



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT - EN FASE NACIONAL

03-46045

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO

"SALES DE METAL CRISTALINAS DE SULFATO DE GLUCOSAMINA Y PROCEDIMIENTOS
PARA SU PREPARACION"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/2028, C07H 5/04

71. SOLICITANTE

NICHOLAS PIRAMAL INDIA LIMITED

DOMICILIO

100 Centre Point, Dr. Ambedkar Road, Parel, Mumbai - 400 012,
Maharashtra, INDIA

74. APODERADO

DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

22. BOGOTÁ, D. C.

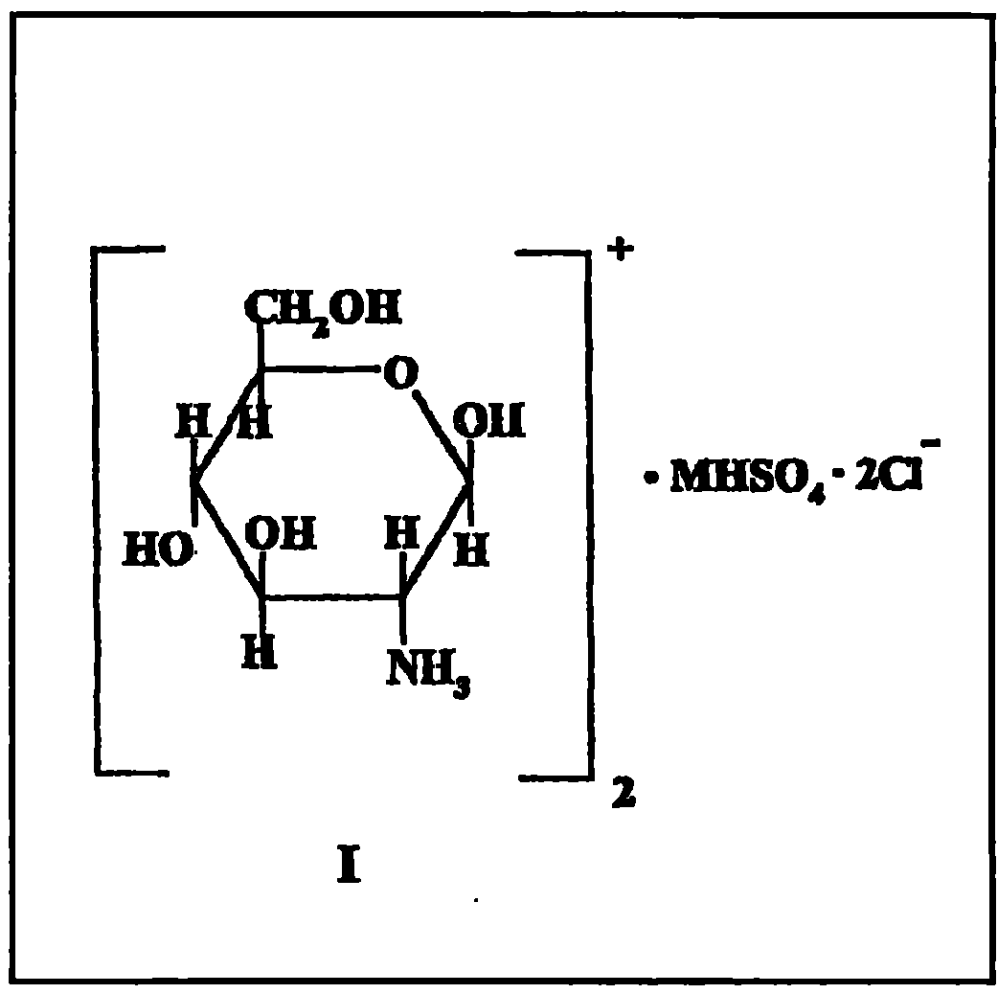
SS. QF

10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
FIRMA: Margarita Castellanos
C.C. No. 99.779.664 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
ASOCIACION : VARIADOS VARIADOS Folios: 68
Fecha emitida: 2003-05-20 12:00:00
Emisor : EL PL-PALENO A/S FINE DALL 411 PRECENIA
Dependencia: DUCY DIVISION DE NUEVAS UNIDADES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 35,725
FECHA : MAYO 22 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

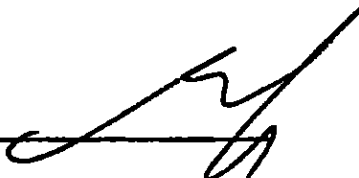
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
TERESA ESPINOSA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9918148	22/05/2003	6,969,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**Crystalline Glucosamine Sulphate Metal Salts And
Processes For Preparing The Same**

Field of the invention:

5 The present invention relates to novel crystalline glucosamine sulphate metal salts for use in the treatment of acute and chronic forms of rheumatic and arthritic diseases and of all the pathological conditions originating from metabolic disorders of the osteo-articular tissues. More particularly, the present invention relates to novel crystalline glucosamine sulphate metal salts having low metal content wherein the metal may be
10 either sodium or potassium. The present invention further relates to a solution-based and a solvent-free process for the preparation of the novel crystalline glucosamine sulphate metal salts having low metal content and to pharmaceutical compositions comprising the novel crystalline glucosamine sulphate metal salts having low metal content.
15

Background of the invention:

Both acute and chronic forms of rheumatic and arthritic diseases are associated with joint pain and inflammation and hence cause a lot of distress to patients suffering from such a disease. Osteoarthritis, a
20 degenerative joint disease, is the most common form of arthritis. This disease is mostly prevalent in older people. The standard therapy for the treatment of osteoarthritis mostly includes the use of aspirin, corticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's) e.g. ibuprofen, naproxen etc. and the most recent COX-2 inhibitors e.g.
25 rofecoxib, celecoxib. However, all these drugs are associated with one or more side effects which may also be long term in some cases. An ideal treatment of osteoarthritis must effectively control pain as well as slow down or reverse the degeneration of joints and also cause fewer side effects. In the early 1970's it was discovered that a naturally occurring
30 substance namely glucosamine can slow down the progression of

osteoarthritis and also alleviate the pain associated with this disease [Kurtz J. F. et. al.: *Z. Allgemeinmed* 46(21): 1090-1095 (1970); Vinel P. et. al.: *Therapeutique*, 47(10): 839-843 (1971)].

Glucosamine (an amino saccharide) helps in strengthening the joint structure thereby improving mobility. So far four main sources of glucosamine are reported namely glucosamine hydrochloride, glucosamine hydroiodide, glucosamine sulphate and N-acetyl glucosamine. Of these, glucosamine sulphate is the most preferred form of glucosamine and is widely used in the treatment of osteoarthritis and other acute and chronic forms of rheumatic and arthritic diseases. The benefits of using glucosamine sulphate in the treatment of osteoarthritis and other arthritic diseases as well as the safety and efficacy of this drug are well proven [*Dormant A. et. al. : Clin. Ther.* 3(4): 260-272 (1980); *Vaz. A.L.: Curr. Med. Res. Opin.*; 8(3): 142-149 (1982); *Tapadinhas M. J. : Pharmaceutica* 3: 157-168(1982); *Reichelt A. et. al.: Arzneim Forschung* 44: 75-80 (1994)].

Although highly effective, glucosamine sulphate is unstable in its free form due to its highly hygroscopic nature and also the amino group gets oxidised readily. Hence, oral formulations such as capsules, tablets of this drug contain anti-oxidants. However, this does not solve the problem of its hygroscopic nature. To overcome this problem glucosamine sulphate is usually combined with metal salts preferably sodium or potassium salts. Mixed salts of glucosamine hydrochloride with alkali metals or alkaline earth metal sulphates such as sodium or potassium sulphates are well known in the literature. Usually glucosamine sulphate metal salts are prepared starting from either glucosamine hydrochloride or the glucosamine free base.

Preparation of glucosamine sulphate is described in GB Patent No. 1056331, U.S. Patent No. 3683076 and Swiss Patent No. 525861.

GSL01-final

Preparation of mixed salt of glucosamine sulphate and sodium chloride is described in U.S. Patent No. 4642340 wherein previously prepared glucosamine sulphate is treated with sodium chloride solution followed by addition of liquid precipitant to precipitate the mixed salt. This process
5 involves direct use of glucosamine sulphate which has to be strictly maintained in an environment with a relative humidity not greater than 30 % and a temperature not more than 15°C, thus one has to take proper precautions in this case.

EP 214642 describes a process for the preparation of mixed salt of
10 glucosamine sulphate and potassium chloride starting from glucosamine free base wherein solution of the glucosamine free base in water is treated with concentrated sulphuric acid and to the resulting solution potassium chloride is added. The metal salt is precipitated out from the solution by adding liquid precipitant. This is a lengthy process since it first involves
15 liberation of free glucosamine base from glucosamine hydrochloride followed by the subsequent reaction steps. Also this process results in low yield.

U.S. Patent No. 5847107 teaches a process for preparing crystalline form of mixed glucosamine sulphate salts wherein glucosamine hydrochloride
20 is treated with a metal sulphate e.g. sodium sulphate in an aqueous solvent and the stable crystalline form of glucosamine sulphate is precipitated from the solution by adding a liquid precipitant.

U.S. Patent Nos. 5843923 and 5902801 follow the same method for the preparation of glucosamine sulphate metal salts, however, in these cases
25 the process avoids addition of liquid precipitating agent but involves freeze drying of the solution resulted from the reaction of glucosamine hydrochloride and metal sulphate.

Although, the mixed glucosamine sulphate metal salts, the products described in U. S. Patent Nos. 5847107 and 5902801, are suitable for treatment of rheumatic and arthritic diseases, they have proportionately high metal content e.g. sodium or potassium. Rheumatic and arthritic diseases are mostly prevalent in older people who are also at higher risk of other diseases such as hypertension and cardiovascular diseases. Hyperkalemia (high potassium level) is also a serious electrolyte disorder which appears to develop more commonly in the aged patients. In such cases the patients are advised a restricted sodium or potassium intake depending on the case history. Also people suffering from renal dysfunction require low sodium intake. Therefore, administration of glucosamine sulphate mixed salts having proportionately high sodium or potassium content may not be advisable to those rheumatic or arthritic patients who are also having history of hypertension, cardiovascular diseases, renal dysfunction, hyperkalemia and other diseases which require restricted sodium or potassium intake. Taking into account the proven safety and efficacy of glucosamine sulphate over other conventional drugs for arthritic diseases, there is a need to develop a specific form of glucosamine sulphate which can also be safely administered to sodium or potassium sensitive patients.

The present inventors have now found novel crystalline glucosamine sulphate metal salts having low metal content, wherein the metal may be either sodium or potassium. The use of the crystalline glucosamine sulphate sodium or potassium salt of the present invention, is not only an efficacious treatment for all arthritic patients but also a safer remedy for those patients who are also having history of diseases which require restricted sodium or potassium intake.

Objects of the invention:

The primary object of the invention aims at providing novel crystalline glucosamine sulphate metal salts having low metal content, useful in the treatment of acute and chronic forms of rheumatic and arthritic diseases and of all the pathological conditions originating from metabolic disorders of the osteo-articular tissues.

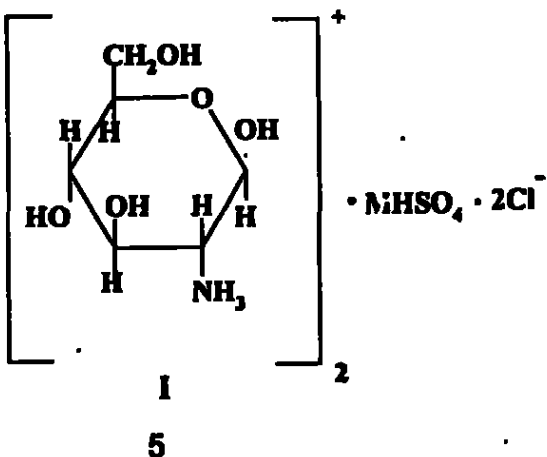
Another object of the present invention is to provide novel crystalline glucosamine sulphate metal salts having low metal content, wherein the metal may be either sodium or potassium, as efficacious and safer remedy to sodium or potassium sensitive arthritic patients.

