4
			C-1'''			130.8
C-4	117.6					
C-6'		129.7	C-2'	126.1	128.8	130.3
			C-2''	126.1	128.8	129.3
C-3	117.6		C-2'''			129.6
C-5'		112.3				
			C-6'	125.8	125.6	118.1
C-1	115.3		C-6''	125.4	125.6	117.6
C-3'		118.9	C-6'''			117.7
Imidazole ring						
COOH		168.0	C-5'	120.2	118.0	113.7
			C-5''	120.1	118.0	113.4
C-2		144.9	C-5'''			113.3
C-3a		127.9	C-3'	117.0	114.1	123.9
			C-3''	116.8	114.1	123.3
C-4		122.6	C-3'''			123.3
			Quinoid ring			
C-5		116.3	C-1	no	179.4	179.8
			C-4	no	179.4	179.4
C-6		162.0				
			C-2	149.3	148.1	142.2
C-7		104.9	C-5	160.6	148.1	153.9
C-7a		137.1	C-3	96.8	94.6	96.0
			C-6	90.5	94.6	88.0

no, signals not observed.
Carbon atoms are numbered according to Fig. 3.

ethanolamine) gave [M + 1]⁻ at *m/z* 313. A negative ion spectrum obtained under CI conditions with the desorption probe gave a prominent peak at *m/z* 539, probably due to thermal dimerization as a result of the loss of two molecules of CO₂.

Product II This product was obtained by the oxidation of 10 mmol of 5-ASA, dissolved in 1.0 l of 0.1 M ammonium acetate buffer pH 6.5 with 10 mmol of hypochlorite. The hypochlorite was diluted with 0.1 M ammonium acetate buffer pH 6.5 before use. Product II separates immediately after mixing as a brown precipitate. The precipitate was isolated upon centrifugation and washed three times with 0.1 M ammonium acetate buffer pH 6.5 followed by centrifugation. The precipitate containing pure product II was lyophilized. The product was found to be chromatographically pure by analytical isocratic HPLC.

Product II was characterized by $^1\text{H-NMR}$ (Table 1), $^{13}\text{C-NMR}$ (Table 2), elemental analysis (C 58.8%, H 3.8%, N 10.5%) and MS. The ECNI mass spectrum showed a $[\text{M}]^-$ at m/z 409.

Product III This product was formed in a solution containing 10 mmol of 5-ASA, dissolved in 1.0 l of distilled water. The pH was adjusted to 7.5 by the addition of potassium hydroxide. After 4 weeks, the product was isolated as a humus-like precipitate by the addition of acetic acid until the pH reached 5.5 and subsequent centrifugation. The precipitate was dissolved in 0.1 M ammonium hydrogen carbonate buffer pH 7.8 and injected onto the preparative HPLC system. The major peak of this solution was eluted with a k' of 1.3 using a mixture of methanol-0.4 M ammonium hydrogen carbonate buffer pH 7.8-water (42:20:38 v/v) as the eluent. The pooled fractions of the major peak were evaporated and lyophilized. The final product was found to be chromatographically pure.

Product III was characterized by $^1\text{H-NMR}$ (Table 1), $^{13}\text{C-NMR}$ (Table 2), elemental analysis (C 58.1%, H 3.5%, N 6.9%) and MS. The ECNI mass spectrum showed a $[\text{M}]^-$ at m/z 410.

Product IV A fourth product was formed as the major product when 10 mmol of 5-ASA, 1 mmol of Fe(II) and 2 mmol of EDTA were dissolved in 1.0 l of 0.1 M ammonium hydrogen carbonate pH 7.5, and stored for several weeks. The solution was acidified after 4 weeks by the addition of acetic acid and the resulting precipitate was redissolved in 0.1 M of ammonium hydrogen carbonate buffer pH 7.8. A volume of 1.5 ml of this solution was injected onto the prepara-

tive HPLC system and the main peak was eluted with a k' of 1.7 using a mixture of methanol-0.4 M ammonium hydrogen carbonate buffer pH 7.8-water (42:20:38 v/v) as the eluent. The pooled fractions were evaporated and lyophilized, the product being found to be chromatographically pure by isocratic HPLC.

Product IV was characterized by $^1\text{H-NMR}$ (Table 1), $^{13}\text{C-NMR}$ (Table 2), elemental analysis (C 59.0%, H 3.5%, N 7.5%) and MS. The ECNI mass spectrum showed a $[\text{M}]^-$ at m/z 545.

Analysis of degradation products of 5-ASA in aqueous solution

The degradation of 5-ASA was preliminarily studied in two solutions, A and B, having the same pH (7.0) and equal initial concentrations of 5-ASA (10 mM). Solution A contained 5-ASA dissolved in 0.1 M potassium phosphate buffer, solution B being similar to solution A except for the addition of Fe(II) (1 mM) and EDTA (2 mM). The solutions were then stored for 6 weeks in diffuse daylight at ambient temperature until analysis by gradient HPLC. The undiluted sample was injected onto the column.

Analysis of degradation products of 5-ASA in pharmaceuticals

Mesalazine tablets (500 mg) and enemas (1000 mg/100 ml), stored under conditions not in accordance with those prescribed for the drug, but in diffuse daylight for up to 2 years and with a significant change in colour were selected for analysis by isocratic HPLC. The identity of the peaks found in tablets and enemas was verified by matching the UV spectra of the peaks with those of products II–IV. 10 tablets were suspended in 50.0 ml of 0.1 M potassium phosphate buffer pH 7.5. After 1 h, the suspension was centrifuged and the supernatant was analysed by analytical HPLC. Analysis of the enemas was performed after centrifugation of one entire enema (100.0 ml). The precipitate isolated from the centrifuged enema was redissolved in 10.0 ml of mobile phase before analysis by analytical HPLC. The supernatant of the enema was concentrated before injection by carrying out the following steps; 10 μl of 4 M HCl was added to 2.0 ml of

the supernatant. The mixture was centrifuged and the resulting precipitate was redissolved in 200 μ l of mobile phase.

Stability of degradation products at pH 7.5

The stability of degradation products (0.1 mg/ml), dissolved in 0.2 M phosphate buffer pH 7.5 was examined by analytical isocratic HPLC. The samples were analysed immediately after mixing and after 24 h at room temperature.

