



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-123701

54. TITULO

SALES FARMACEUTICAS DE REBOVETIVA.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

FARMACIA ITALIA S.P.A.

DOMICILIO

Via Robert Koch 1.2, I-20152 Milan, Italia.

74. APODERADO

CARLOS R. OLARTE.

22. BOGOTA, D.C.,

Diciembre 10, 2004.

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 84123701 0033300 Folios: 60
Fecha (R2): 2004-12-10 09:43:25
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTIN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: PHARMACIA ITALIA S.P.A.

Dirección: Via Robert Koch 1.2, I-20152 Milán, Italia.

Nacionalidad o Domicilio: ITALIANA

Lugar de Constitución: Italia

Teléfono: _____ **Fax:** _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: (1) Massimo Zampieri; (2) Annalisa Airoidi; (3) Alessandro Martini.

Dirección: (1) Via Luigi Madorati, 1, I-20052 Monza Italia; (2) Via Roma, 10, I-20020 Nosate, Italia; (3) Via Desiderio da Settignano, 14, I-20149 Milano, Italia.

Nacionalidad o Domicilio: (1,2 y 3) ITALIANA

PCT (86)

3

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/05261

Fecha Junio 4, 2003

Publicación Internacional No. WO 03/106441

Fecha Diciembre 24, 2003

4

Título (54) SALES FARMACÉUTICAS DE REBOXETINA.

Clasificación Internacional (51) C07D 265/30,

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Junio 17, 2002

(31) Número de Solicitud

02077366.9

5

Comprobante de pago No. 93,910

Fecha

Diciembre 3, 2004

0

ANEXOS

x

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

x

Poderes, si fuere el caso.

x

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

Declaraciones.

x

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

x

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

x

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 12 x 12.

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.

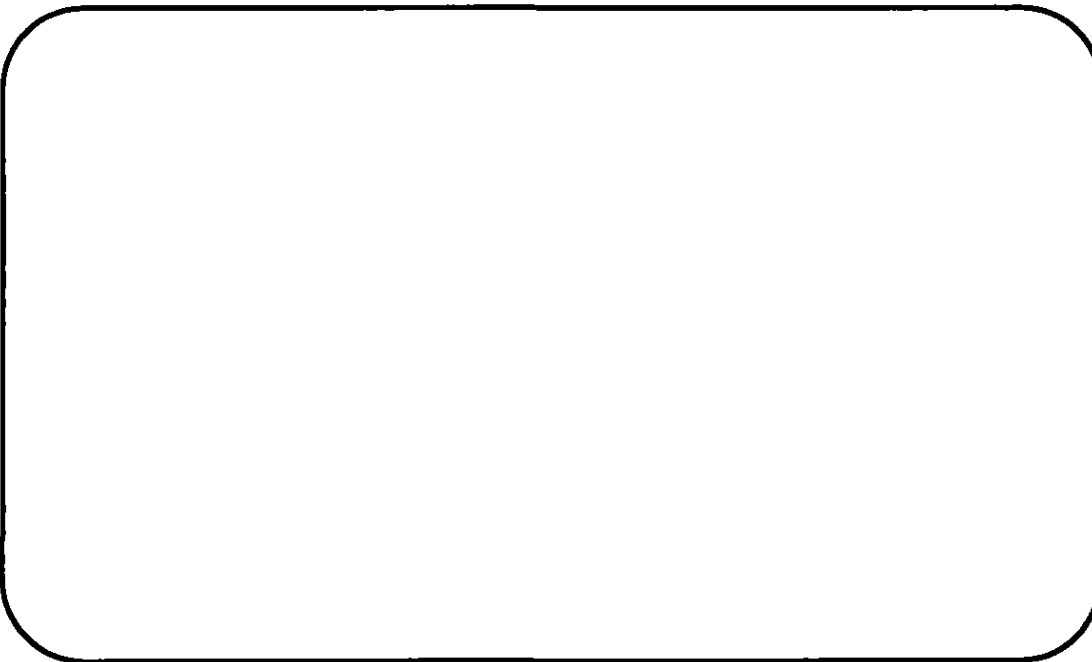
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

x

Otros. Búsqueda Internacional

1

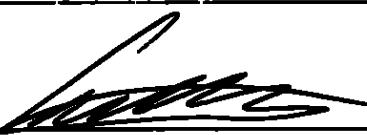
FIGURA CARACTERÍSTICA:



2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

3

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 93,910
FECHA : DICIEMBRE 3 DE 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04123701 03322023 Folios: 68
Fecha (GPD): 2004-12-10 09:43:25
Tramite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
JOSE SANTOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	33693624	02/12/2004	5,212,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SUM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

H

TRADUCCION OFICIAL No. 04-398

Efectuada el día 30 de noviembre de 2004, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 del 11 de febrero de 2002 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia.