Yet another object of the invention is to provide a solution-based process and a solvent-free process for the preparation of the crystalline glucosamine sulphate metal salts having low metal content .

A further object of the invention is to provide a pharmaceutical composition containing the novel crystalline glucosamine sulphate metal salts having low metal content.

Summary Of The Invention:

Thus in accordance with the present invention there is provided novel crystalline glucosamine sulphate metal salts having low metal content, which are represented by the following formula I:



wherein M represents Na or K (hereinafter referred to as compound I).

In compound I (M=Na), the amount of sodium content is only 4.22 % as against 8 % of sodium that is present in the mixed glucosamine sulphate sodium salt, the product described in the prior art (U. S. Patent Nos. 5 847 107 and 5 902 801). Also the potassium content in compound I (M=K) is only 7.16 % as against 12.9 % of potassium that is present in the product described in U. S. Patent Nos. 5 847 107 and 5 902 801.

Thus, the compounds of formula I of the present invention are significantly advantageous over those reported in the prior art with respect to their usefulness specifically in the treatment of arthritic patients who are sodium and potassium sensitive.

According to a further aspect of the present invention there is provided a solution- based process for the preparation of compounds of formula I, which comprises the steps of:

- i. reacting glucosamine hydrochloride and a metal hydrogen sulphate selected from sodium hydrogen sulphate and potassium hydrogen sulphate in stoichiometric ratio in a solvent;
- ii. precipitating the resulting glucosamine sulphate metal salt in the presence of a water miscible organic solvent;
- iii. filtering the reaction mass to obtain the compound of formula I.

In the above process the solvent used in the reaction step (i) can be water. Also, the said steps of precipitating the resulting glucosamine sulphate metal salt can comprise either adding the resulting solution of step (i) to a water-miscible organic solvent or the water-miscible organic solvent to the resulting solution of step (i), followed by stirring the resulting solution obtained for a predetermined period of time. This well stirred reaction mass is then filtered to obtain the desired compound of formula I.

According to another aspect of this invention, prior to the step of filtering the reaction mass in step (iii) the reaction mass is allowed to cool for a predetermined period of time and then filtered to obtain the desired compound of formula I.

- 5 The term stoichiometric ratio in the solution-based process refers to 2:1 ratio of glucosamine hydrochloride to the metal hydrogen sulphate.

The water-miscible organic solvent may be selected from ethanol, propanol, isopropanol, acetone, acetonitrile, tetrahydrofuran, dioxane, dimethylformamide and the like. The most preferred solvent is
10 isopropanol.

The water-miscible organic solvent is taken in a proportion of four to ten parts by volume with respect to solution of step (i). Preferably solution of step (i) is added to six times its volume of the water-miscible solvent.

- 15 The time period required for the addition might vary from five minutes to four hours, preferably one hour.

The addition of the resulting solution of step (i) to the water-miscible organic solvent or the addition of the water-miscible organic solvent to the resulting solution of step (i) is carried out room temperature ranging from
20 17°C to 35°C preferably 20 to 25°C.

The resultant mixture containing the precipitate is stirred for a period of about 2 to 6 hours preferably 4 hours at room temperature ranging from 17°C to 35°C preferably 20 to 25°C. This well stirred reaction mass is then filtered under vacuum. The product is washed to obtain glucosamine
25 sulphate salt as white solid and is further dried at 25°C under vacuum.

According to another aspect of this invention, this well stirred mass may be cooled to 0-20°C, preferably 0-10°C, more preferably 0-5°C, and

maintained at this temperature for about 1-24 hours preferably 1-20 hours more preferably 1-16 hours. The reaction mass is then filtered under vacuum. The product is washed to obtain glucosamine sulphate salt as white solid and is further dried at 25°C under vacuum.

- 5 According to another aspect of the invention, there is provided a solvent-free process for the preparation of compounds of formula I, which comprises pulverizing a mixture of glucosamine hydrochloride and a metal hydrogen sulphate in a stoichiometric ratio at ambient temperature over a predetermined period of time.
- 10 The term stoichiometric ratio in the solvent-free process refers to 2:1 ratio of glucosamine hydrochloride to a metal hydrogen sulphate.

The term ambient temperature in the solvent-free process refers to room temperature ranging from 17°C to 35°C, preferably 20 to 25°C.

- 15 The pulverization of the mixture is carried out by using an appropriate device such as a ball mill, a multi mill, a hammer mill and the like; or a mortar and pestle. Preferably mortar and pestle is used for the pulverization.

The pulverization is carried out over a period ranging from 0.2 hours to 2 hours, preferably 0.5 hours to 1 hour.

- 20 Compounds I according to present invention are stable at ambient temperature and humidity. The yield of the product is between 75% to 85%, when the solution-based process is employed. The yield of the product is between 97 % to 99.5 %, when the solvent-free process is employed.
- 25 The compounds of formula I of the present invention are suitable for use in the treatment of both acute and chronic forms of rheumatic and

arthritic diseases, in particular osteoarthritis and generally, of all pathological conditions originating from metabolic disorders of the osteo-articular tissues.

5 The compounds of the present invention may be administered preferably in the form of oral formulations such as tablets or capsules or in injectable form. Other forms of formulations containing the compounds of the present invention are also included within the scope of this invention.

10 Thus, in a further aspect of the present invention there is provided a pharmaceutical composition comprising compound I of the present invention. The pharmaceutical composition according to the present invention may be prepared by standard techniques by mixing the compound I with one or more pharmacologically acceptable excipients and/or auxiliaries such as fillers, emulsifiers, lubricants, masking flavour colorants or buffer substances, and converting the mixture into a suitable
15 pharmaceutical form such as tablets, coated tablets, capsules or a suspension or solution suitable for parenteral administration.

The scope and objects of the present invention may further be illustrated by the following examples, which may not be considered to be limiting the invention in any manner.

20 **Example 1:**

Preparation of glucosamine sulphate sodium salt (low sodium content)

Glucosamine hydrochloride (6.45 g, 0.03mol) and sodium hydrogen sulphate (1.8 g, 0.015mol) were taken in a flask and dissolved in water
25 (25 ml). The resulting solution was added dropwise to vigorously stirred isopropanol(150 ml) at room temperature over a period of one hour. The contents in the flask were further stirred for 4 hrs and then kept at 0°C-5°C for 16 hrs. The precipitate was filtered under vacuum (150 mm Hg). The product was washed twice (each time with 25 ml of isopropanol).

GSL01-final

Glucosamine sulphate salt was obtained as white solid and was further dried at 25°C under vacuum (2mm Hg).

- | | | |
|---|-------------------|---------------------|
| | Yield | : 6.6 g |
| | Melting Point | : > 300°C |
| 5 | $[\alpha]_D^{25}$ | : +59° (c 2, water) |
| | Sodium content | : 4.22 % |

Example 2 :

Preparation of glucosamine sulphate potassium salt (low potassium content)

- 10 Glucosamine hydrochloride (6.45 g, 0.03mol) and potassium hydrogen sulphate (2.040 g, 0.015 mol) were taken in a flask and dissolved in water (25 ml). The resulting solution was added dropwise to vigorously stirred isopropanol (150 ml) at room temperature over a period of one hour. The contents in the flask were further stirred for 4 hrs and then kept at 0°C-
- 15 5°C for 16 hrs. The precipitate was filtered under vacuum (150 mm Hg). The product was washed twice (each time with 25 ml of isopropanol). Glucosamine sulphate salt was obtained as white solid and was further dried at 25°C under vacuum (2mm Hg).

- | | | |
|----|--------------------|-----------------------|
| | Yield | : 6.94 g |
| 20 | Melting Point | : > 300°C |
| | $[\alpha]_D^{25}$ | : +58.5° (c 2, water) |
| | Potassium content: | 7.16 % |

25 **Example 3 :**

Preparation of glucosamine sulphate sodium salt (low sodium content)

Glucosamine hydrochloride (6.45 g, 0.03mol) and sodium hydrogen sulphate (1.8 g, 0.015mol) were taken in a flask and dissolved in water (25 ml). The resulting solution was vigorously stirred and to this isopropanol (150 ml) was added dropwise at 25°C (room temperature) over a period of one hour. The contents in the flask were further stirred for 4 hrs and then kept at 0°C-5°C for 16 hrs. The precipitate was filtered under vacuum (150 mm Hg). The product was washed twice (each time with 25 ml of isopropanol). Glucosamine sulphate salt was obtained as white solid and was further dried at 25°C under vacuum (2mm Hg).

10 Yield : 6.34 g
 Melting Point : > 300°C
 $[\alpha]_D^{25}$: +60° (c 2, water)

Example 4 :

15 Preparation of glucosamine sulphate sodium salt (low sodium content)

Glucosamine hydrochloride (6.45 g, 0.03mol) and sodium hydrogen sulphate (1.8 g, 0.015mol) were taken in a flask and dissolved in water (25 ml). The resulting solution was added dropwise to vigorously stirred isopropanol (150 ml) at room temperature over a period of one hour. The contents in the flask were further stirred for 4 hrs and the precipitate was filtered under vacuum (150 mm Hg). The product was washed twice (each time with 25 ml of isopropanol). Glucosamine sulphate salt was obtained as white solid and was further dried at 25°C under vacuum (2mm Hg).

20 Yield : 6.35 g
 Melting Point : > 300°C
 $[\alpha]_D^{25}$: +60.6° (c 2, water)

Example 5 :

GSLS01-final

Preparation of glucosamine sulphate sodium salt (low sodium content)

Glucosamine hydrochloride (6.45 g, 0.03mol) and sodium hydrogen sulphate (1.8 g, 0.015mol) were taken in a flask and dissolved in water (25 ml). The resulting solution was added dropwise to vigorously stirred isopropanol(150 ml) at room temperature over a period of one hour. The contents in the flask were further stirred for 4 hrs and then kept at 0°C-5°C for 2 hrs. The precipitate was filtered under vacuum (150 mm Hg). The product was washed twice (each time with 25 ml of isopropanol). Glucosamine sulphate salt was obtained as white solid and was further dried at 25°C under vacuum (2mm Hg).

Yield : 6.86 g

Melting Point : > 300°C

$[\alpha]_D^{25}$: +60.4° (c 2, water)

15 Example 6 :**Preparation of glucosamine sulphate sodium salt (low sodium content)**

Glucosamine hydrochloride (6.45 g, 0.03mol) and sodium hydrogen sulphate (1.8 g, 0.015mol) were taken in a flask and dissolved in water (25 ml). The resulting solution was added dropwise to vigorously stirred isopropanol (150 ml) at room temperature over a period of one hour. The contents in the flask were further stirred for 4 hrs and then kept at 0°C-5°C for 4 hrs. The precipitate was filtered under vacuum (150 mm Hg). The product was washed twice (each time with 25 ml of isopropanol). Glucosamine sulphate salt was obtained as white solid and was further dried at 25°C under vacuum (2mm Hg).

Yield : 6.9 g

Melting Point : > 300°C

$[\alpha]_D^{25}$: +59.5° (c 2, water)

Example 7**Preparation of glucosamine sulphate sodium salt (low sodium content)**

Glucosamine hydrochloride (6.45 g, 0.03mol) and sodium hydrogen sulphate (1.8 g, 0.015mol) were taken in a flask and dissolved in water (25 ml). The resulting solution was added to vigorously stirred isopropanol(150 ml) at room temperature over a period of five minutes. The contents in the flask were further stirred for 4 hrs and then kept at 0°C-5°C for 16 hrs. The precipitate was filtered under vacuum (150 mm Hg). The product was washed twice (each time with 25 ml of isopropanol). Glucosamine sulphate salt was obtained as white solid and was further dried at 25°C under vacuum (2mm Hg).