Chromatography

Analytical HPLC The chromatographic equipment consisted of a Hewlett Packard (Palo Alto, CA, U.S.A.) Model 1090 liquid chromatograph equipped with a Rheodyne (Berkeley, CA, U.S.A.) 7125 injector with a 20 μ l loop and a Hewlett Packard 1090 diode array detector, operating at three wavelengths: 240, 310 and 410 nm. UV spectra were recorded from 240 to 500 nm during the chromatographic run at the onset and at the apex of the peaks. The separations were performed at 37°C using a Knauer (Berlin, Germany) column, 120 $\times$ 4.6 mm, packed with 5 μ m particles of Spherisorb ODS-2 (Phase Separation Ltd, Queensferry, U.K.).

Gradient HPLC was carried out using two eluents, A and B, and the following linear gradient profile: 100% A, 0–5 min; 100–60% A, 5–45 min; 60–15% A, 45–75 min. Eluent A was a mixture of methanol-0.2 M potassium phosphate buffer pH 7.5-water (25:20:55 v/v) with 0.2% of tetrabutylammonium bromide added. Eluent B was 100% methanol. The flow rate was 1.0 ml/min.

Isocratic HPLC of products II–IV was performed using a mixture of methanol-tetrahydrofuran-0.2 M potassium phosphate buffer pH 7.5-water (34:6:20:40 v/v) with 0.2% of tetrabutylammonium bromide added as the eluent.

Isocratic HPLC of product I was conducted using a mixture of acetonitrile-0.1 M potassium citrate buffer pH 6.5-water (18:10:72 v/v) with 0.2% of tetrabutylammonium bromide added as the eluent. The flow rate was 1.5 ml/min.

Preparative HPLC This was performed using a Merck Hitachi 655-A12 liquid chromatograph (Darmstadt, Germany) equipped with a model

655 variable-wavelength UV monitor operating at 240 nm. The major degradation products of 5-ASA were chromatographed on Polygosil C-18 (10 μ m particles; Macherey-Nagel, Düren, Germany) column (250 $\times$ 16 mm), using a Rheodyne (Berkeley, CA, U.S.A.) 7125 injector with a loop of 1.5 ml and a flow rate of 10 ml/min.

NMR

^1H -NMR and ^{13}C -NMR spectra of 5-ASA and its four major degradation products were obtained at ambient temperature using a Bruker AMX 400 WB spectrometer (Rheinstetten, Germany). The samples were dissolved in DMSO- d_6 .

Nuclear Overhauser Effects (NOE) were determined using two-dimensional spectroscopy (NOESY). The experiments were carried out in the phase-sensitive mode using a microprogram from the Bruker library. The following experimental parameters were employed for product II–IV: ambient temperature; relaxation delay, 3.0 s; mixing time, 550 ms; sweep width, 4000 Hz; increments in F1, 512; data points in F2, 1024; data matrix of two-dimensional FT, 2048 $\times$ 2048; phase-shifted squared sinebell in both directions, SSB = 2. The parameters used for product I were as follows: temperature, 308 K; relaxation delay, 3.5 s; mixing time, 550 ms; sweep width, 1201.92 Hz; increments in F1, 128; points in F2, 256; data matrix after two-dimensional FT, 1024 $\times$ 1024; phase-shifted squared sinebell in both directions, SSB = 4. A CH correlated spectrum was recorded for product I, optimized for a $^1J_{\text{CH}}$ coupling of 140 Hz, an exponential linebroadening in F2 of 5 Hz and a squared sinebell in F1 (SSB = 2). The final number of data points in F1 and F2 was 1024 and 4096, respectively.

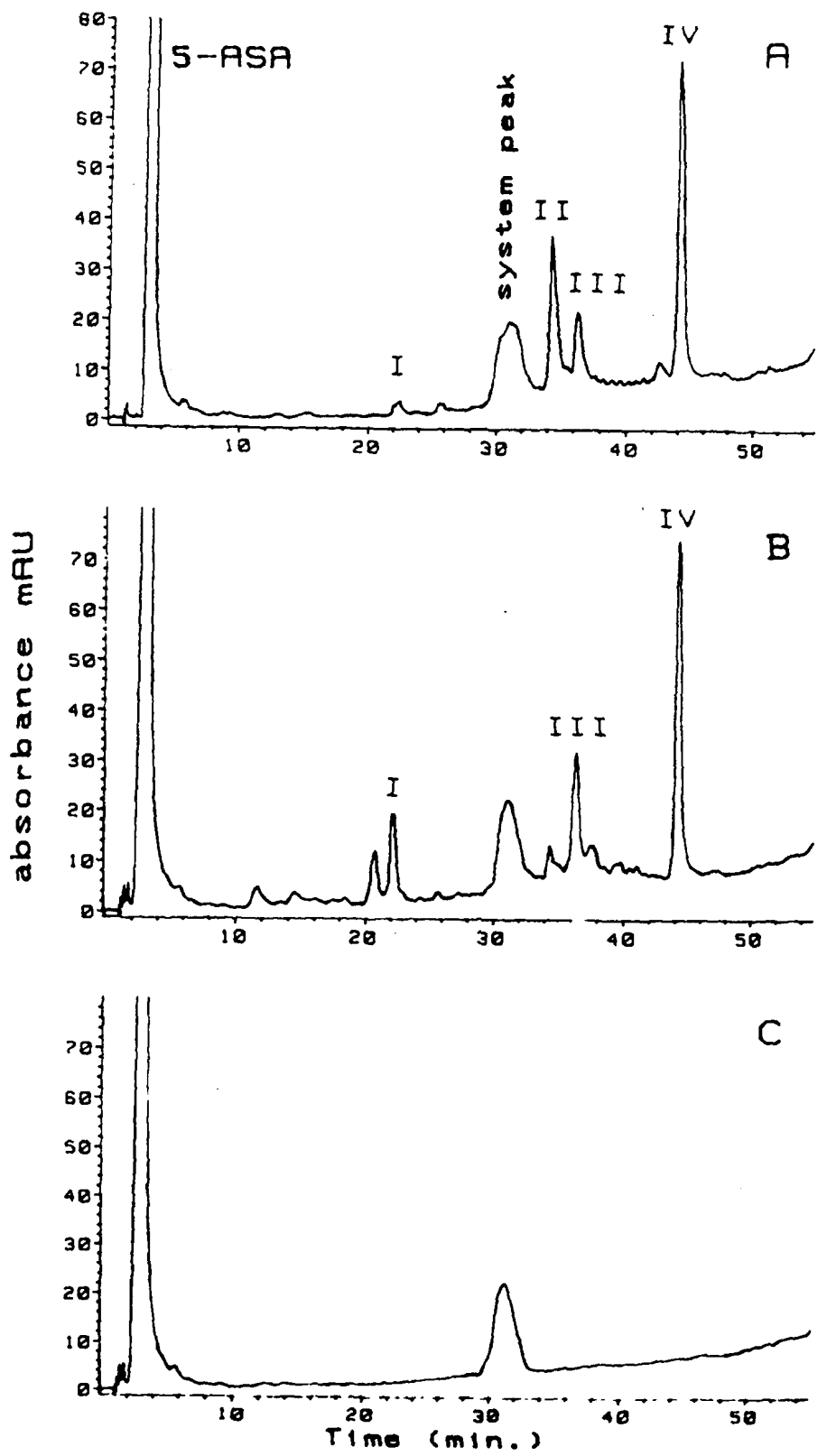
Mass spectrometry (MS)