Traducción Oficial de las autenticaciones notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por **PHARMACIA ITALIA S.P.A.** a **Carlos R. Olarte**, y/o **James Ian Raisbeck** y/o **Ana Maria Frieri**, documento este que viene en español y se explica por sí solo.

(Fdo.) Grover F. Fuller Jr, Apoderado Autorizado, 5 de octubre de 2004.

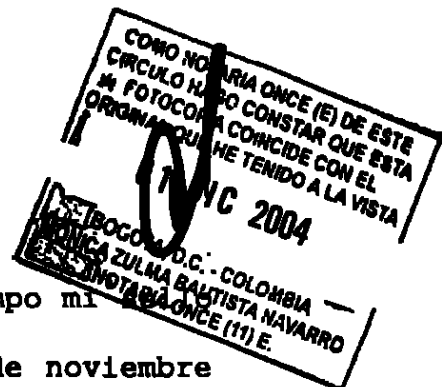
EL SUSCRITO KENNETH GREENWOOD, Notario Público de Egham, Surrey, debidamente admitido y juramentado por ejercer en Egham, Surrey.

POR EL PRESENTE CERTIFICA Y ATESTIGUA:

Que las firmas de documento anexo son auténticas.

EN FE DE LO CUAL firmo de mi puño y letra y estampo mi oficial en Town of Egham a los 13 días del mes de noviembre de 2004.

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 82.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO



5

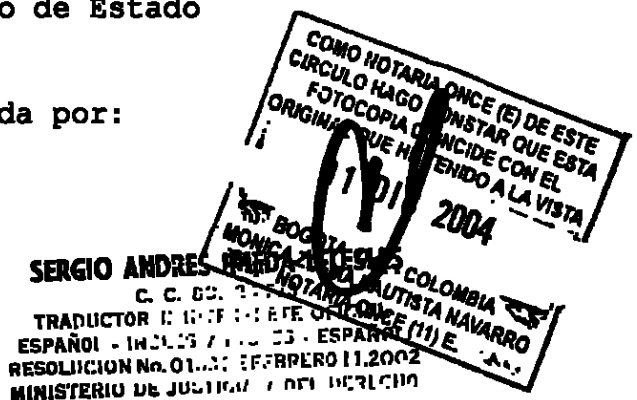
APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
El presente documento público
2. Fue firmado por Kenneth Greenwood
3. Que actuó en su calidad de Notario Público
4. Lleva el sello del mencionado Notario Público
Se certificó
5. En Londres 6. El 2 de noviembre de 2004
7. Por parte del Principal Secretario de Estado de Su
Majestad para Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad.
8. Bajo el Número **6547093**
9. Sello de la Oficina de Asuntos Extranjeros y de la
Mancomunidad
10. Firmado por J. Johnson, Secretario de Estado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
C.C. 80.424.773 de Bogotá



6

Solicitors • Commissioners for Oaths • Notaries Public

Kenneth Greenwood - Notary Public

Nicholas D. Jamison - Notary Public

47A HIGH STREET
EGHAM • SURREY
TW20 9ES
Telephone - 01784 432282

Conveyancer
Francis Bothe

FAX No. 01784 431984 DX 53100 Egham

Our Ref

Your Ref

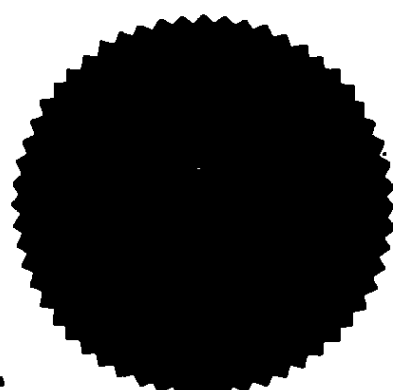
Date

I, KENNETH GREENWOOD, Notary Public of the Town of Egham in Surrey,
duly admitted and sworn, practising in the said Town,