Yield : 6.68 g
 Melting Point : > 300°C
 $[\alpha]_D^{25}$: +60.0° (c 2, water)

Example 8 :

Glucosamine hydrochloride (12.9 g, 0.06mol) was added to sodium hydrogen sulphate (3.6 g, 0.03mol) and the mixture was pulverised by using a mortar and pestle to obtain the Glucosamine sulphate salt.

Yield : 16.1 g
 Melting Point : > 300°C
 $[\alpha]_D^{25}$: +51° (c 2, water)

Estimation of metal content in the mixed glucosamine sulphate metal salt :

The sodium content in the mixed glucosamine sulphate sodium salt or the potassium content in the mixed glucosamine sulphate potassium salt

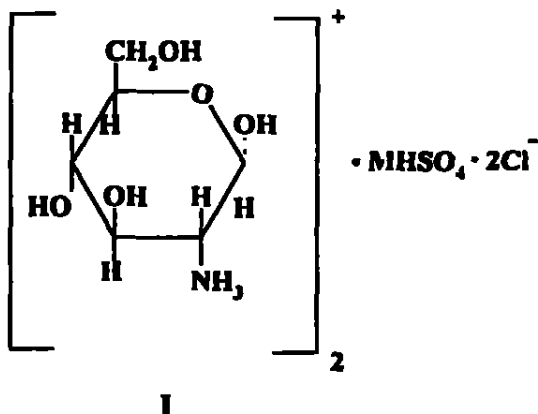
GSL501-final

respectively is estimated using Inductively Coupled Plasma Method. The sodium content was measured at 589.592 nm and the potassium content was measured at 766.491 nm.

- 5 Instrument : Inductively Coupled Plasma Spectrometer**
Model : Spectroflame Modula Type FSM A 81A

We Claim:

1. Novel crystalline glucosamine sulphate metal salts having low metal content, which are represented by the following formula I:



2. A compound of formula I as claimed in claim 1 wherein M is Na (sodium).
- 15 3. A compound of formula I as claimed in claim 1 wherein M is K (potassium).
4. A method for the preparation of compound of formula I as claimed in anyone of claims 1-3, comprising the steps of :
- 20 i. reacting glucosamine hydrochloride and a metal hydrogen sulphate selected from sodium hydrogen sulphate and potassium hydrogen sulphate in stoichiometric ratio in a solvent;
- ii. precipitating the resulting glucosamine sulphate metal salt in the presence of a water miscible organic solvent ;
- 25 iii. filtering the reaction mass to obtain the compound of formula I.

5. A method as claimed in Claim 4 wherein said step of precipitating the resulting glucosamine sulphate metal salt comprises either adding the resulting solution of step (i) to a water-miscible organic solvent or the water-miscible organic solvent to the resulting solution of step (i),
5 followed by stirring the resulting solution obtained for a predetermined period of time.
6. A method as claimed in claim 4 wherein said step of filtering the reaction mass is carried out immediately after step (ii) to obtain the
10 compound of formula I.
7. A method as claimed in claim 4 wherein said step of filtering the reaction mass comprises cooling the reaction mass, maintaining it for a predetermined period of time and then filtering to obtain the
15 compound of formula I.
8. A method for the preparation of a compound of formula I as claimed in anyone of claims 1 to 7 wherein in the compound obtained M is Na (sodium).
20
9. A method for the preparation of a compound of formula I as claimed in anyone of claims 1 to 7 wherein in the compound obtained M is K (potassium).
- 25 10. A method as claimed in anyone of claims 4 to 9 wherein the said water-miscible organic solvent may be selected from ethanol, propanol, isopropanol, acetone, acetonitrile, tetrahydrofuran, dioxane, dimethylformamide and the like; preferably isopropanol.

GSLS01-final

11. A method as claimed in anyone of claims 4 to 10 wherein the ratio of the resulting solution of step (i) to the water-miscible organic solvent ranges from 1:4 to 1:10; preferably 1:6.
- 5 12. A method as claimed in anyone of claims 5 to 11 wherein the addition of the resulting solution of step (i) to the water-miscible organic solvent or the addition of the water-miscible organic solvent to the resulting solution of step (i) is carried out at temperature ranging from 17°C to 35°C; preferably 20 to 25°C.
- 10 13. A method as claimed in claim 12 wherein the addition is carried out over a period of five minutes to four hours; preferably one hour.
- 15 14. A method as claimed in anyone of claims 5 to 13 wherein the resulting mixture is stirred for period of 2 to 6 hours; preferably 4 hours.
- 20 15. A method as claimed in claim 14 wherein the resulting mixture is stirred at a temperature ranging from 17°C to 35°C; preferably 20 to 25°C.
- 25 16. A method as claimed in anyone of claims 7 to 15 wherein the mixture is cooled to 0-20°C; preferably 0-10°C; more preferably 0-5°C.
- 30 17. A method as claimed in claim 16 wherein the mixture is maintained at the said temperature for a period of 1-24 hours; preferably 1-20 hours; more preferably 1-16 hours.
18. A method as claimed in anyone of claims 4 to 17 wherein the solvent used is water.

19. A process for the preparation of compound of formula I claimed in claims 1-3 which comprises pulverising a mixture of glucosamine hydrochloride and a metal hydrogen sulphate in a stoichiometric ratio at an ambient temperature over a predetermined period of time.
20. A method as claimed in claim 19 wherein the pulverization is carried out over a period ranging from 0.2 hours to 2.0 hours, preferably 0.5 hour to 1.0 hour.
21. A method as claimed in any one of claims 19 to 20 wherein the said process of pulverization is carried out by using an appropriate device such as a ball mill, a multi mill, a hammer mill; or a mortar and pestle, preferably a mortar and pestle.
22. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of compound of formula I as claimed in any one of claims 1 to 3.
23. A compound as claimed in any one of claims 1 to 3 for use in the treatment of both acute and chronic forms of rheumatic and arthritic diseases and of all the pathological conditions originating from metabolic disorders of the osteo-articular tissues.
24. Methods for the preparation of a compound of formula I substantially as hereindescribed and illustrated with reference to the accompanying examples.

ABSTRACT

The present invention relates to novel crystalline glucosamine sulphate metal salts for use in the treatment of acute and chronic forms of rheumatic and arthritic diseases and of all the pathological conditions originating from metabolic disorders of the osteo-articular tissues. More particularly, the present invention relates to novel crystalline glucosamine sulphate metal salts having low metal content wherein the metal may be either sodium or potassium. The present invention further relates to a solution-based and a solvent-free process for the preparation of the novel crystalline glucosamine sulphate metal salts having low metal content and to pharmaceutical compositions comprising the novel the novel crystalline glucosamine sulphate metal salts having low metal content.

SALES DE METAL CRISTALINAS DE SULFATO DE GLUCOSAMINA Y PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a nuevas sales cristalinas de metal de sulfato de glucosamina para uso en el tratamiento de formas agudas y crónicas de enfermedades reumáticas y artríticas y de todas las patologías que se originan en trastornos metabólicos de los tejidos osteo-articulares. Más particularmente, la presente invención se refiere a nuevas sales cristalinas de metal de sulfato de glucosamina con reducido contenido de metal, donde el metal puede ser ya sea
10 sodio o potasio. La presente invención se refiere también a un procedimiento basado en solución y libre de solvente, para la preparación de las nuevas sales metálicas cristalinas de sulfato de glucosamina que poseen bajo contenido de metal y a composiciones farmacéuticas que comprenden las nuevas sales
15 metálicas cristalinas de sulfato de glucosamina con bajo contenido de metal.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 Tanto las formas agudas como crónicas de enfermedades reumáticas y artríticas se asocian con dolor e inflamación de las articulaciones y,
20 por lo tanto, provocan mucho sufrimiento a los pacientes que padecen dicha enfermedad. La osteoartritis, una enfermedad degenerativa de las articulaciones, es la forma más común de artritis. Esta enfermedad es principalmente frecuente en personas mayores. La terapia estándar para el tratamiento de osteoartritis incluye principalmente el uso de aspirina, corticoesteroides, fármacos anti-
25 inflamatorias no esteroideos (AINES), por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, etc. y los más nuevos inhibidores de la COX-2, por ejemplo, rofecoxib, celecoxib. No obstante, todas estas fármacos se asocian con uno o más efectos colaterales que en algunos casos pueden ser también a largo plazo. Un tratamiento ideal de

osteoartritis debe controlar efectivamente el dolor como también disminuir o revertir la degeneración de articulaciones y además causar menos efectos colaterales. A principios de 1970 se descubrió que una sustancia natural, específicamente glucosamina, podía disminuir el avance de osteoartritis y, a su vez, aliviar el dolor asociado con esta enfermedad [Kurtz J. F. y otros: *Z. Allgemeinmed* 46(21): 1090-1095 (1970); Vinel P. y otros: *Therapeutique*, 47(10): 839-843 (1971)].

La glucosamina (un aminosacárido) ayuda a fortalecer la estructura articular mejorando así la movilidad. Hasta el momento, se reportan cuatro fuentes de glucosamina, a saber, clorhidrato de glucosamina, hidroyoduro de glucosamina, sulfato de glucosamina y N-acetil glucosamina. De éstos, el sulfato de glucosamina es la forma más preferida de glucosamina y es ampliamente utilizada en el tratamiento de osteoartritis y otras formas agudas y crónicas de enfermedades reumáticas y artríticas. Los beneficios de utilizar sulfato de glucosamina en el tratamiento de osteoartritis y otras enfermedades artríticas, como también la seguridad y eficacia de este fármaco están comprobados [Dormant A. y otros: *Clin. Ther.* 3(4): 260-272 (1980); Vaz. A.L.: *Curr. Med. Res. Opin.*; 8(3): 142-149 (1982); Tapadinhas M. J.: *Pharmaceutica* 3: 157-168(1982); Reichelt A. y otros: *Arzneim Forschung* 44: 75-80 (1994)].

Si bien el sulfato de glucosamina es muy eficaz, es inestable en su forma libre debido a su naturaleza altamente higroscópica y además el grupo amino se oxida fácilmente. En consecuencia, las formulaciones orales como cápsulas, comprimidos de este fármaco contienen anti-oxidantes. No obstante, esto no resuelve el problema de su naturaleza higroscópica. Para superar este problema, el sulfato de glucosamina usualmente se combina con sales de metal, preferentemente sales de sodio o potasio. Las sales mixtas de clorhidrato de glucosamina con metales alcalinos o sulfatos de metales alcalinotérreos tales como sulfatos de sodio o potasio se conocen en la literatura. Usualmente, las sales de metal de sulfato de glucosamina se preparan comenzando a partir ya sea

de clorhidrato de glucosamina o de la base libre de glucosamina.

La preparación de sulfato de glucosamina se describe en las Patente británica No. 1056331, en la Patente estadounidense No. 3683076 y en la Patente suiza No. 525861.

5 La preparación de sal mixta de sulfato de glucosamina y cloruro de sodio se describe en la Patente estadounidense No. 4642340, donde el sulfato de glucosamina previamente preparado se trata con solución de cloruro de sodio con posterior adición de precipitante líquido para precipitar la sal mixta. Este procedimiento comprende el uso directo de sulfato de glucosamina, que debe
10 mantenerse estrictamente en un ambiente con una humedad relativa no superior a 30% y a una temperatura no superior a 15°C, de modo que en este caso se deben tomar las debidas precauciones.