Mass spectra were taken on a Jeol JMS-AX505W mass spectrometer (Jeol Ltd, Tokyo, Japan) operating at 3 kV accelerating voltage and 10 kV conversion dynode voltage. Data processing was carried out with the Complement software running on an HP Apollo workstation.

Fast Atom Bombardment (FAB) spectra were obtained using xenon at 6 kV.

Electron-capture negative ion (ECNI) mass

182



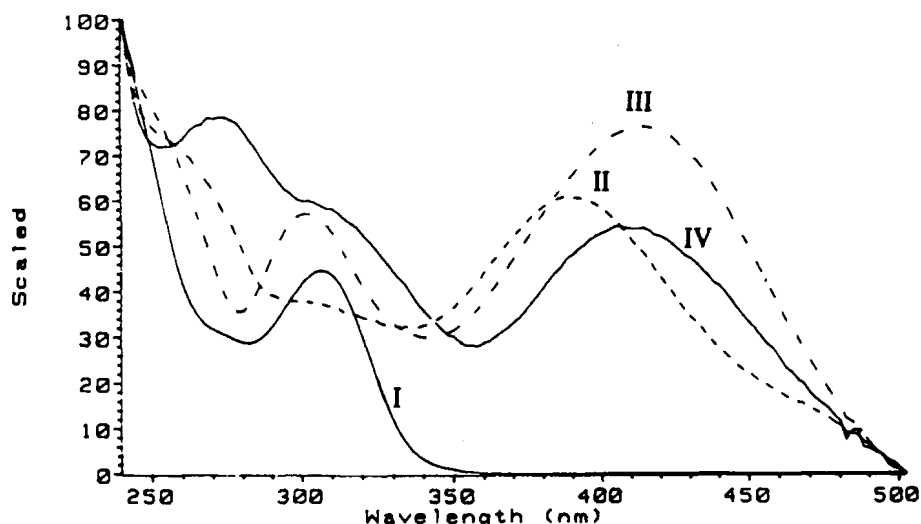


Fig 2 UV spectra of the four major degradation products (I-IV) of 5-ASA. The structures of the products are illustrated in Fig. 3.

spectra were recorded under normal isobutane CI conditions (source temperature, approx. 200°C; emission current, 100 μ A; electron energy, 250 eV). The desorption chemical ionization probe was used for introducing the sample. The sample was loaded onto the platinum filament as a solution in DMSO. After evaporation of the DMSO in the mass spectrometer, filament heating at a rate of 1 A/min was initiated.

Results and Discussion

Formation of degradation products of 5-ASA in aqueous solutions at pH 7.0

In a preliminary investigation, the degradation of 5-ASA was studied in a phosphate-buffered solution (solution A). In this medium, ascorbate has been reported to undergo oxidative degradation (Buettner, 1986) and the rate of 'autooxidation' was shown to increase in the presence of iron-EDTA chelates. Therefore, the degradation of 5-ASA was also studied in solutions with

Fe(II)-EDTA added (solution B). Storage of solutions A and B for 6 weeks resulted in the formation of several products, which were separated via gradient elution by HPLC and detected using the UV diode array (Fig. 1A and B). Since the degradation products were of unknown identity, a gradient HPLC method was chosen in an attempt to chromatograph degradation products with very different physico-chemical properties.

The resulting chromatograms of solutions A and B showed the elution of three major degradation products from 35 to 45 min and a minor degradation product after 21 min. The UV spectra recorded for products II-IV (Fig. 2) indicate the identity of highly coloured compounds consistent with the reported changes in colour of pharmaceuticals stored for several weeks (Cendrowska et al., 1990).

Assuming a similar value for the molar absorbance of the degradation products at 240 nm, the major degradation product formed in solutions A and B (Fig. 1) was product IV. Product I was only present in appreciable amounts in solu-

Fig 1 Separation of the degradation products of 5-ASA formed in aqueous solutions. Chromatogram A shows the elution of solution A, containing 10 mM 5-ASA dissolved in 0.1 M phosphate buffer, pH 7.0, stored for 6 weeks and chromatogram B shows the elution of solution B after storage at 6 weeks. Solution B contained 10 mM 5-ASA dissolved in 0.1 M phosphate buffer, pH 7.0, with 1 mM Fe(II) and 2 mM EDTA added. Chromatogram C shows the elution profile of a freshly prepared solution of 5-ASA (10 mM). I-IV refer to products I-IV, respectively.

tions with Fe(II)-EDTA added. The degradation of 5-ASA was accelerated in the presence of Fe(II)-EDTA, which suggested the mechanism to be oxidative degradation of 5-ASA.