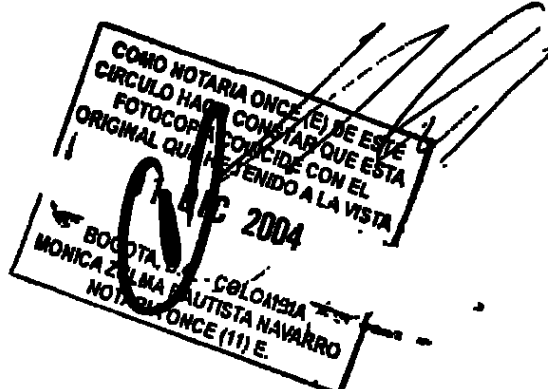
DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

THAT the signatures set and subscribed at the foot of the hereunto annexed
document are genuine.

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal
of Office in the Town of Egham aforesaid, this *1st* day of *November* Two
Thousand and Four



NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION IS PERMANENT



562)

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **K Greenwood**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

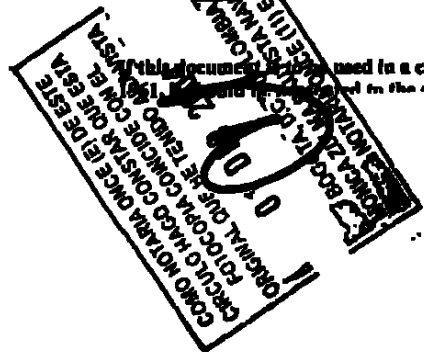
5. at London/Londres
6. the/le **02 November 2004**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G547093**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **J. Johnson**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat



This document is not valid in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961.

4

PC27270/700156
CO-2

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, PHARMACIA ITALIA S.P.A.,
a corporation organized under the laws of
Italy
located in
Via Robert Koch 1.2, I-20152 Milan, Italy

declares that it hereby grants to

CARLOS R. OLARTE,
J. IAN RAISBECK y
ANA MARIA FRIERI

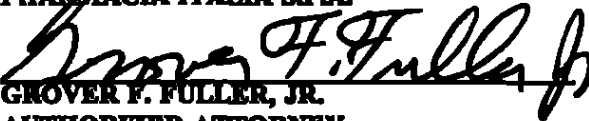
a full and sufficient power of attorney to apply to
the proper national officers and authorities for the
issue of: Patents, Utility Models and
Industrial Designs

to which end it empowers them to take all steps
necessary before said authorities for the objects
stated, to file petitions, prepare descriptions, make
protests, declarations, appeals and objections, pay
imposts, apply for certifications, receive documents
and securities, abandon applications and collect
refunds. To the said mandatories sufficient power
is granted hereby to receive notifications for and on
behalf of the Company, to confer powers on those
who are to represent the company judicially and
extrajudicially, to answer in court in the matter of
all claims and demands that may be presented in
connection with the marks, and to do everything
that may be required, before administrative or
judicial officers of any class giving them likewise
power to substitute these presents and revoke such
substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York,
USA

Dated 05 October 2004

PHARMACIA ITALIA S.P.A.


GROVER F. FULLER, JR.
AUTHORIZED ATTORNEY

PODER

La abajo firmada

PHARMACIA ITALIA S.P.A.

domicilada en

Via Robert Koch 1.2, I-20152 Milan,
Italia.

declara por el presente otorgar a

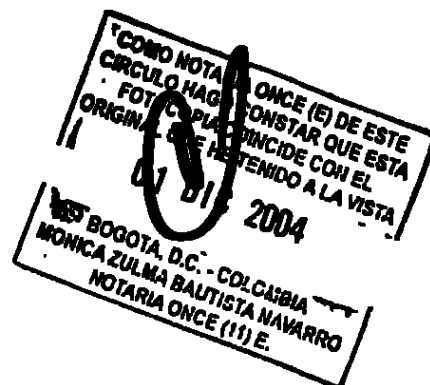
CARLOS R. OLARTE,
J. IAN RAISBECK y
ANA MARIA FRIERI

poder especial amplio y bastante para recabar de las
oficinas y autoridades nacionales que correspondan,
la obtención de: Patentes, Modelos de
Utilidad y Diseños Industriales