La EP 214642 describe un procedimiento para la preparación de sal mixta de sulfato de glucosamina y cloruro de potasio partiendo de una base libre
15 de glucosamina, donde la solución de la base libre de glucosamina en agua se trata con ácido sulfúrico concentrado y a la solución resultante se le agrega cloruro de potasio. La sal de metal se precipita fuera de la solución, agregando precipitante líquido. Este es un procedimiento largo, ya que primero comprende la liberación de la base libre de glucosamina del clorhidrato de glucosamina seguida
20 de las etapas de reacción posteriores. A su vez, este procedimiento resulta en bajo rendimiento.

La Patente estadounidense No. 5847107 muestra un procedimiento para preparar una forma cristalina de sales de sulfato de glucosamina mixtas, donde el clorhidrato de glucosamina se trata con un sulfato de metal, por ejemplo,
25 sulfato de sodio en un solvente acuoso y la forma cristalina estable de sulfato de glucosamina se precipita de la solución, agregando un precipitante líquido.

Las Patentes estadounidenses Nos. 5843923 y 5902801 siguen el mismo método para la preparación de sales de metal de sulfato de glucosamina, no obstante, en estos casos el procedimiento evita la adición de agente

precipitante líquido pero comprende la liofilización de la solución resultante de la reacción de clorhidrato de glucosamina y sulfato de metal.

Si bien las sales de metal de sulfato de glucosamina mixtas, los productos descritos en las Patentes estadounidenses No. 5847107 y 5902801, son adecuadas para el tratamiento de enfermedades reumáticas y artríticas, poseen un contenido de metal proporcionalmente alto, por ejemplo, sodio o potasio. Las enfermedades reumáticas y artríticas son principalmente frecuentes en personas mayores que también tienen más riesgo de contraer otras enfermedades tales como hipertensión y enfermedades cardiovasculares. La hipercaliemia (alto nivel de potasio) es también un trastorno electrolito severo que parece presentarse más comúnmente en pacientes ancianos. En tal caso, se les recomienda a los pacientes un consumo restringido de sodio o potasio, dependiendo de la historia clínica. A su vez, las personas que sufren de disfunción renal requieren un bajo consumo de sodio. Por consiguiente, la administración de sales mixtas de sulfato de glucosamina que tienen un contenido de sodio o potasio proporcionalmente alto puede no ser aconsejable para aquellos pacientes reumáticos o artríticos que también tienen antecedentes de hipertensión, enfermedades cardiovasculares, disfunción renal, hipercaliemia y otras afecciones que requieren un consumo restringido de sodio o potasio. Teniendo en cuenta la comprobada seguridad y eficacia del sulfato de glucosamina en relación a otros fármacos convencionales para enfermedades artríticas, existe la necesidad de desarrollar una forma específica de sulfato de glucosamina que pueda ser también administrada de modo seguro a pacientes sensibles a sodio o potasio.

Los presentes inventores han descubierto ahora nuevas sales metálicas cristalinas de sulfato de glucosamina, que tienen bajo contenido de metal, donde el metal puede ser ya sea sodio o potasio. El uso de la sal de potasio o sodio de sulfato de glucosamina cristalina de la presente invención no sólo es un tratamiento eficaz para todos los pacientes artríticos, sino que también es un remedio más seguro para aquellos pacientes que además tienen

antecedentes de enfermedades que requieren un consumo restringido de sodio o potasio.

OBJETIVOS DE LA INVENCION

5 El principal objeto de la invención tiene como fin proveer nuevas sales metálicas cristalinas de sulfato de glucosamina con bajo contenido de metal, útiles en el tratamiento de formas agudas y crónicas de enfermedades reumáticas y artríticas y de todas las patologías que se originen en trastornos metabólicos de los tejidos osteo-articulares.

10 Otro objeto de la presente invención es proveer nuevas sales metálicas cristalinas de sulfato de glucosamina con bajo contenido de metal, donde el metal pueda ser ya sea sodio o potasio, como un remedio eficaz y más seguro para pacientes artríticos sensibles a sodio o potasio.

15 Otro objeto de la invención es proveer un procedimiento basado en solución y un procedimiento libre de solvente para la preparación de las sales de metal de sulfato de glucosamina cristalinas con bajo contenido de metal.

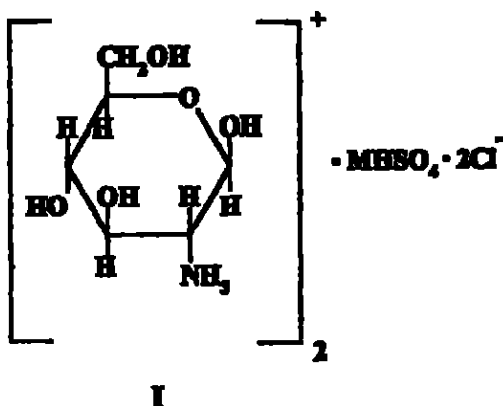
Otro objeto de la invención es proveer una composición farmacéutica que contenga las nuevas sales metálicas cristalinas de sulfato de glucosamina con bajo contenido de metal.

20

SUMARIO DE LA INVENCION

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención se proveen nuevas sales metálicas cristalinas de sulfato de glucosamina con bajo contenido de metal, representadas por la siguiente fórmula I:

25



donde M representa Na o K (en adelante denominada compuesto I).

En el compuesto I (M=Na), la cantidad de contenido de sodio es solamente 4.22% contra 8% de sodio presente en la sal de sodio de sulfato de glucosamina mixta, el producto descrito en la técnica anterior (Patentes estadounidenses Nos. 5847107 y 5902801). A su vez, el contenido de potasio en el compuesto I (M=K) es solamente 7.16% contra 12.9% de potasio presente en el producto descrito en las Patentes estadounidenses Nos. 5847107 y 5902801.

Por consiguiente, los compuestos de fórmula I de la presente invención son significativamente ventajosos sobre aquellos reportados en la técnica anterior con respecto a su utilidad específicamente en el tratamiento de pacientes artríticos sensibles a sodio y potasio.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se provee un procedimiento a base de solución para la preparación de compuestos de fórmula I, que comprende las etapas de:

- i. hacer reaccionar clorhidrato de glucosamina y un sulfato ácido de metal seleccionado a partir de sulfato ácido de sodio y sulfato ácido de potasio en relación estequiométrica en un solvente;
- ii. precipitar la sal de metal de sulfato de glucosamina resultante en presencia de un solvente orgánico miscible en agua;
- iii. filtrar la masa de reacción para obtener el compuesto de fórmula I.

En el procedimiento anteriormente mencionado, el solvente utilizado

en la etapa de reacción (i) puede ser agua. Además, las mencionadas etapas de precipitar la sal de metal de sulfato de glucosamina resultante pueden comprender ya sea el agregado de la solución resultante de la etapa (i) a un solvente orgánico miscible en agua o del solvente orgánico miscible en agua a la solución resultante de la etapa (i), con posterior agitación de la solución resultante obtenida durante un período predeterminado. Esta masa de reacción bien agitada luego se filtra para obtener el compuesto deseado de fórmula I.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, antes de la etapa de filtrado de la masa de reacción en la etapa (iii), se permite que la masa de reacción se enfríe durante un período predeterminado y luego se filtre para obtener el compuesto deseado de fórmula I.

El término relación estequiométrica en el procedimiento basado en solución se refiere a una relación 2:1 de clorhidrato de glucosamina a sulfato ácido de metal.

El solvente orgánico miscible en agua se puede seleccionar entre etanol, propanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida y similares. El solvente que más se prefiere es isopropanol.

El solvente orgánico miscible en agua se toma en una proporción de cuatro a diez partes en volumen con respecto a la solución de la etapa (i). Preferentemente, la solución de la etapa (i) se agrega seis veces su volumen del solvente miscible en agua.

El período requerido para la adición podría variar entre cinco minutos y cuatro horas, preferentemente una hora.

La adición de la solución resultante de la etapa (i) al solvente orgánico miscible en agua o la adición del solvente orgánico miscible en agua a la solución resultante de la etapa (i) se lleva a cabo a temperatura ambiente, en el intervalo entre 17°C y 35°C, preferentemente entre 20 y 25°C.

La mezcla resultante que contiene el precipitado se agita durante un período de aproximadamente 2 a 6 horas, preferentemente 4 horas a temperatura

ambiente entre 17°C y 35°C, preferentemente entre 20 y 25°C. Esta masa de reacción bien agitada luego se filtra al vacío. El producto se lava para obtener sal de sulfato de glucosamina como un sólido blanco y luego se seca a 25°C al vacío.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, esta masa bien agitada se puede enfriar hasta 0-20°C, preferentemente 0-10°C, más preferentemente 0-5°C y mantenerse a esta temperatura durante aproximadamente 1-24 horas, preferentemente 1-20 horas, más preferentemente 1-16 horas. La masa de reacción luego se filtra al vacío. El producto se lava para obtener sal de sulfato de glucosamina como un sólido blanco y luego se seca a 25°C al vacío.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un procedimiento libre de solvente para la preparación de compuestos de fórmula I, que comprende pulverizar una mezcla de clorhidrato de glucosamina y un sulfato ácido de metal en una relación estequiométrica a temperatura ambiente durante un período predeterminado.

El término relación estequiométrica, en el procedimiento libre de solvente, se refiere a una relación 2:1 de clorhidrato de glucosamina a sulfato ácido de metal.

El término temperatura ambiente en el procedimiento libre de solvente se refiere a temperatura ambiente en el intervalo entre 17°C y 35°C, preferentemente entre 20 y 25°C.

La pulverización de la mezcla se lleva a cabo utilizando un dispositivo apropiado como un molino de bolas, un molino múltiple, un molino triturador y similares; o un mortero y triturador. Preferentemente, se utiliza un mortero y triturador para la pulverización.

La pulverización se realiza durante un período en el intervalo entre 0.2 hora y 2 horas, preferentemente entre 0.5 hora a 1 hora.

Los compuestos I de acuerdo con la presente invención son estables a humedad y temperatura ambiente. El rendimiento del producto es entre 75% y

85% cuando se emplea el procedimiento basado en solución. El rendimiento del producto es entre 97% y 99.5% cuando se emplea el procedimiento libre de solvente.

5 Los compuestos de fórmula I de la presente invención son adecuados para uso en el tratamiento tanto de formas agudas como crónicas de enfermedades reumáticas y artríticas, en particular osteoartritis y, en general, de todas las patologías que se originan en trastornos metabólicos de los tejidos osteo-articulares.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar preferentemente en la forma de formulaciones orales tales como comprimidos o cápsulas o en forma inyectable. Dentro del alcance de la presente invención se incluyen también otras formas de formulaciones que contengan los compuestos de la misma.

15 Por lo tanto, en otro aspecto de la presente invención se provee una composición farmacéutica que comprende el compuesto I de la presente invención. La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede preparar mediante técnicas estándar, mezclando el compuesto I con uno o más excipientes farmacológicamente aceptables y/o auxiliares tales como cargas, emulsionantes, lubricantes, colorantes encubridores de sabor o sustancias
20 tamponadoras y convertir la mezcla en una forma farmacéutica adecuada como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas o una suspensión o solución adecuada para administración parenteral.

25 El alcance y los objetivos de la presente invención pueden ilustrarse más detalladamente mediante los siguientes ejemplos, que no pueden considerarse limitantes en modo alguno para la invención.

Ejemplo 1:

Preparación de sal de sodio de sulfato de glucosamina (bajo contenido de sodio)

Se tomaron clorhidrato de glucosamina (6.45 g, 0.03 mol) y sulfato

ácido de sodio (1.8 g, 0.015 mol) en un matraz y se disolvieron en agua (25 ml). La solución resultante se agregó gota a gota a isopropanol (150 ml) vigorosamente agitado a temperatura ambiente durante un período de una hora. El contenido del matraz se agitó durante 4 horas y luego se mantuvo a 0°C-5°C durante 16 horas. El precipitado se filtró al vacío (150 mm Hg). El producto se lavó dos veces (cada vez con 25 ml de isopropanol). Se obtuvo sal de sulfato de glucosamina como un sólido blanco y luego se secó a 25°C al vacío (2 mm Hg).