Thus, in an attempt to synthesize the degradation products, the direct oxidation of 5-ASA with a suitable oxidant would be useful. Dallegrì et al. (1990) and Tamai et al. (1991) have reported 5-ASA to exhibit hypochlorite scavenging activity in biological systems, thereby indicating that hypochlorite is able to oxidize 5-ASA. Therefore, the chemical oxidation of 5-ASA in our work was carried out with hypochlorite as the oxidant. 5-ASA reacted rapidly with hypochlorite at pH 6.5 and pure product II separated spontaneously from

the reaction mixture as a brown precipitate. The redissolved precipitate was shown to elute with a retention time and UV spectrum corresponding to product II, which was shown to be formed in aqueous solutions of 5-ASA stored for several weeks.

However, products I, III and IV were not obtainable in pure form by oxidation of 5-ASA. Preliminary studies of the autooxidation of 5-ASA in aqueous solutions showed that products I and IV were formed as the major degradation products when Fe(II)-EDTA was added to buffered solutions of 5-ASA and other investigations showed that product III was the major degradation product formed in solutions of 5-ASA in

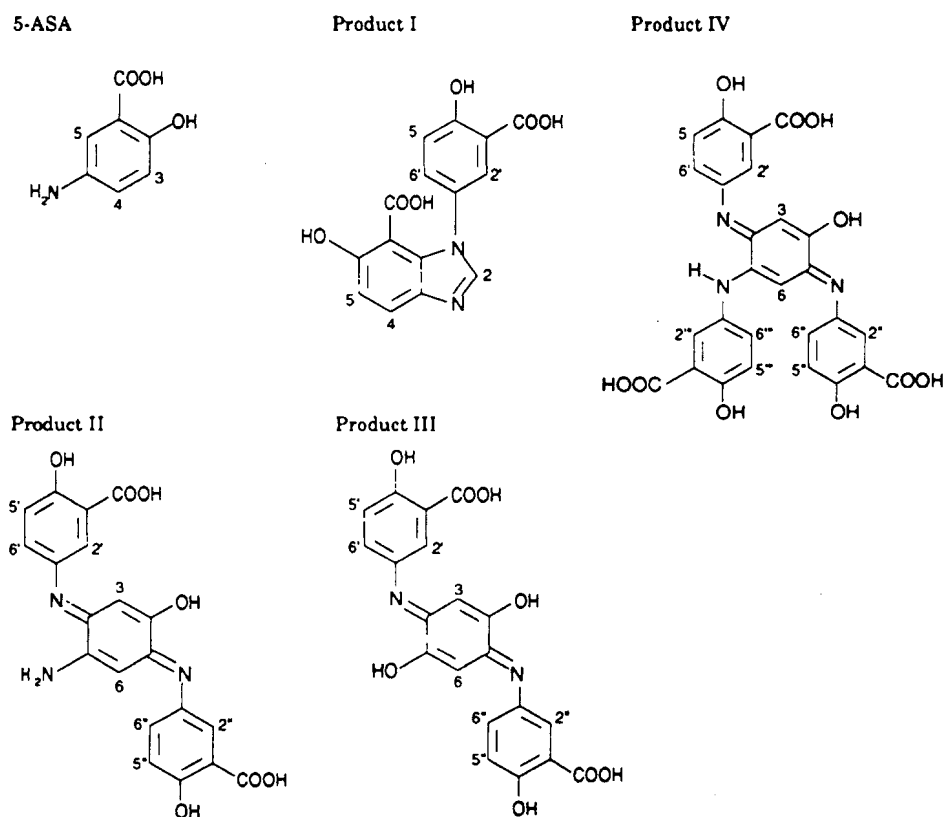


Fig. 3. Structures of 5-ASA and its four degradation products (I) 1-(3-Carboxy-4-hydroxyphenyl)-7-carboxy-6-hydroxybenzimidazole; (II) 5-amino-2-hydroxy-*N,N'*-bis(3-carboxy-4-hydroxyphenyl)-1,4-benzoquinone diimine, (III) 2,5-dihydroxy-*N,N'*-bis(3-carboxy-4-hydroxyphenyl)-1,4-benzoquinone diimine; (IV) 5-(3-carboxy-4-hydroxyphenylamino)-2-hydroxy-*N,N'*-bis(3-carboxy-4-hydroxyphenyl)-1,4-benzoquinone diimine

distilled water. Consequently, the products were isolated in pure form by preparative HPLC from solutions containing autooxidized 5-ASA.

Structure determination of major degradation products

Elucidation of the structure of the isolated products was mainly based on the data obtained from ^1H -NMR (Table 1) and the determination of NOE (Table 1). The results from ^{13}C -NMR (Table 2), mass spectrometry and elemental analysis were in support of the proposed structures of the major degradation products of 5-ASA which were thus established (Fig. 3). The structures of products II–IV are shown in the form of the *p*-quinone diimine isomer, despite the fact that some of the products may prefer other isomer forms, e.g., product IV may exist as the *p*-quinone diimine, *o*-quinone diimine or the *p*-quinone monoimine isomer.

The following observations were important for the determination of the structures. In general, the characteristic signals normally observed in the ^1H -NMR spectra (Table 1) and the ^{13}C -NMR spectra (Table 2) of 5-ASA were also present in the spectra of the four products.

Thus, in the ^1H -NMR spectra of product I it was possible to identify one intact 5-ASA moiety as well as another 5-ASA moiety substituted in position 6. In addition to these two 5-ASA moieties, a proton at δ 7.96 ppm and a carbon atom at δ 144.9 ppm were observed. The correlated CH spectrum (data not shown) showed that these atoms were linked. The observed δ values of the C atom and H atom may indicate a C-H group linked to oxygen ($\text{H-C}=\text{O}$) or nitrogen ($\text{H-C}=\text{N}$). However, the observed NOE between the proton at δ 7.96 ppm and the two aromatic protons in the *ortho* position to the amino group of the intact 5-ASA molecule (H-2' and H-6') indicates that the C-H group is linked to the amino group of the intact 5-ASA moiety. This is consistent with the presence of a $\text{H-C}=\text{N}$ group in the structure. FAB-MS demonstrated a molecular mass of 314 Da, which correlates with the benzimidazole structure depicted in Fig. 3.