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas
autoridades, todos los pasos necesarios al objeto
indicado, elevar solicitudes, formular descripciones,
protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos,
oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir
documentos y valores, desistir y percibir. Se
concede a los expresados mandatarios poder
bastante para recibir notificaciones a nombre de la
compañía, otorgar poderes a quienes vayan a
representar a la compañía judicial y
extrajudicialmente, responder en juicio a todas las
reclamaciones o demandas que por motivo de las
marcas se presentaren y hacer cuanto fuere
necesario, ante las autoridades administrativas o
judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo
facultad para sustituir el presente y en caso
necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en New York, New York, USA

a los 5 días de Octubre de 2004



CESION

Por contraprestación onerosa recibida por nosotros de **PHARMACIA ITALIA S.P.A.** sociedad organizada y existente conforme a las leyes de Italia, domiciliada en **Via Robert Koch 1.2, I-20152 Milan, Italia**, por el presente vendemos y cedemos a la mencionada **PHARMACIA ITALIA S.P.A.**, todo nuestro derecho, título e interés en nuestro invento para una nueva y útil mejora en **SALES FARMACEUTICAS DE REBOXETINA**, en cuanto respecta a la República de Colombia, tan ampliamente como se describe plenamente en la especificación, y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia que expida dicha patente a nombre de la citada **PHARMACIA ITALIA S.P.A.**, de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual firmamos este documento de nuestro puño y letra

Nerviano, 13 octubre de 2004, (Fdo.) Massimo Zampieri

Nerviano, 13 octubre de 2004, (Fdo.) Annalisa Airolidi

Nerviano, 13 octubre de 2004, (Fdo.) Alessandro Martini

El suscrito KENNETH GREENWOOD, Notario Público de Town de Egham en Surrey, debidamente autorizado bajo juramento por el presente certifico que las firmas del documento precedente son auténticas.

EN FE DE LO CUAL firmo y de mi puño y letra y estampo mi Sello oficial en Town of Egham el 15 de noviembre de 2004.

(Fdo) Kenneth Greenwood, Notario Público con cargo vitalicio.

(Sello Oficial)

20

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

El presente documento público

2. Fue firmado por: K. Greenwood

3. Que actuó en su calidad de Notario Público

4. Lleva el sello del mencionado Notario Público

Se certifico

5. En Londres

6. El 02 de noviembre de 2004

7. Por parte del Principal Secretario de Estado de su
Majestad para Asuntos Extranjeros y de la
Mancomunidad.

8. Bajo el Número G547092

9. Lleva el Sello de la Oficina de Asuntos Extranjeros y
de la Mancomunidad de Londres.

10. Firmado por J. Johnson.

HORNE ENGALL & FREEMAN

Solicitors • Commissioners for Oaths • Notaries Public

47A HIGH STREET
EGHAM • SURREY
TW20 9ES
Telephone - 01784 432282

FAX No. 01784-431984 DX 53100 Egham

04/145
M
Kenneth Greenwood - Notary Public
Nicholas D. Jamison - Notary Public

Conveyancer
Francis Bothe

Our Ref

Your Ref

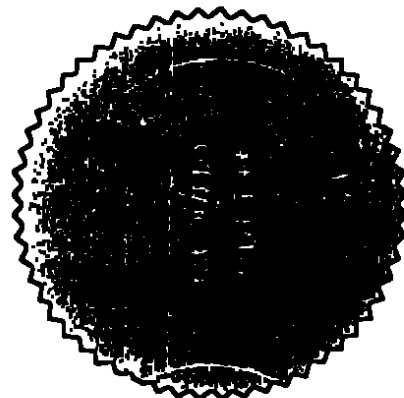
Date

**I, KENNETH GREENWOOD, Notary Public of the Town of Egham in Surrey,
duly admitted and sworn, practising in the said Town,**

DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

**THAT the signatures set and subscribed at the foot of the hereunto annexed
document are genuine.**

**IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal
of Office in the Town of Egham aforesaid, this 1st day of November Two
Thousand and Four**



**NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION IS PERMANENT**

362)