10

Rendimiento	: 6.6 g
Temperatura de fusión	: > 300°C
α_D^{20}	: + 59° (c2, agua)
Contenido de sodio	: 4.22%

Ejemplo 2:

Preparación de sal de potasio de sulfato de glucosamina (bajo contenido de potasio)

15

Se tomaron clorhidrato de glucosamina (6.45 g, 0.03 mol) y sulfato ácido de potasio (2.040 g, 0.015 mol) en un matraz y se disolvieron en agua (25 ml). La solución resultante se agregó gota a gota a isopropanol (150 ml) vigorosamente agitado a temperatura ambiente durante un período de una hora. El contenido del matraz se agitó durante 4 horas y luego se mantuvo a 0°C-5°C durante 16 horas. El precipitado se filtró al vacío (150 mm Hg). El producto se lavó dos veces (cada vez con 25 ml de isopropanol). Se obtuvo sal de sulfato de glucosamina como un sólido blanco y luego se secó a 25°C al vacío (2 mm Hg).

20

Rendimiento	: 6.94 g
Temperatura de fusión	: > 300°C

□□□_D^{□□°} : + 58.5° (c2, agua)
Contenido de potasio : 7.16%

Ejemplo 3

Preparación de sal de sodio de sulfato de glucosamina (bajo contenido de sodio)

Se tomaron clorhidrato de glucosamina (6.45 g, 0.03 mol) y sulfato
5 ácido de sodio (1.8 g, 0.015 mol) en un matraz y se disolvieron en agua (25 ml).
La solución resultante se agitó vigorosamente y a esto se le agregó isopropanol
(150 ml) gota a gota a 25°C (temperatura ambiente) durante un período de una
hora. El contenido del matraz se agitó durante 4 horas y luego se mantuvo a 0°C-
5°C durante 16 horas. El precipitado se filtró al vacío (150 mm Hg). El producto
10 se lavó dos veces (cada vez con 25 ml de isopropanol). Se obtuvo sal de sulfato
de glucosamina como un sólido blanco y luego se secó a 25°C al vacío (2 mm Hg).

Rendimiento : 6.34 g
Temperatura de fusión : > 300°C
□□□_D^{□□°} : + 60° (c2, agua)

Ejemplo 4:

15 **Preparación de sal de sodio de sulfato de glucosamina (bajo contenido de sodio)**

Se tomaron clorhidrato de glucosamina (6.45 g, 0.03 mol) y sulfato
ácido de sodio (1.8 g, 0.015 mol) en un matraz y se disolvieron en agua (25 ml).
La solución resultante se agregó gota a gota a isopropanol (150 ml) vigorosamente
agitado a temperatura ambiente durante un período de una hora. El contenido del
20 matraz se agitó durante 4 horas y el precipitado se filtró al vacío (150 mm Hg). El
producto se lavó dos veces (cada vez con 25 ml de isopropanol). Se obtuvo sal de
sulfato de glucosamina como un sólido blanco y luego se secó a 25°C al vacío (2
mm Hg).

Rendimiento : 6.35 g
 Temperatura de fusión : > 300°C
 $[\alpha]_D^{25}$: + 60.6° (c2, agua)

Ejemplo 5:

Preparación de sal de sodio de sulfato de glucosamina (bajo contenido de sodio)

Se tomaron clorhidrato de glucosamina (6.45 g, 0.03 mol) y sulfato
 5 ácido de sodio (1.8 g, 0.015 mol) en un matraz y se disolvieron en agua (25 ml).
 La solución resultante se agregó gota a gota a isopropanol (150 ml) vigorosamente
 agitado a temperatura ambiente durante un período de una hora. El contenido del
 matraz se agitó durante 4 horas y luego se mantuvo a 0°C-5°C durante 2 horas. El
 precipitado se filtró al vacío (150 mm Hg). El producto se lavó dos veces (cada
 10 vez con 25 ml de isopropanol). Se obtuvo sal de sulfato de glucosamina como un
 sólido blanco y luego se secó a 25°C al vacío (2 mm Hg).

Rendimiento : 6.86 g
 Temperatura de fusión : > 300°C
 $[\alpha]_D^{25}$: + 60.4° (c2, agua)

Ejemplo 6:

Preparación de sal de sodio de sulfato de glucosamina (bajo contenido de sodio)

Se tomaron clorhidrato de glucosamina (6.45 g, 0.03 mol) y sulfato
 ácido de sodio (1.8 g, 0.015 mol) en un matraz y se disolvieron en agua (25 ml).
 La solución resultante se agregó gota a gota a isopropanol (150 ml) vigorosamente
 agitado a temperatura ambiente durante un período de una hora. El contenido del
 20 matraz se agitó durante 4 horas y luego se mantuvo a 0°C-5°C durante 4 horas. El
 precipitado se filtró al vacío (150 mm Hg). El producto se lavó dos veces (cada
 vez con 25 ml de isopropanol). Se obtuvo sal de sulfato de glucosamina como un
 sólido blanco y luego se secó a 25°C al vacío (2 mm Hg).

Rendimiento : 6.9 g
 Temperatura de fusión : > 300°C
 α_D^{20} : + 59.5° (c2, agua)

Ejemplo 7:

Preparación de sal de sodio de sulfato de glucosamina (bajo contenido de sodio)

Se tomaron clorhidrato de glucosamina (6.45 g, 0.03 mol) y sulfato
 5 ácido de sodio (1.8 g, 0.015 mol) en un matraz y se disolvieron en agua (25 ml).
 La solución resultante se agregó a isopropanol (150 ml) vigorosamente agitado a
 temperatura ambiente durante un período de cinco minutos. El contenido del
 matraz se agitó durante 4 horas y luego se mantuvo a 0°C-5°C durante 16 horas.
 El precipitado se filtró al vacío (150 mm Hg). El producto se lavó dos veces (cada
 10 vez con 25 ml de isopropanol). Se obtuvo sal de sulfato de glucosamina como un
 sólido blanco y luego se secó a 25°C al vacío (2 mm Hg).

Rendimiento : 6.68 g
 Temperatura de fusión: : > 300°C
 α_D^{20} : + 60.0° (c2, agua)

Ejemplo 8:

15 Se agregó clorhidrato de glucosamina (12.9 g, 0.06 mol) a sulfato
 ácido de sodio (3.6 g, 0.03 mol) y la mezcla se pulverizó utilizando un mortero y
 pistilo para obtener la sal de sulfato de Glucosamina.

Rendimiento : 16.1 g
 Temperatura de fusión : > 300°C
 α_D^{20} : + 51° (c2, agua)

20 **Estimación del contenido de metal en la sal de metal de sulfato de**

glucosamina mixta:

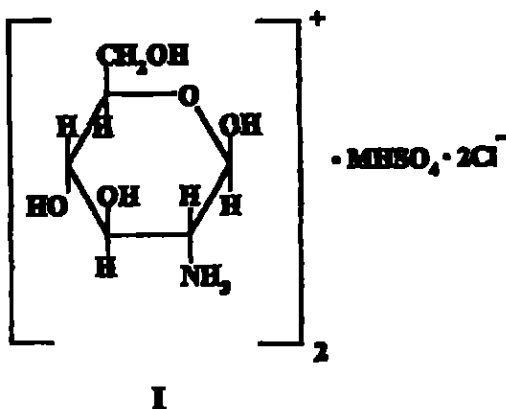
El contenido de sodio en la sal de sodio de sulfato de glucosamina mixta o el contenido de potasio en la sal de potasio de sulfato de glucosamina mixta respectivamente se estimó utilizando el Método de Plasma Acoplado Inductivamente. El contenido de sodio se midió a 589.592 nm y el contenido de potasio se midió a 766.491 nm.

Instrumento: Espectrómetro de Plasma Acoplado Inductivamente

Modelo: Spectroflame Modula Tipo FSM A 81A

REIVINDICACIONES

1. Nuevas sales metálicas cristalinas de sulfato de glucosamina con bajo contenido de metal, representadas por la siguiente fórmula I:



en donde M representa un metal seleccionado entre Na o K.

2. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en donde M es Na (sodio).

3. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en donde M es K (potasio).

4. Un método para la preparación del compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

(i) hacer reaccionar clorhidrato de glucosamina y un sulfato ácido de metal de la fórmula



en donde M es como se define con respecto a la fórmula I anterior, en relación estequiométrica en un solvente acuoso para obtener la sal de metal de sulfato de glucosamina;

(ii) precipitar la sal de metal de sulfato de glucosamina contenida en la solución resultante de la etapa (i) usando un solvente orgánico miscible en agua;

(iii) filtrar la masa de reacción obtenida en la etapa (ii) para obtener la sal de metal de sulfato de glucosamina de fórmula I.

5. Un método según la reivindicación 4, en donde dicho solvente acuoso empleado en la etapa (i) es agua.

6. Un método según la reivindicación 4, en donde dicha etapa de precipitar la sal de metal de sulfato de glucosamina resultante comprende ya sea agregar la solución resultante de la etapa (i) al solvente orgánico miscible en agua o el solvente orgánico miscible en agua a la solución resultante de la etapa (i) a una temperatura adecuada durante un periodo de tiempo predeterminado, y luego agitar la mezcla de reacción resultante.

7. Un método según la reivindicación 6, en donde la adición se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo entre 17°C y 35°C.

8. Un método según la reivindicación 6, en donde la adición se lleva a cabo durante un periodo de cinco minutos a cuatro horas.

9. Un método según la reivindicaciones 4 o 6, en donde la relación de la solución resultante de la etapa (i) al solvente orgánico miscible en agua está en el intervalo entre 1:4 y 1:10.

10. Un método según las reivindicaciones 4 o 6, en donde el mencionado solvente orgánico miscible en agua se puede seleccionar entre etanol, propanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida y similares.

11. Un método según la reivindicación 6, en donde el agitado de la mezcla de reacción resultante se lleva a cabo a una temperatura adecuada durante un periodo de tiempo predeterminado.
12. Un método según la reivindicación 11, en donde el agitado de la mezcla de reacción resultante se lleva a cabo durante un periodo de 2 a 6 horas.
13. Un método según la reivindicación 11, en donde el agitado de la mezcla de reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo entre 17°C y 35°C.
14. Un método según la reivindicación 4, en donde la etapa (iii) de filtrado de la masa de reacción es precedida por enfriamiento de la masa de reacción a una temperatura adecuada y manteniéndola a dicha temperatura durante un periodo de tiempo predeterminado.
15. Un método según la reivindicación 14, en donde la masa de reacción es enfriada a 0-20°C.
16. Un método según la reivindicación 14, en donde la masa de reacción se mantiene a dicha temperatura durante un periodo de 1-24 horas.
17. Un método para la preparación del compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, que comprende pulverizar, utilizando un dispositivo apropiado, una mezcla de clorhidrato de glucosamina y un sulfato ácido de metal de fórmula,

$$MHSO_4$$
 en donde M representa un metal seleccionado entre Na o K; en una relación estequiométrica a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo predeterminado.
18. Un método según la reivindicación 17, en donde la pulverización se lleva a cabo durante un periodo en el intervalo entre 0.2 hora y 2.0 horas.

19. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3.

20. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, para uso en el tratamiento tanto de formas agudas como crónicas de enfermedades reumáticas y artríticas y de todas las patologías que se originan en trastornos metabólicos de los tejidos osteo-articulares.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevas sales cristalinas de metal de sulfato de glucosamina para uso en el tratamiento de formas agudas y crónicas de enfermedades reumáticas y artríticas y de todas las patologías que se originan en trastornos metabólicos de los tejidos osteo-articulares. Más particularmente, la presente invención se relaciona con novedosas sales cristalinas metálicas de sulfato de glucosamina que tienen un contenido reducido de metal, en donde el metal puede ser sodio o potasio. La presente invención se relaciona, además, con un proceso libre de solventes y un proceso con base en la solución, para preparar novedosas sales cristalinas metálicas de sulfato de glucosamina con reducido contenido de metal y a las composiciones farmacéuticas que comprenden las novedosas sales cristalinas metálicas de sulfato de glucosamina con reducido contenido de metal.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
SWATI BAL-TEMBE
QUEST INSTITUTE OF LIFESCIENCES
NICHOLAS PIRAMAL INDIA LIMITED
HOECHST COMPOUND, LBS MARG
MULUND (W), MUMBAI, INDIA 400080

PCT

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of Mailing (day/month/year) 06 MAR 2003	
Applicant's or agent's file reference GSL\$01	REPLY DUE within 2 months/days from the above date of mailing
International application No. PCT/IN01/00211	International filing date (day/month/year) 02 December 2001 (02.12.2001)
Priority date (day/month/year) 01 December 2000 (01.12.2000)	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC(7): C07H 5/04, 5/06; Cc08B 37/00; A01N 43/04; A61K 31/70 and US Cl.: 536/18.7, 55.2, 121, 122; 514/62	
Applicant NICHOLAS PRIRAMAL, INDIA LIMITED	

1. This written opinion is the first (first, etc.) drawn by this International Preliminary Examining Authority.
2. This opinion contains indications relating to the following items:

I	☒	Basis of the opinion
II	☐	Priority
III	☐	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV	☐	Lack of unity of invention
V	☒	Reasoned statement under Rule 66.2 (a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI	☐	Certain documents cited
VII	☐	Certain defects in the international application
VIII	☒	Certain observations on the international application
3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When?	See the time limit indicated above. ~~The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension. See rule 66.2(d).~~
How?	By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.
Also	For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4. For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis. For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 01 April 2003 (01.04.2003).

Name and mailing address of the IPEA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. 703 305-3230	Authorized officer <i>cbh</i> Patrick T. Lewis Telephone No. 703 308-0196
--	---

Form PCT/IPEA/408 (cover sheet)(July 1998)

Received on 27th March 2003

WRITTEN OPINION

International application No.

PCT/IN01/00211

I. Basis of the opinion

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages 1-14, as originally filed
 pages NONE, filed with the demand
 pages NONE, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages NONE, as originally filed
 pages NONE, as amended (together with any statement) under Article 19
 pages NONE, filed with the demand
 pages 15-19, filed with the letter of 30 August 2002
- ☒ the drawings:
 pages NONE, as originally filed
 pages NONE, filed with the demand
 pages NONE, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages NONE, as originally filed
 pages NONE, filed with the demand
 pages NONE, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
 These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the written opinion was drawn on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in printed form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☒ the description, pages NONE
- ☒ the claims, Nos. NONE
- ☒ the drawings, sheets/fig NONE

5. ☐ This opinion has been drawn as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed."

WRITTEN OPINION

International application No.
PCT/IN01/00211

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. STATEMENT

Novelty (N)	Claims <u>1-24</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Inventive Step (IS)	Claims <u>1-24</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims <u>1-24</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claims 1-24 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest glucosamine sulphate metal salts wherein the sulphate counter ion comprises a hydrogen atom.

Claims 1-24 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

NEW CITATIONS

WRITTEN OPINION

International application No.

PCT/IN01/00211

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the questions whether the claims are fully supported by the description, are made:

Claims 7-10, 12-13, 15-16, 18-19 and 24 are objected to as lacking clarity under PCT Rule 66.2(a)(v) because the claims 7-10, 12-13, 15-16, 18-19 and 24 are indefinite for the following reason(s): Claims 7-10, 12-13, 15-16, and 18-19 recite the terms "preferably" and/or "more preferably". It is unclear whether the phrases appearing after said terms are intended as limitations to the instantly claimed inventions. Claim 24 recites the phrase "a compound of formula I substantially as herein described and illustrated." Formula I has not been adequately defined by the claim.

WRITTEN OPINION

International application No.
PCT/IN01/00211

Supplemental Box
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

TIME LIMIT:
The time limit set for response to a Written Opinion may not be extended. 37 CFR 1.484(d). Any response received after the expiration of the time limit set in the Written Opinion will not be considered in preparing the International Preliminary Examination Report.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De
LA AUTORIDAD INTERNACIONAL DE EXAMEN PRELIMINAR

Para:
SWATI BAL-TEMBE
QUEST INSTITUTE OF LIFESCIENCES
NICHOLAS PIRAMAL INDIA LIMITED
HOECHST COMPOUND, LBS MARG
MULUND (W), MUMBAI, INDIA 400080

PCT

OPINION ESCRITA
(PCT Regla 66)

Fecha de Correo
(día/mes/año) 6 de Marzo de 2003

Archivo de referencia del solicitante o
del agente
GSL501

FECHA DE RESPUESTA

dos (2) meses contados a partir de la fecha de correo
arriba citada

Solicitud Internacional No.
PCT/IN01/00211

Fecha de presentación Internacional
(día/mes/año)
2 de Diciembre de 2001 (02.12.2001)

Fecha de prioridad (día/mes/año)
1 de Diciembre de 2000 (01.12.2000)

Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP
IPC(7): C07H 5/04, 5/06; Cc08B 37/00; A01N 43/04; A61K 31/70 and US Cl.: 536/18.7, 55.2, 121, 122; 514/62

Solicitante:
NICHOLAS PRIRAMAL, INDIA LIMITED

1 Este es el primer (primero, etc.) redactado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional.

2 Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Base del informe
- II ☐ Prioridad
- III ☐ No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, altura inventiva y aplicación industrial
- IV ☐ Carencia de unidad de la invención
- V ☒ Declaración razonada según la regla 66.2(a)(ii) con relación a la novedad, altura inventiva o aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☒ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

3 Se invita aquí al solicitante para que de respuesta a este informe.

Cuándo? Ver arriba el tiempo límite indicado
Cómo? Entregando respuesta al informe, adjuntando, cuando sea apropiado, correcciones de acuerdo con la regla 66.3 en el formato y el idioma de las modificaciones, ver regla 66.8 y 66.9.
También Para otra oportunidad presentar correcciones, ver regla 66.4
Es obligación del examinador considerar correcciones y/o argumentos, ver regla 66.4 bis
Para una comunicación informal con el examinador, ver regla 66.6
Si no se presenta respuesta, el reporte de Examen Preliminar Internacional se establecerá con base en este informe.

4 La fecha final por la cual el informe del examen preliminar deberá establecerse, de acuerdo a la regla 69.2 es:
1° de Abril de 2003 (01/04/2003)

Nombre y dirección de correo del IPEA/US
Comisionado de Patentes y Marcas
PCT Box
Washington, D.C. 20231
Fax No. 703 305-3230

Funcionario autorizado
Patrick T. Lewis
Teléfono No. 703 308-0196

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/IN01/00211

I. Base del Informe

1 Con relación a los elementos de la solicitud Internacional:*

- ☒ la solicitud internacional como se presentó originalmente
- ☒ la descripción:
páginas 1-14 como se presentaron originalmente
páginas NINGUNA presentadas con la demanda
páginas NINGUNA presentadas con la carta de
- ☒ las reivindicaciones:
páginas NINGUNA como se presentaron originalmente
páginas NINGUNA presentadas con la demanda
páginas 15-19 presentadas con la carta de Agosto 30 de 2002
- ☒ los dibujos:
páginas NINGUNA como se presentaron originalmente
páginas NINGUNA presentadas con la demanda
páginas NINGUNA presentadas con la carta de
- ☐ la secuencia de la lista de partes de la descripción:
páginas NINGUNA como se presentaron originalmente
páginas NINGUNA presentadas con la demanda
páginas NINGUNA presentadas con la carta de

2 Con relación al idioma, todos los elementos antes marcados se pusieron a disposición y se suministraron a esta autoridad en el idioma en el que se presentó la solicitud Internacional, a menos que se indique de otra forma en este punto.

Estos elementos se pusieron a disposición o se suministraron a esta autoridad en el siguiente idioma el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para fines de investigación internacional (según la Regla 23.1(b)).
- ☐ el idioma de publicación de la solicitud Internacional (bajo la Regla 48.3(b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para fines de examen preliminar internacional (bajo la Regla 55.2 y/o 55.3)

3 Con relación a cualquier nucleótido y/o secuencia amino ácida descubierta en la solicitud Internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en la lista de secuencia:

- ☐ contenida en la solicitud Internacional en forma escrita
- ☐ presentado junto con la solicitud Internacional en forma leíble en computador
- ☐ suministrado con posterioridad a esta autoridad en forma escrita
- ☐ suministrado luego a esta autoridad en forma leíble en computador
- ☐ la declaración que el listado de secuencia escrito suministrado posteriormente no va más allá del descubrimiento en la solicitud Internacional que se presentó ha sido suministrada
- ☐ la declaración que la información grabada en forma leíble en computador es idéntica a la lista de secuencia escrita ha sido suministrada

4 ☒ Las reformas han dado como resultado la cancelación de:

- ☒ la descripción, páginas NINGUNA
- ☒ las reivindicaciones, Nos. NINGUNA
- ☒ los dibujos, hojas/fig. NINGUNO

5 ☐ Este informe ha sido establecido como al (parte de) las reformas no han sido hechas, ya que se consideran que han ido más allá del descubrimiento que fue presentado, como se indica en la casilla suplementaria (Regla 70.2 (c)).*

* Las hojas de reemplazo que se han suministrado a la Oficina de Recepción en respuesta a una invitación según el artículo 14, se denominan en este informe como "presentadas originalmente".

INF RME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/IN01/00211

V. Declaración razonada bajo el artículo 66.2(a)(II) con relación a la novedad, altura inventiva o aplicación Industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración.

1 Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones	1-24	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	No
Altura inventiva (IS)	Reivindicaciones	1-24	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	No
Aplicación Industrial (IA)	Reivindicaciones	1-24	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	No

2 Citas y explicaciones

Las reivindicaciones 1 a 24 cumplen el criterio establecido en el artículo 33(2-(3)), ya que el arte anterior no sugiere ni enseña sales de metal cristalinas de sulfato de glucosamina donde el ion de sulfato contrario comprende un átomo de Hidrógeno.

Las reivindicaciones 1 a 24 cumplen el criterio establecido en el artículo 33(4), y por lo tanto tienen aplicación industrial ya que la materia reivindicada puede fabricarse o utilizarse en la industria.

INFORME ESCRITO**Solicitud Internacional No.
PCT/IN01/00211****VIII. Algunas observaciones en la solicitud Internacional**

Se hacen las siguientes observaciones en cuanto a la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos, o si las reivindicaciones están totalmente soportadas en la descripción:

De acuerdo a la regla del PCT 66.2(a)(v) se objetan las reivindicaciones 7-10, 12-13, 15-16, 18-19 y 24 ya que no son claras.

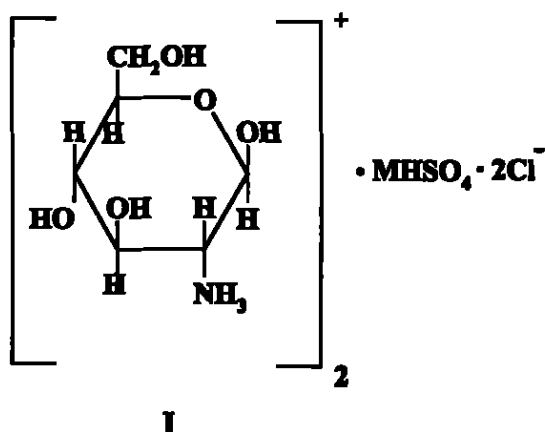
Las reivindicaciones 7-10, 12-13, 15-16, y 18-19 mencionan los términos "preferible" y/o "más preferible". No es claro si se pretende que las frases que aparecen después de dichos términos sean como limitaciones a las invenciones reivindicadas inmediatamente.