The NMR spectra of products II–IV indicated compounds with very similar structures. Two in-

tact 5-ASA moieties in product II as well as III and three intact 5-ASA moieties in product IV were readily identified. The products also contained an additional ring system with two non-coupled protons having δ values in the range of 5.5–6.0 ppm, indicative of protons on alkenes or quinoid carbon. The ^{13}C -NMR data further supported the identity of a quinoid ring with two protons. The NOESY experiment revealed NOEs between quinoid protons and protons in the *ortho* position of the amino group of the intact 5-ASA moiety (H-2 and H-6). Consequently, these results indicate the existence of structures with a quinoid nature and structures with intact 5-ASA moieties linked to the quinoid ring via the amino group of the 5-ASA moieties. The peaks observed in the mass spectra at m/z 409, 410 and 547 for products II, III and IV, respectively, provide support for the structures given in Fig. 3.

Identification of degradation products in pharmaceuticals

To verify whether the isolated degradation products are formed in pharmaceuticals containing 5-ASA, selected tablets and enemas stored for 2 years in diffuse daylight were analysed for the presence of products II–IV as shown in Fig. 4.

The coloured degradation products were found in both tablets (Fig. 4D) and enemas (Fig. 4B and C), in addition to other compounds with UV absorbance at 410 nm. Thus, the compounds causing the discolouration of pharmaceuticals are mainly identical to the degradation products of 5-ASA found in this study. The total content of products II–IV in tablet preparations and in enemas was estimated to be 0.3 and 0.2%, respectively, of the initial concentration of 5-ASA.

Stability of the degradation products

Products I, III and IV were stable for 24 h in 0.1 M potassium phosphate buffer pH 7.5. After 24 h about 15% of the initial content of product II had been transformed to product III.

Degradation mechanism of 5-ASA

The nature of the degradation products of 5-ASA identified indicates that 5-ASA undergoes

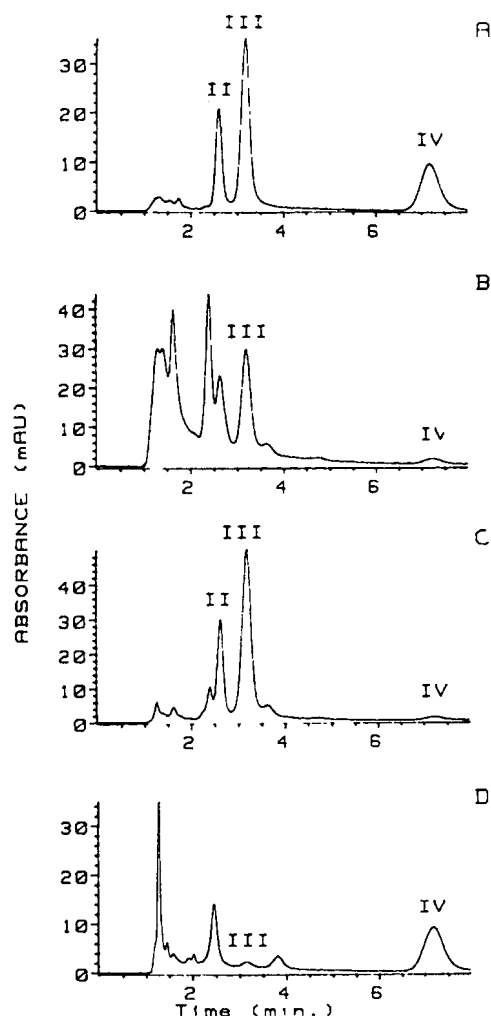


Fig. 4 Analysis of coloured products in Mesalazine tablets and enemas. The following chromatograms are shown (A) standard samples of products II-IV; (B) the concentrated supernatant of the enema; (C) the precipitate of the enema and (D) the centrifuged suspension of tablets.

oxidative degradation with the formation of 5-ASA polymers. This mechanism of degradation involves the initial oxidation of 5-ASA to the 2-carboxy-1,4-benzoquinone monoimine and the further coupling of the quinone monoimine with the nucleophilic amino group in 5-ASA. This process is consistent with the autooxidation mechanism observed for 1,4-phenylenediamine (Corbett 1969, 1972) and 4-aminophenol (Brown and Corbett, 1979). The oxidative transformation of these compounds resulted in the forma-

tion of the trimeric species 2,5-diamino-*N,N'*-bis(4-aminophenyl)-1,4-benzoquinone diimine and 2-hydroxy-5-amino-*N,N'*-bis(4-hydroxyphenyl)-1,4-benzoquinone diimine, respectively, however, the formation of a dimeric or a tetrameric species was not reported in those works.

In contrast, a dimeric species of 5-ASA was found in detectable amounts in phosphate-buffered solutions of 5-ASA. The dimeric species of 5-ASA isolated in this work was determined to have a benzimidazole structure, which reduces its ability to undergo further oxidative transformation into a trimeric species.

A tetrameric species of 5-ASA was found in considerable amounts in solutions having a neutral pH value. The formation of this tetramer may have involved a Schiff base reaction of the *p*-quinone isomer of product II with a 5-ASA moiety.

On the basis of the present results, the degradation of 5-ASA may initially involve the formation of a dimeric species of 5-ASA, which is transformed into a benzimidazole structure (product I) by reaction with a suitable acid. Alternatively, the dimeric species is oxidatively coupled with a 5-ASA moiety giving the trimeric species (product II). This product is unstable and is hydrolysed to product III, which is further transformed to product IV by a Schiff base reaction with a 5-ASA moiety.

The present results establish that 5-ASA is degraded oxidatively at neutral pH to highly coloured compounds, which may also be found in 5-ASA-containing pharmaceuticals when storage is not under the prescribed conditions. The degradation was found to be accelerated in the presence of metal chelates. However, elucidation of the factors contributing to the instability of 5-ASA requires further investigation of the influence of oxygen, light and metals on the instability of 5-ASA.