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le 02 November 2004
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G547092**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: J. Johnson



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

12

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PHARMACIA ITALIA S.P.A. a corporation organized under the laws of Italy whose full post office address is Via Robert Koch 1.2, I-20152 Milan, Italy, I (we) do hereby sell and assign to the said PHARMACIA ITALIA S.P.A., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in PHARMACEUTICAL SALTS OF REBOXETINE so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PHARMACIA ITALIA S.P.A. in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Nerviano 13 oct 2004 Massimo Zampieri
Place, date and signature - Massimo Zampieri

Nerviano 13 Oct 04 Annalisa Airola
Place, date and signature - Annalisa Airola

Nerviano 13 Oct 04 Alessandro Martini
Place, date and signature - Alessandro Martini

13

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 December 2003 (24.12.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/106441 A1

- (51) International Patent Classification: C07D 265/30, A61K 31/5375, A61P 25/24
- (21) International Application Number: PCT/EP03/05261
- (22) International Filing Date: 4 June 2003 (04.06.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 02077366.9 17 June 2002 (17.06.2002) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US): PHARMACIA ITALIA S.P.A. [IT/IT]; Via Robert Koch 1.2, I-20152 Milan (IT).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (for US only): ZAMPIERI, Massimo [IT/IT]; Via Luigi Malcorati, 1, I-20052 Monza (IT). AIROLDI, Annalisa [IT/IT]; Via Roma, 10, I-20020 Nosate (IT). MARTINI, Alessandro [IT/IT]; Via Desiderio da Sottignano, 14, I-20149 Milano (IT).
- (74) Common Representative: PHARMACIA ITALIA S.P.A.; Via Robert Koch 1.2, I-20152 Milan (IT).
- (81) Designated States (national): AR, 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, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
— with amended claims
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 03/106441 A1

(54) Title: PHARMACEUTICAL SALTS OF REBOXETINE

(57) Abstract: The present invention relates to novel crystalline, water-soluble salts of the 2S,3S enantiomer of reboxetine, which are the fumarate and succinate salts thereof, to a process for their preparation, to their utility in therapy and to pharmaceutical compositions containing them.

14

PHARMACEUTICAL SALTS OF REBOXETINE

5 Field of the invention

The present invention relates to novel crystalline, water-soluble salts of the 2S,3S enantiomer of reboxetine, which are the fumarate and succinate salts thereof, to a process for their preparation, to their utility in therapy and to pharmaceutical compositions containing them.

10

Background of the invention

Reboxetine, 2-[α -(2-ethoxy-phenoxy)-benzyl]-morpholine, was first taught by GB 2014981B, which describes its utility for the treatment of depression. Reboxetine is a selective norepinephrine reuptake inhibitor, it is a safe drug and a superior treatment for those disorders in mammals, comprising humans, that need a selective norepinephrine reuptake inhibition. In fact it has few if any physiological effects besides those on norepinephrine processing, and therefore is free of side effects and unwanted activities. GB 2176407B provides single 2R,3R and 2S,3S enantiomers of reboxetine. The 2S,3S enantiomer of reboxetine, hereafter named as SS-reboxetine, was found to be endowed with a selective norepinephrine reuptake inhibition activity significantly higher than racemate reboxetine.

There are several patent documents describing new uses of reboxetine, for instance US 6,391,876; US 6,046,193; US 6,184,222 US 6,028,070 and WO 02/36125. However the single fumarate and succinate salts of SS-reboxetine have never been described before.

25 Reboxetine mesylate salt is on the market as racemate and is preferably administered in solid pharmaceutical forms. Similarly, SS-reboxetine mesylate is under development for administration to mammals in solid pharmaceutical forms, which are the most appropriate for administration to patients in need of selective norepinephrine reuptake inhibition. However, compound SS-reboxetine mesylate has shown poor physicochemical characteristics and instability due to its hygroscopicity.

30 Moisture uptake is a significant concern for pharmaceutical powders. Moisture have been shown to have a significant impact, for example, on the physical, chemical and

15

manufacturing properties of drugs, excipients and formulations. It is also a key factor in taking decisions related to packaging, storage, handling and shelf life and successful development requires a sound understanding of hygroscopic properties.