En la reivindicación 24 se lee "un compuesto de fórmula I sustancialmente como se describe e ilustra". La Fórmula I no ha sido adecuadamente definida por la reivindicación.

Amended claims of PCT/IN01/00211

We Claim:

1. Novel crystalline glucosamine sulphate metal salts having low metal content, which are represented by the following formula I:



wherein M represents a metal selected from either Na or K.

2. A compound of formula I as claimed in claim 1 wherein M is Na (sodium).
3. A compound of formula I as claimed in claim 1 wherein M is K (potassium).
4. A method for the preparation of compound of formula I as claimed in claim 1 comprising the steps of :
 - (i) reacting glucosamine hydrochloride and a metal hydrogen sulphate of formula

Amended claims of PCT/IN01/00211

wherein M is as defined in respect of formula I above; in a stoichiometric ratio in an aqueous solvent to obtain glucosamine sulphate metal salt;

- 5 (ii) precipitating the resulting glucosamine sulphate metal salt contained in the resulting solution of step (i) using a water miscible organic solvent ;
- (iii) filtering the reaction mass as obtained in step (ii) to yield the Glucosamine sulphate metal salt of formula I.

10

5. A method as claimed in claim 4 wherein said aqueous solvent used in step (i) is water.

15

6. A method as claimed in claim 4 wherein said step of precipitating the resulting glucosamine sulphate metal salt comprises either adding the resulting solution of step (i) to the water-miscible organic solvent or adding the water-miscible organic solvent to the resulting solution of step (i) at an appropriate temperature for a predetermined period of time; followed by stirring the resulting

20 reaction mixture.

7. A method as claimed in claim 6 wherein the addition is carried out at temperature ranging from 17°C to 35°C; preferably 20 to 25°C.

Amended claims of PCT/IN01/00211

8. A method as claimed in claim 6 wherein the addition is carried out over a period of five minutes to four hours; preferably one hour.
9. A method as claimed in claim 4 or 6 wherein the ratio of the resulting solution of step (i) to the water-miscible organic solvent ranges from 1:4 to 1:10 preferably 1:6.
10. A method as claimed in claim 4 or 6 wherein the said water-miscible organic solvent may be selected from ethanol, propanol, isopropanol, acetone, acetonitrile, tetrahydrofuran, dioxane, dimethylformamide and the like; preferably isopropanol.
11. A method as claimed in claim 6 wherein stirring of the resulting reaction mixture is carried out at an appropriate temperature for a predetermined period of time.
12. A method as claimed in claim 11 wherein stirring of the resulting reaction mixture is carried out for a period of 2 to 6 hours; preferably 4 hours.
13. A method as claimed in claim 11 wherein stirring of the reaction mixture is carried out at a temperature ranging from 17°C to 35°C; preferably 20°C to 25°C.

Amended claims f PCT/IN01/00211

14. A method as claimed in claim 4 wherein said step (iii) of filtering the reaction mass is preceded by cooling of the reaction mass to an appropriate temperature and maintaining it at the said temperature for a predetermined period of time.

5

15. A method as claimed in claim 14 wherein said reaction mass is cooled to 0-20°C; preferably 0-10°C; more preferably 0-5°C.

16. A method as claimed in claim 14 wherein said reaction mass is maintained at the said temperature for a period of 1-24 hours; preferably 1-20 hours; more preferably 1-16 hours.

17. A method for the preparation of compound of formula I as claimed in claim 1 which comprises pulverising using an appropriate device, a mixture of glucosamine hydrochloride and a metal hydrogen sulphate of formula,



wherein M represents a metal selected from Na or K; in a stoichiometric ratio at an ambient temperature over a predetermined period of time.

20

18. A method as claimed in claim 17 wherein the pulverization is carried out over a period ranging from 0.2 hours to 2.0 hours, preferably 0.5 hour to 1.0 hour.

25

Amended claims of PCT/IN01/00211

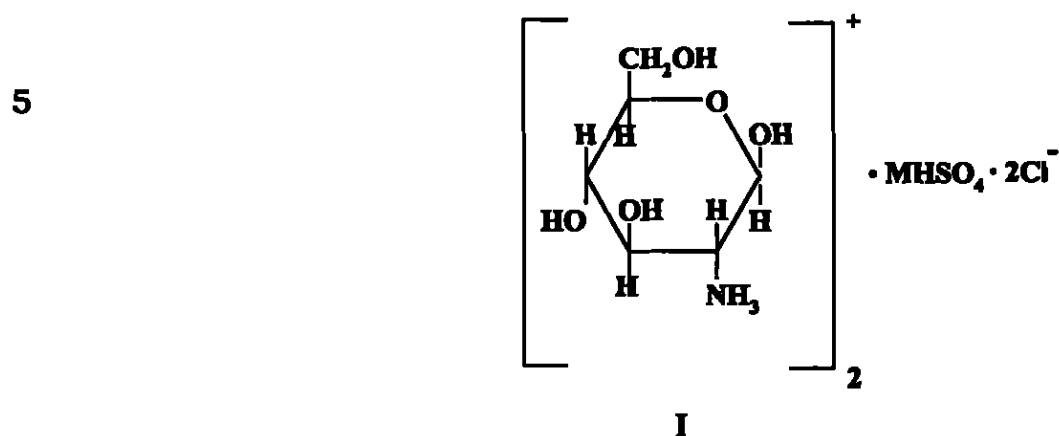
19. A method as claimed in claim 17 wherein the said device is selected from a ball mill, a multi mill, a hammer mill; or a mortar and pestle, preferably a mortar and pestle.
- 5 20. A method for the preparation of a compound of formula I as claimed in claim 4 or 17 wherein in the compound obtained M is Na (sodium).
- 10 21. A method for the preparation of a compound of formula I as claimed in claim 4 or 17 wherein in the compound obtained M is K (potassium).
- 15 22. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of compound of formula I as claimed in any one of the claims 1, 2 or 3.
- 20 23. A compound as claimed in any one of the claims 1, 2 or 3 for use in the treatment of both acute and chronic forms of rheumatic and arthritic diseases and of all the pathological conditions originating from metabolic disorders of the osteo-articular tissues.
24. Methods for the preparation of a compound of formula I substantially as herein described and illustrated with reference to the accompanying examples.

**SE REFIERE A UNA RESPUESTA DE UNA
OPINION ESCRITA SEGÚN EL ARTICULO 34**

Amendments to the claims of PCT/IN01/00211, under article 34

We Claim:

1. Novel crystalline glucosamine sulphate metal salts having low metal content, which are represented by the following formula I:



wherein M represents a metal selected from either Na or K.

2. A compound of formula I as claimed in claim 1 wherein M is Na (sodium).
3. A compound of formula I as claimed in claim 1 wherein M is K (potassium).
4. A method for the preparation of compound of formula I as claimed in claim 1 comprising the steps of :
 - (i) reacting glucosamine hydrochloride and a metal hydrogen sulphate of formula

Amendments to the claims of PCT/IN01/00211, under article 34

wherein M is as defined in respect of formula I above; in a stoichiometric ratio in an aqueous solvent to obtain glucosamine sulphate metal salt;

- 5 (ii) precipitating the resulting glucosamine sulphate metal salt contained in the resulting solution of step (i) using a water miscible organic solvent ;
- (iii) filtering the reaction mass as obtained in step (ii) to yield the Glucosamine sulphate metal salt of formula I.

10

5. A method as claimed in claim 4 wherein said aqueous solvent used in step (i) is water.

15

6. A method as claimed in claim 4 wherein said step of precipitating the resulting glucosamine sulphate metal salt comprises either adding the resulting solution of step (i) to the water-miscible organic solvent or adding the water-miscible organic solvent to the resulting solution of step (i) at an appropriate temperature for a predetermined period of time; followed by stirring the resulting

20 reaction mixture.

7. A method as claimed in claim 6 wherein the addition is carried out at temperature ranging from 17°C to 35°C.

Amendments to the claims of PCT/IN01/00211, under article 34

8. A method as claimed in claim 7 wherein the addition is carried out at temperature ranging from 20 to 25°C.
9. A method as claimed in claim 6 wherein the addition is carried out over a period of five minutes to four hours.
10. A method as claimed in claim 9 wherein the addition is carried out over a period of one hour.
11. A method as claimed in claim 4 or 6 wherein the ratio of the resulting solution of step (i) to the water-miscible organic solvent ranges from 1:4 to 1:10.
12. A method as claimed in claim 11 wherein the ratio of the resulting solution of step (i) to the water-miscible organic solvent is 1:6.
13. A method as claimed in claim 4 or 6 wherein the said water-miscible organic solvent may be selected from ethanol, propanol, isopropanol, acetone, acetonitrile, tetrahydrofuran, dioxane, dimethylformamide and the like.

Amendments to the claims of PCT/IN01/00211, under article 34

14. A method as claimed in claim 13 wherein the said water-miscible organic solvent is isopropanol.
15. A method as claimed in claim 6 wherein stirring of the
5 resulting reaction mixture is carried out at an appropriate temperature for a predetermined period of time.
16. A method as claimed in claim 15 wherein stirring of the
10 resulting reaction mixture is carried out for a period of 2 to 6 hours.
17. A method as claimed in claim 16 wherein stirring of the
15 resulting reaction mixture is carried out for a period of 4 hours.
18. A method as claimed in claim 15 wherein stirring of the
15 reaction mixture is carried out at a temperature ranging from 17°C to 35°C.
19. A method as claimed in claim 18 wherein stirring of the
20 reaction mixture is carried out at a temperature ranging from 20°C to 25°C.
20. A method as claimed in claim 4 wherein said step (iii) of
25 filtering the reaction mass is preceded by cooling of the reaction mass to an appropriate temperature and maintaining it at the said temperature for a predetermined period of time.

Amendments to the claims of PCT/IN01/00211, under article 34

21. A method as claimed in claim 20 wherein said reaction mass is cooled to 0-20°C.
- 5 22. A method as claimed in claim 21 wherein said reaction mass is cooled to 0-10°C.
23. A method as claimed in claim 22 wherein said reaction mass is cooled to 0-5°C.
- 10 24. A method as claimed in claim 20 wherein said reaction mass is maintained at the said temperature for a period of 1-24 hours.
25. A method as claimed in claim 24 wherein said reaction mass is maintained at the said temperature for a period of 1-20 hours.
- 15 26. A method as claimed in claim 25 wherein said reaction mass is maintained at the said temperature for a period of 1-16 hours.
- 20 27. A method for the preparation of compound of formula I as claimed in claim 1 which comprises pulverising using an appropriate device, a mixture of glucosamine hydrochloride and a metal hydrogen sulphate of formula,



Amendments to the claims of PCT/IN01/00211, under article 34

wherein M represents a metal selected from Na or K; in a stoichiometric ratio at an ambient temperature over a predetermined period of time.

5 28. A method as claimed in claim 27 wherein the pulverization is carried out over a period ranging from 0.2 hours to 2.0 hours.

29. A method as claimed in claim 28 wherein the pulverization is carried out over a period ranging from 0.5 hour to 1.0 hour.

10

30. A method as claimed in claim 27 wherein the said device is selected from a ball mill, a multi mill, a hammer mill, a mortar and pestle.

15 31. A method as claimed in claim 30 wherein the said device is selected from a mortar and pestle.

20 32. A method for the preparation of a compound of formula I as claimed in claim 4 or 27 wherein in the compound obtained M is Na (sodium).