Acknowledgements

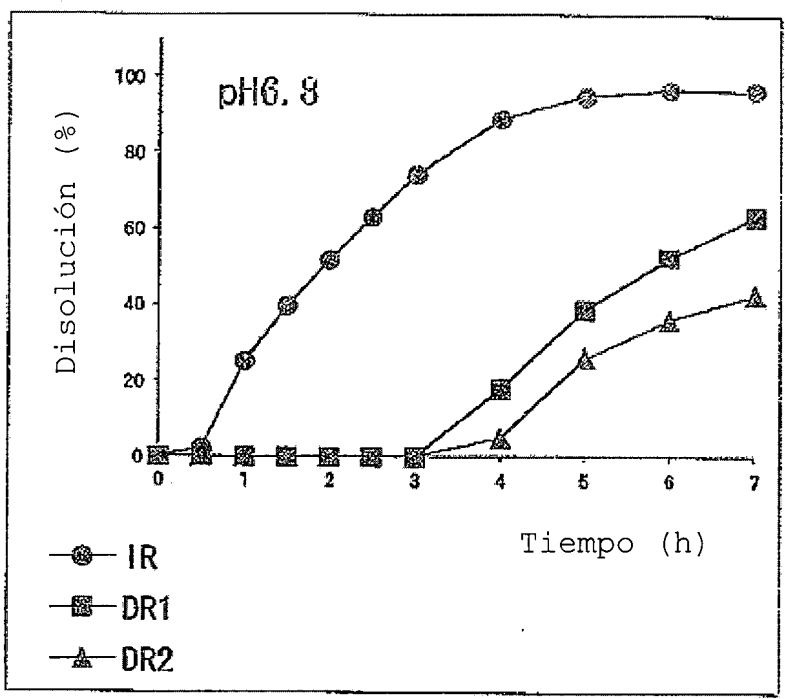
The Alfred Benzon Foundation, the Technology Council and the PharmaBiotec Research Center are gratefully acknowledged for donating

the NMR apparatus. Niels A. Midgaard is thanked for skilful technical assistance.

References

- Bondesen, S., Rasmussen, S.N., Rask-Madsen, J., Nielsen, O.H., Lauritzen, K., Binder, V., Hansen, S.H. and Hvidberg, E.F., 5-Aminosalicylic acid in the treatment of inflammatory bowel disease. *Acta Med. Scand*, 221 (1987) 227–230.
- Brendel, E., Meineke, I., Stüwe E. and Osterwald, H., Stability of 5-aminosalicylic acid and 5-acetaminosalicylic acid in plasma. *J. Chromatogr.*, 32 (1988) 358–362.
- Brown, K.C. and Corbett, J.F., Oxidation of *p*-aminophenol in aqueous solution. *J. Chem. Soc. Perkin II*, 1 (1979) 308–311.
- Buettner, G.R., Ascorbate autooxidation in the presence of iron and copper chelates. *Free Radical Res. Commun.*, 1, 6 (1986) 349–353.
- Cendrowska, I., Drewnowska M., Grzeszkiewicz A. and Butkiewicz K., Investigation of the stability of 5-aminosalicylic acid in tablets and suppositories by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, 509 (1990) 195–199.
- Corbett, J.F., Benzoquinoneimines. III. The structure of Bandrowski's base. *J. Soc. Dyer. Colour* 85 (1969) 71–73.
- Corbett, J.F., The autooxidation of *p*-phenylenediamine. *J. Soc. Cosm. Chem*, (1972) 683–693.
- Dallegrì, F., Ottonello, L., Ballestrero, A., Bogliolo, F., Ferrando, F. and Patrone, F., Cytoprotection against neutrophil derived hypochlorous acid. a potential mechanism for the therapeutic action of 5-aminosalicylic acid in ulcerative colitis. *Gut*, 31 (1990) 184–186.
- Tamai, H., Kachur, J.F., Grisham, M.B. and Gaginella, T.S., Scavenging effect of 5-aminosalicylic acid on neutrophil-derived oxidants. *Biochem. Pharmacol.*, 41 (1991) 1001–1006.
- Tjørnøelund, J.T. and Hansen, S.H., Stability of 5-aminosalicylic acid and its metabolites in plasma at -20°C . Formation of *N*- β -D-glucopyranosyl-5-aminosalicylic acid. *J. Chromatogr. Biomed. Appl.*, 570 (1991) 224–228.
- Van Hogezaand, R.A., Schaik, A., Van Hess, P.A.M. and Van Tongeren, J.H.M., Stability of disodium azodisalicylate (olsalazine) and metabolites in urine and faeces stored at different temperatures. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacol.*, 13 (1988) 261–265.

Datos de disolución



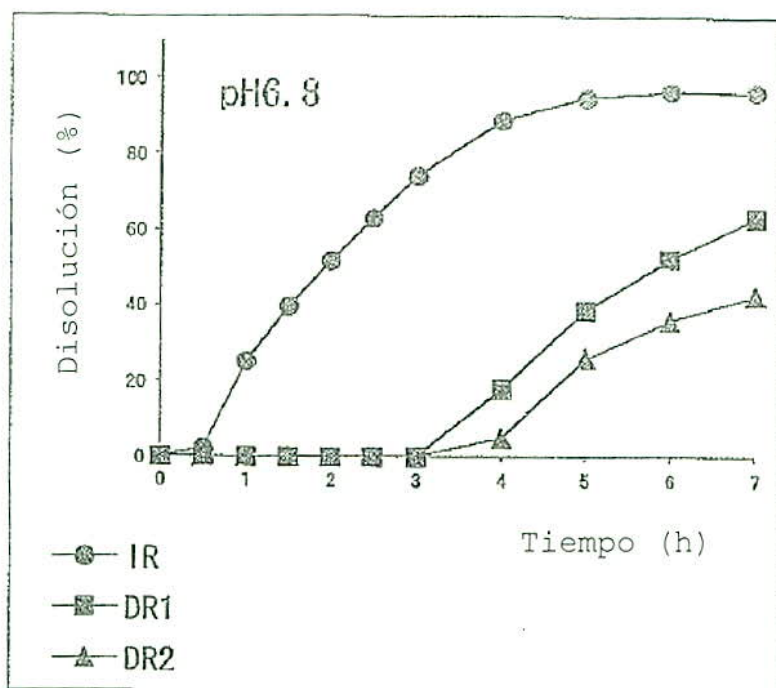
Tiempo	IR	DR1	DR2
0	0	0	0
1	25	0	0
2	40	0	0
2	52	0	0
3	63	0	0
3	74	0	0
4	89	18	5
5	95	39	26
6	97	53	36
7	97	64	43