For instance, conversion from an anhydrous to a hydrate form may be observed when
5 the relative humidity exceeds a critical level and moisture content rapidly increases in the solid. This has not only an impact on the physico-pharmaceutical properties of the drug per se, but also on its biopharmaceutical perspective. Moreover, it is well known, that hydrate forms usually tends to be less soluble with respect to a homologous anhydrous form, with potential detrimental effect also on the dissolution rate properties
10 of the active compound per se and on its absorption profile through the gastrointestinal tract. At the same manner, conversion from a crystalline to an amorphous form may be observed in presence of relative humidity, with potential disadvantages in terms of physical stability (the active drug substance can for instance behave in a deliquescent way) or chemical stability, in fact the amorphous structure being thermodynamically
15 activated is more prone to chemical degradation and to chemical interaction with other chemical species. Thus the performance and the efficacy of both formulation and active ingredient may be significantly changed.

In particular, as far as SS-reboxetine is concerned, it has been ascertained that the anhydrous mesylate salt is per se thermodynamically unstable and tends to transform
20 itself with ageing into a hydrate form. Even more, the anhydrous form tends to lose its crystalline structure while exposed to high relative humidity environment, thus transforming it into a less chemically stable amorphous form.

Accordingly, there is a need in therapy of a water-soluble SS-reboxetine salt endowed with lower hygroscopicity and good and reproducible biopharmaceutical properties for
25 allowing a safer and efficacious oral administration.

The above technical problem has been solved by the inventors of the present invention by providing two novel salts of SS-reboxetine having improved physico-chemical properties. In fact, the novel salts are crystalline, poorly hygroscopic, rapidly-dissolving solids with high water solubility and in addition are substantially more stable than the
30 mesylate salt. They thus possess important advantages in handling, storage and formulations, etc., in addition to possessing all the other advantages, in particular therapeutic advantages, exhibited by the mesylate salt

16

Description of the invention

A first object the invention is to provide a novel crystalline, water-soluble salt of 2S,3S enantiomer of 2-[α -(2-ethoxy-phenoxy)-benzyl]-morpholine, which is the fumarate salt and the succinate salt thereof.

5

2S,3S enantiomer of 2-[α -(2-ethoxy-phenoxy)-benzyl]-morpholine is hereafter named as SS-reboxetine.

Fumarate and succinate salts of SS-reboxetine can be obtained by known analogy methods by means of stoichiometric adding of aqueous solutions of the counterion to the free base dissolved in a suitable solvent. Such solvent is preferably an organic, in particular anhydrous, solvent chosen preferably from methanol, ethanol, dioxane and dimethylformamide. If necessary, the precipitation of the obtained salt may be favoured by adding an anhydrous apolar solvent, for instance diethylether, n-hexane or cyclohexane.

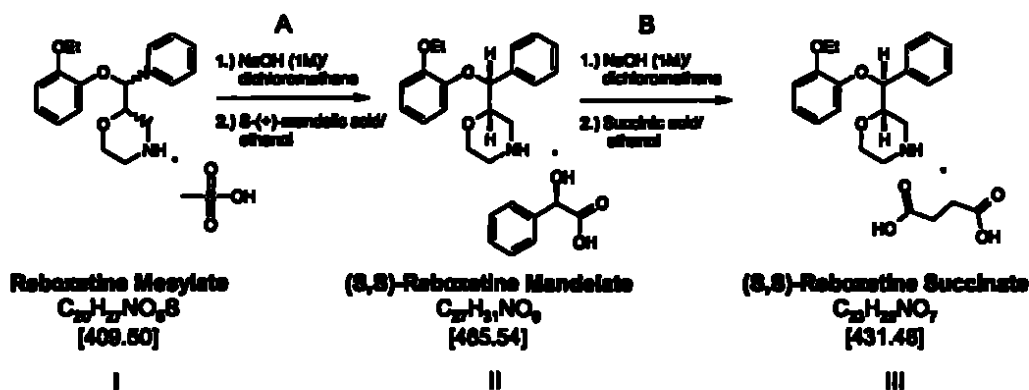
15 The free SS-reboxetine base can be obtained by the corresponding mesylate salt by known methods. The mesylate salt of SS-reboxetine can be obtained as described in GB 2167407B.