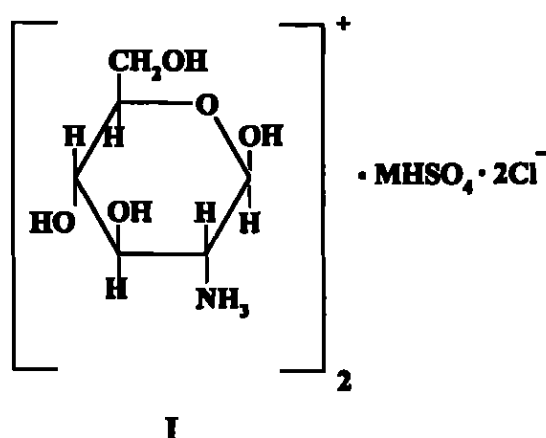
25 33. A method for the preparation of a compound of formula I as claimed in claim 4 or 27 wherein in the compound obtained M is K (potassium).

Amendments to the claims of PCT/IN01/00211, under article 34

34. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of compound of formula I as claimed in any one of the claims 1, 2 or 3.

5 35. A compound as claimed in any one of the claims 1, 2 or 3 for use in the treatment of both acute and chronic forms of rheumatic and arthritic diseases and of all the pathological conditions originating from metabolic disorders of the osteo-articular tissues.

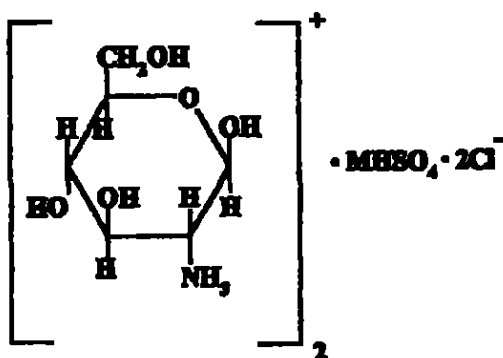
10 36. Methods for the preparation of a compound of formula I



substantially as herein described and illustrated with reference to the accompanying examples.

REVINDICACIONES:

1. Nuevas sales metálicas cristalinas de sulfato de glucosamina con bajo contenido de metal, representadas por la siguiente fórmula I:

**I**

en donde M representa un metal seleccionado entre Na o K.

2. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en donde M es Na (sodio).

3. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en donde M es K (potasio).

4. Un método para la preparación del compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

(i) hacer reaccionar clorhidrato de glucosamina y un sulfato ácido de metal de la fórmula



en donde M es como se define con respecto a la fórmula I anterior; en relación estequiométrica en un solvente acuoso para obtener la sal de metal de sulfato de glucosamina;

(ii) precipitar la sal de metal de sulfato de glucosamina contenida en la solución resultante de la etapa (i) usando un solvente orgánico miscible en agua;

(iii) filtrar la masa de reacción obtenida en la etapa (ii) para obtener la

sal de metal de sulfato de glucosamina de fórmula I.

5. Un método según la reivindicación 4, en donde dicho solvente acuoso empleado en la etapa (i) es agua.

6. Un método según la reivindicación 4, en donde dicha etapa de precipitar la sal de metal de sulfato de glucosamina resultante comprende ya sea agregar la solución resultante de la etapa (i) al solvente orgánico miscible en agua o el solvente orgánico miscible en agua a la solución resultante de la etapa (i) a una temperatura adecuada durante un periodo de tiempo predeterminado, y luego agitar la mezcla de reacción resultante.

7. Un método según la reivindicación 6, en donde la adición se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo entre 17°C y 35°C.

8. Un método según la reivindicación 7, en donde la adición se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo entre 20°C y 25°C.

9. Un método según la reivindicación 6, en donde la adición se lleva a cabo durante un período de cinco minutos a cuatro horas.

10. Un método según la reivindicación 9, en donde la adición se lleva a cabo durante un período de una hora.

11. Un método según la reivindicaciones 4 o 6, en donde la relación de la solución resultante de la etapa (i) al solvente orgánico miscible en agua está en el intervalo entre 1:4 y 1:10.

12. Un método según la reivindicación 11, en donde la relación de la solución resultante de la etapa (i) con el solvente orgánico miscible en agua es 1:6.

13. Un método según las reivindicaciones 4 o 6, en donde el mencionado solvente orgánico miscible en agua se puede seleccionar entre etanol, propanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida y similares.

14. Un método según la reivindicación 13, en donde el mencionado solvente orgánico miscible en agua es isopropanol.

15. Un método según la reivindicación 6, en donde el agitación de la mezcla de reacción resultante se lleva a cabo a una temperatura adecuada durante un periodo de tiempo predeterminado.

5 16. Un método según la reivindicación 15, en donde el agitación de la mezcla de reacción resultante se lleva a cabo durante un periodo de 2 a 6 horas.

17. Un método según la reivindicación 16, en donde el agitación de la mezcla de reacción resultante se lleva a cabo durante un periodo de 4 horas.

10 18. Un método según la reivindicación 15, en donde el agitación de la mezcla de reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo entre 17°C y 35°C.

15 19. Un método según la reivindicación 18, en donde el agitación de la mezcla de reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo entre 20°C y 25°C.

20 20. Un método según la reivindicación 4, en donde la etapa (iii) de filtrado de la masa de reacción es precedida por enfriamiento de la masa de reacción a una temperatura adecuada y manteniéndola a dicha temperatura durante un periodo de tiempo predeterminado.

21. Un método según la reivindicación 20, en donde la masa de reacción es enfriada a 0-20°C.

22. Un método según la reivindicación 21, en donde la masa de reacción es enfriada a 0-10°C.

25 23. Un método según la reivindicación 22, en donde la masa de reacción es enfriada a 0-5°C.

24. Un método según la reivindicación 20, en donde la masa de reacción se mantiene a dicha temperatura durante un periodo de 1-24 horas.

25. Un método según la reivindicación 24, en donde la masa de reacción se mantiene a dicha temperatura durante un periodo de 1-20 horas.

26. Un método según la reivindicación 25, en donde la masa de reacción se mantiene a dicha temperatura durante un período de 1-16 horas.

27. Un método para la preparación del compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, que comprende pulverizar, utilizando un dispositivo apropiado, una mezcla de clorhidrato de glucosamina y un sulfato ácido de metal de fórmula,



en donde M representa un metal seleccionado entre Na o K; en una relación estequiométrica a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo predeterminado.

28. Un método según la reivindicación 27, en donde la pulverización se lleva a cabo durante un período en el intervalo entre 0.2 hora y 2.0 horas.

29. Un método según la reivindicación 28, en donde la pulverización se lleva a cabo durante un período en el intervalo entre 0.5 hora y 1.0 hora.

30. Un método según la reivindicación 27, en donde el mencionado dispositivo se selecciona entre un molino de bolas, un molino múltiple, un molino triturador, un mortero y pistilo.

31. Un método según la reivindicación 30, en donde el mencionado dispositivo se selecciona entre un mortero y pistilo.

32. Un método para la preparación de un compuesto de fórmula I según las reivindicaciones 4 o 27, en donde en el compuesto obtenido M es Na (sodio).

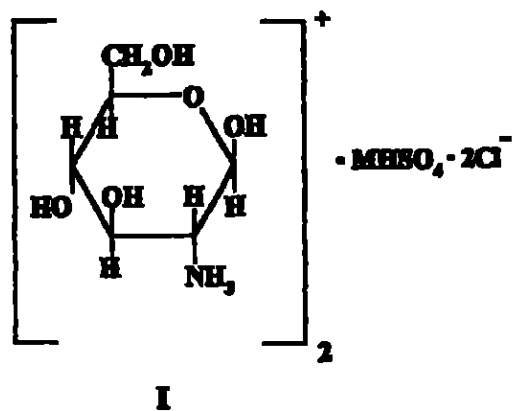
33. Un método para la preparación de un compuesto de fórmula I según las reivindicaciones 4 o 27, en donde el compuesto obtenido M es K (potasio).

34. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o

3.

35. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, para uso en el tratamiento tanto de formas agudas como crónicas de enfermedades reumáticas y artríticas y de todas las patologías que se originan en trastornos metabólicos de los tejidos osteo-articulares.

36. Métodos para la preparación de un compuesto de fórmula I



10 sustancialmente según se describe e ilustra en la presente con referencia a los ejemplos adjuntos.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 June 2002 (06.06.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/43653 A2

- (51) International Patent Classification⁷: A61K

(21) International Application Number: PCT/IN01/00211

(22) International Filing Date: 3 December 2001 (03.12.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
1087/MUM/2000 1 December 2000 (01.12.2000) IN
1088/MUM/2000 1 December 2000 (01.12.2000) IN
394/MUM/2001 26 April 2001 (26.04.2001) IN

(71) Applicant (for all designated States except US):
NICHOLAS PIRAMAL INDIA LIMITED [IN/IN];
100, Centropoint, Dr Ambedkar Road, Parel, 400012
Mumbai (IN).

(71) Applicants and
(72) Inventors: MUKHOPADHYAY, Triptikumar [IN/IN];
Quest Institute of LifeSciences, Nicholas Piramal India
Limited, Hoechst Marion Roussel Compound, Lal Bahadur
Shastri Marg, Mulund (W) (IN). BHAT, Ravi, Gajanan
[IN/IN]; Quest Institute of LifeSciences, Nicholas Piramal
India Limited, Hoechst Marion Roussel Compound, Lal
Bahadur Shastri Marg (IN). SREEKUMAR, K, S [IN/IN];
Quest Institute of LifeSciences, Nicholas Piramal India
Limited, Hoechst Marion Roussel Compound, Lal Bahadur
Shastri Marg, Mulund (W), Mumbai (IN).
- (74) Agent: GANESH, Poornima; Quest Institute of Life-
Sciences, Nicholas Piramal India Limited, Hoechst Marion
Roussel Compound, Lal Bahadur Shastri Marg, Mulund
(W), Mumbai (IN).

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

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
European patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Published
— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/43653 A2

(54) Title: CRYSTALLINE GLUCOSAMINE SULPHATE METAL SALTS AND PROCESSES FOR PREPARING THE SAME

(57) Abstract: The present invention relates to novel crystalline glucosamine sulphate metal salts for use in the treatment of acute and chronic forms of rheumatic and arthritic diseases and of all the pathological conditions originating from metabolic disorders of the osteo-articular tissues. More particularly, the present invention relates to novel crystalline glucosamine sulphate metal salts having low metal content wherein the metal may be either sodium or potassium. The present invention further relates to a solution-based and a solvent-free process for the preparation of the novel crystalline glucosamine sulphate metal salts having low metal content and to pharmaceutical compositions comprising the novel crystalline glucosamine sulphate metal salts having low metal content.

FD-1057 1b

MODELO DE UTILIDAD

- | USUARIO | RADICADOR |
|----------------|-----------|
| () | () |
| ~~()~~ | () |
| ~~()~~ | () |
| ~~()~~ | () |
| ~~()~~ | () |

INCOMPLETA () (')

() ()
() ()

- $$\begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix}$$

INCOMPLETA () ()

() ()

- $$\begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix}$$

INCOMPLETA () ()

ANDREA ROSSE

Fecha:



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Margarita Castellanos A.
Apoderado
NICHOLAS PIRAMAL INDIA LIMITED.

Oficio N° 08416

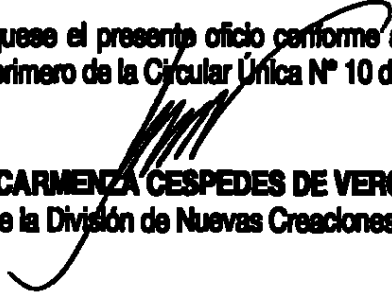
ASUNTO:	Radicación N°	03-46045
	Solicitud Internacional	PCT/IN2001/00211
	Fecha inicio fase nacional	01/07/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- ☐ La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 10 OCT. 2003.