IR (gránulos de liberación inmediata FS30D/L30D-55=85/15, 50% recubrimiento)
Ejemplo de producción 42 (capa de droga) +64 (capa intermedia) +65 (capa de recubrimiento entérica) +66 (capa de recubrimiento de manitol)

DR1 (gránulos de liberación retardada FS30D, 50% recubrimiento)
Ejemplo de producción 35 (capa de droga) +59 (capa intermedia) +60 (capa de recubrimiento entérica) +63 (capa de recubrimiento de manitol)

DR2 (gránulos de liberación retardada FS30D, 50% recubrimiento)
Ejemplo de producción 35 (capa de droga) +59 (capa intermedia) +62 (capa de recubrimiento entérica) +63 (capa de recubrimiento de manitol)

Datos de disolución



Tiempo	IR	DR1	DR2
0	0	0	0
1	25	0	0
2	40	0	0
3	63	0	0
4	89	18	5
5	95	39	26
6	97	53	36
7	97	64	43

IR (gránulos de liberación inmediata FS30D/L30D-55=85/15, 50% recubrimiento)

Ejemplo de producción 42 (capa de droga) +64 (capa intermedia) +65 (capa de recubrimiento entérica) +66 (capa de recubrimiento de manitol)

DR1 (gránulos de liberación retardada FS30D, 50% recubrimiento)

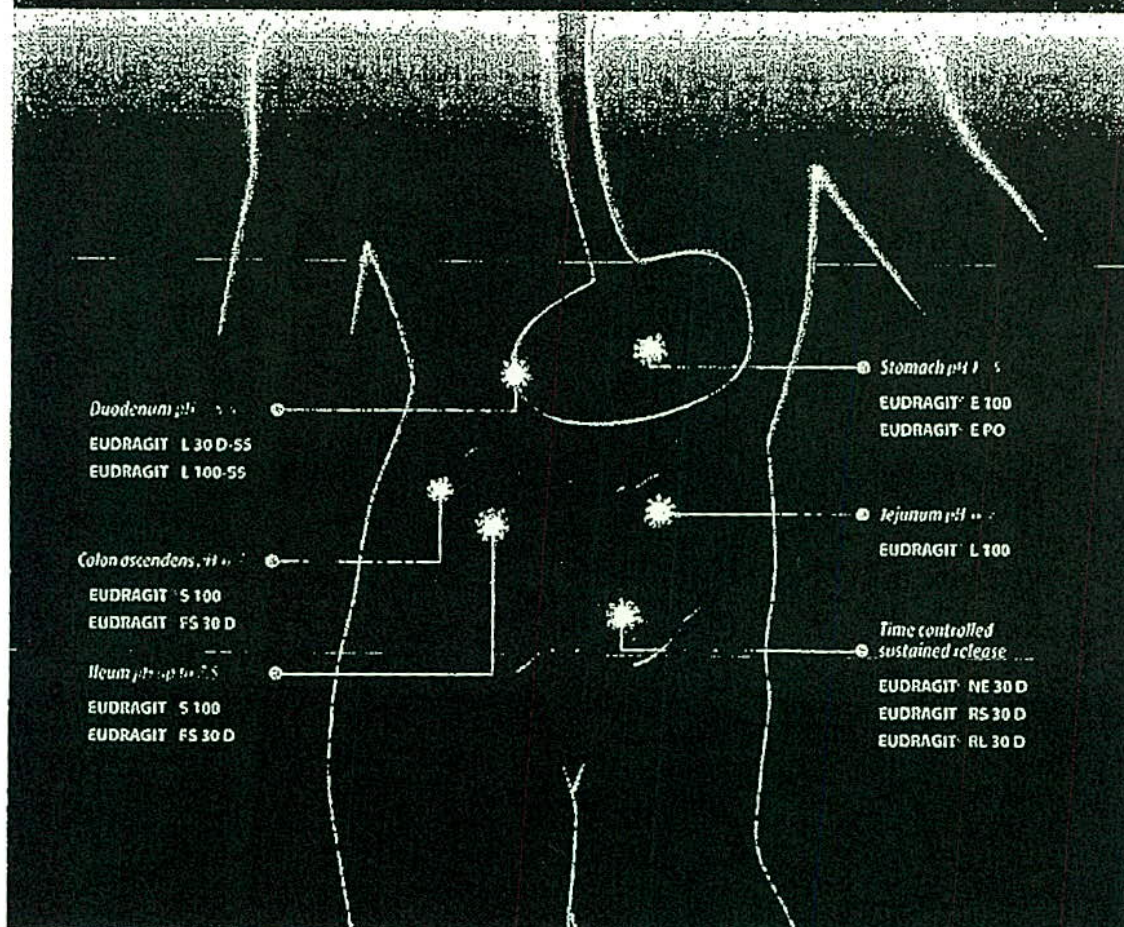
Ejemplo de producción 35 (capa de droga) +59 (capa intermedia) +60 (capa de recubrimiento entérica) +63 (capa de recubrimiento de manitol)

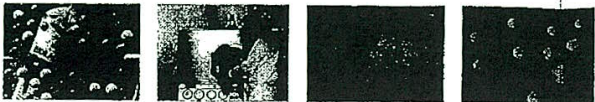
DR2 (gránulos de liberación retardada FS30D, 50% recubrimiento)

Ejemplo de producción 35 (capa de droga) +59 (capa intermedia) +62 (capa de recubrimiento entérica) +63 (capa de recubrimiento de manitol)