According to a preferred feature of the invention, fumarate and succinate salts of SS-reboxetine can be obtained by reacting SS-reboxetine freebase with fumaric acid or succinic acid, respectively, in a suitable lower alkanol preferably ethanol, followed by controlled crystallization process. A lower alkanol is for instance a C1-C4 alkanol, preferably ethanol.

SS-reboxetine freebase in its turn can be obtained by reacting SS-reboxetine mandelate with a suitable basic agent, for instance sodium hydroxide. SS-reboxetine mandelate in its turn can be obtained by reacting reboxetine freebase with (S)-(+)-mandelic acid in a suitable lower alkanol followed by controlled crystallization process. Reboxetine freebase can be obtained by reacting reboxetine mesylate with a suitable basic agent, for instance sodium hydroxide.

25
30

Such preferred feature, which is a further object of this invention can be exemplified as follows:



The fumarate and succinate SS-reboxetine salts thus obtained have a crystalline structure.

5

Intermediate compound SS-reboxetine mandelate is a novel compound and a further object of the invention.

Object of the invention are also metabolites, metabolic precursors (also known as pro-drugs) and hydrate forms of SS-reboxetine fumarate and succinate salts.

10

A further object of the invention is to provide a pharmaceutical composition comprising a salt of SS-reboxetine, which is the fumarate salt or the succinate salt thereof, as active ingredient and a pharmaceutically acceptable excipient and/or carrier.

15 A pharmaceutical composition can be formulated according to known method in the art in any of the pharmaceutical forms known in the art for administration to a mammal, including humans. For instance, a pharmaceutical composition containing a compound of the invention, as an active ingredient, and a suitable carrier and/or excipient can be prepared as known from GB 2014981B.

20

A further object of the invention is to provide a salt of SS-reboxetine, which is the fumarate salt or the succinate salt thereof, for the use as a medicament, in particular as a selective norepinephrine reuptake inhibitor.

18

A further object of the invention is to provide the use of a salt of SS-reboxetine, which is the fumarate salt or the succinate salt thereof, in the manufacture of a pharmaceutical composition for use in treating a mammal, comprising a human being, suffering from a disease state treatable by selective norepinephrine reuptake inhibition.

5

A further object of the invention is to provide a method for treating a mammal, including a human being, in need of selective norepinephrine reuptake inhibition comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a salt of SS-reboxetine, which is the fumarate salt or the succinate salt thereof.

10

Accordingly, the novel SS-reboxetine salts of the invention, either alone or in association with other therapeutic agents, are useful for treating a mammal, comprising humans, suffering from a disease state treatable by selective norepinephrine reuptake inhibition.

15

The term "disease state treatable" means that the treatment according to the invention provides remission of the disease state or, at least, the conditions and quality of life of the mammal under treatment are improved.

Examples of such disease states are in particular nervous system disorders selected from the group consisting of addictive disorders (including those due to alcohol, nicotine, and other psychoactive substances) and withdrawal syndrome, adjustment disorders (including depressed mood, anxiety, mixed anxiety and depressed mood, disturbance of conduct, and mixed disturbance of conduct and mood), age-associated learning and mental disorders (including Alzheimer's disease), anorexia nervosa, apathy, attention-deficit (or other cognitive) disorders due to general medical conditions, attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), bipolar disorder, bulimia nervosa, chronic fatigue syndrome, chronic or acute stress, chronic pain, neuropathic pain, neuralgias including postherpetic neuralgias, conduct disorder, cyclothymic disorder, depression (including refractory depression, adolescent depression and minor depression), dysthymic disorder, fibromyalgia and other somatoform disorders (including somatization disorder, conversion disorder, pain disorder, hypochondriasis, body dysmorphic disorder, undifferentiated somatoform disorder, and somatoform NOS), generalized anxiety