degussa.
creating essentials

Versatile Polymers for Oral Solid Dosage Formulations





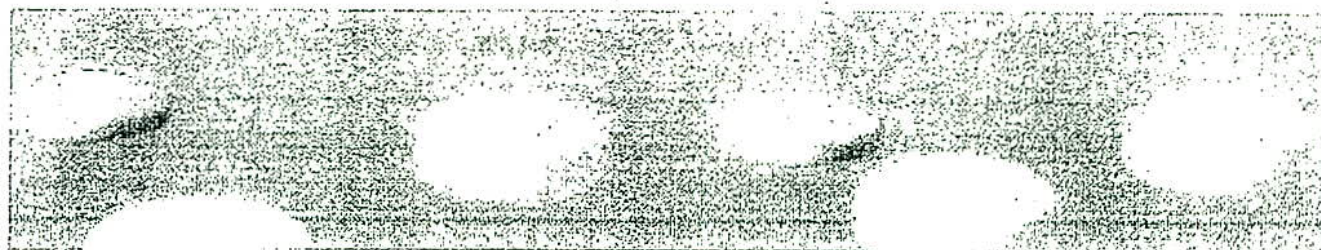
degussa.
creating essentials

	Applications	EUDRAGIT® Grades	Availability	Functionality	Dissolution Properties	Advantages	Monographs + DMFs	
pH-dependent	ENTERIC COATINGS							
	Drug delivery in duodenum	EUDRAGIT® L 100-55	Powder	Anionic polymers with methacrylic acid as a functional group	Dissolution above pH 5.5	Effective and stable enteric coatings with a fast dissolution in the upper bowel	Ph. Eur., USP/NF, JPE, DMF 2548	
		EUDRAGIT® L 30 D-55	Aqueous dispersion 30%				Ph. Eur., USP/NF, JPE, DMF 2584	
	Drug delivery in jejunum	EUDRAGIT® L 100	Powder		Dissolution above pH 6.0	Granulation of drug substances in powder form for controlled release	Ph. Eur., USP/NF, JPE, DMF 1242	
	Drug delivery in ileum	EUDRAGIT® S 100	Powder			Site specific drug delivery in intestine by combinations of EUDRAGIT® L/S grades	Ph. Eur., USP/NF, JPE, DMF 1242	
	Colon delivery	EUDRAGIT® FS 30 D	Aqueous dispersion 30%		Dissolution above pH 7.0	Variable release profile	DMF 13941	
pH-independent	IMMEDIATE RELEASE COATINGS							
	Taste masking, odor masking	EUDRAGIT® E 100	Granules	Cationic polymer with dimethylaminoethyl methacrylate as a functional group	Soluble in gastric fluid up to pH 5.0	Low viscosity, high pigment binding capacity, good adhesion, low polymer weight gain	Ph. Eur., JPE, DMF 1242	
	Insulating coatings	EUDRAGIT® E PO	Powder		Swellable and permeable above pH 5.0			
	SUSTAINED RELEASE COATINGS							
	Sustained release formulations	EUDRAGIT® RL 30 D EUDRAGIT® RL PO EUDRAGIT® RL 100	Aqueous dispersion 30% Powder Granules	Meth/acrylates copolymers with dimethylaminoethylmethacrylate as a functional group	Insoluble High permeability pH independent swelling	Customized release profile by combination of RL and RS in different ratios	USP/NF, DMF 1242 Ph. Eur., USP/NF, JPE, DMF 1242 Ph. Eur., USP/NF, JPE, DMF 1242	
		Sustained release formulations	EUDRAGIT® RS 30 D EUDRAGIT® RS PO EUDRAGIT® RS 100		Aqueous dispersion 30% Powder Granules			Insoluble Low permeability pH independent swelling
			Sustained release formulations, suitable for matrix structures and miscible with other EUDRAGIT® grades		EUDRAGIT® NE 30 D EUDRAGIT® NE 40 D			Aqueous dispersion 30% Aqueous dispersion 40%

EUDRAGIT®

Versatile Polymers for Oral Solid Dosage Formulations

EUDRAGIT® is registered trademark of Röhm GmbH & Co. KG, Darmstadt, Germany.
e-mail: pharma-polymers@degussa.com • Internet: www.pharma-polymers.com
• www.degussa-pharma.com



This information and all further technical advice is based on our present knowledge and experience. However, it implies no liability or other legal responsibility on our part, including with regard to existing third party Intellectual property rights, especially patent rights. In particular, no warranty, whether express or implied, or guarantee of product properties in the legal sense is intended or implied. We reserve the right to make any changes according to technological progress or further developments. The customer is not released from the obligation to conduct careful inspection and testing of incoming goods. Performance of the product described herein should be verified by testing, which should be carried out only by qualified experts in the sole responsibility of a customer. Reference to trade names used by other companies is neither a recommendation, nor does it imply that similar products could not be used.

Röhm GmbH & Co. KG is the owner of patent rights covering the use of EUDRAGIT® polymers in compositions, procedures and/or applications which may be subject to license agreements. Compositions, procedures and/or applications falling within the claims of patents related to EUDRACOL™ and EUDRAPULSE™ will always require separate license agreements.

® = registered trademark

EUDRAGIT® = reg. Trademark of
Röhm GmbH & Co. KG, Pharma Polymers,
Darmstadt, Germany

10/0405/03061 (en)

Further information is available from the following addresses:

Germany
Degussa AG
Pharma Polymers
Kirschenallee
64293 Darmstadt
Phone: +49-6151-18-4019
Fax: +49-6151-18-3520
email: pharma.polymers@degussa.com

USA
Degussa Corporation
Rohm America LLC
2 Turner Place
Piscataway, NJ 08855
Phone: +1-877-764-6872
Fax: +1-732-981-5484
email: eudtechsupport@degussa.com

India
Degussa India Pvt. Ltd.
Krishlon House 1 st. Floor
Sakivihar Road Sakinaka
Mumbai 400 072
Phone: +91 22 5691 6991
Fax: +91 22 5691 6996
email: dillip.swain@degussa.com

China
Degussa Chemicals
55 Chungdong Road
Xinzhuang Industry Park
Shanghai 201 108 P.R. China
Phone: +86 21 5133 2707
Fax: +86 21 5442 3487
email: yu.ding@degussa.com

Japan
Degussa Japan CO., Ltd
Shinjuku Monolith 12F
2-3-1, Nishi-Shinjuku
Shinjuku-ku
Tokyo 163-0938
Phone: +81 3-5323-8794
Fax: +81 3-5323-8789
email: hiroshi.mitsui@degussa.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0062675

Bogotá D.C., Junio 26 de 2013 - 08:14:32

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	196847652	25/06/2013	26.925.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	SOLICITUD MODIFICACIONES CAMBIO SOLICITANTE POR CESION	125.000.00	125.000.00
				\$125.000.00

SON: **CIENTO VEINTICINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-125889- -00020-0000

Fecha: 2013-07-08 16:25:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 37

0020: 14656- 841-065-9

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 26 de 2013 - 08:14:42