10 disorder (GAD), incontinence (i.e., stress incontinence, genuine stress incontinence, and mixed incontinence), inhalation disorders, intoxication disorders (alcohol addiction), mania, migraine headaches, obesity (i.e., reducing the weight of obese or overweight patients), obsessive compulsive disorders and related spectrum disorders, oppositional defiant disorder, panic disorder, peripheral neuropathy, diabetic neuropathy, post-traumatic stress disorder, premenstrual dysphoric disorder (i.e., premenstrual syndrome and late luteal phase dysphoric disorder), psychotic disorders (including schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders), seasonal affective disorder, sleep disorders (such as narcolepsy and emuresis), social phobia (including social anxiety disorder), specific developmental disorders, selective serotonin reuptake inhibition (SSRI) "poop out" syndrome (i.e., wherein a patient who fails to maintain a satisfactory response to SSRI therapy after an initial period of satisfactory response), and TIC disorders (e.g., Tourette's Disease). As stated above, the novel SS-reboxetine salts of the invention can be used also in association with other therapeutic agents, for instance with pindolol for fast onset of antidepressant activity, with detrol for incontinence, and with a neuroleptic agent, e.g. a typical or atypical antipsychotic agent, to treat schizophrenia.

20 The effective dose of SS-reboxetine fumarate or SS-reboxetine succinate salt may vary according to the disease, severity of the disorder and the conditions of the patient to be treated. Therefore the optimal dose for each patient, as always, must be set by the physician. Anyway, the effective dosage range may be from about 0.5 mg/day to about 20 mg/day, preferably from about 1 to about 15 mg/day (calculated as free base), either as a single or multiple divided daily dosages.

25 SS-reboxetine fumarate and SS-reboxetine succinate are readily orally absorbed, therefore they are preferably orally administered. Anyway, they may be administered by any administration route, for instance by parenteral, topical, rectal and nasal route.

30 The following examples illustrate the invention.

Example 1

20

Preparation of Reboxetine S,S enantiomer Succinate salt

Succinate salt of S,S-reboxetine has been synthesized by adding a stoichiometric amount of succinic acid to the ethanolic solution of the free base.

- 16 ml of a methanolic solution containing 2.5 g of succinic acid has been added to 4.1 g
5 of free base (yellow-orange oil) dissolved in 75 ml of absolute ethanol.

The solution was then heated under stirring at 40°C for about 20 minutes. The solution has become colorless and a white, fine precipitate was observed. The yield of crystallization was then forced by cooling the slurry at -30°C to facilitate the salt formation.

- 10 The solid was then separated by vacuum filtration and dried about 8 hours under vacuum at 40°C. At the above conditions here described, the succinate salt of S,S-reboxetine was obtained.

Example 2

- 15 **Preparation of Reboxetine S,S enantiomer Fumarate salt**

Fumarate salt of S,S-reboxetine has been synthesized by means of the same stoichiometric crystallization technique described above.

1.6 g of fumaric acid suspended in 10 ml of absolute ethanol has been added to 4.1 g of free base dissolved in 75 ml of absolute ethanol.

- 20 The solution was then heated under stirring at 40°C for a few minutes. At once formation of white-rose, spherical agglomerates was observed. The yield of crystallization was then forced by cooling the slurry at -30°C to facilitate the salt formation. The solid was then separated by vacuum filtration and dried about 8 hours under vacuum at 40°C. By means of the below procedure, the fumarate salt of S,S-
25 reboxetine was obtained.

Example 3**Preparation of Reboxetine S,S enantiomer Succinate salt**

- Step A:** Freebase reboxetine mesylate with aqueous sodium hydroxide into a
30 dichloromethane phase. Evaporate dichloromethane from the reboxetine freebase and add ethanol. Dissolve 1.1 equivalents of (S)-(+)-mandelic acid in ethanol. Mix the freebase and acid solutions to form a precipitate of (S,S)-reboxetine mandelate

28

following a controlled crystallization process. Isolate the solids by filtration and drying. Upgrade chiral purity of the (S,S)-reboxetine by reflux and recrystallization in ethanol. Isolate solids again by filtration and drying.

- 5 **Step B:** Freebase (S,S)-reboxetine mandelate with aqueous sodium hydroxide into a dichloromethane phase. Evaporate dichloromethane from the reboxetine freebase and add ethanol. Dissolve 1.0 equivalents of succinic acid in ethanol. Mix the freebase and acid solutions to form a precipitate of (S,S)-reboxetine succinate following a controlled crystallization process. Isolate the solids by filtration and drying.

10

Analytical Results

X-ray powder diffraction (XRD)

The SS-reboxetine fumarate and SS-reboxetine succinate salts were characterized by X-ray powder diffraction (XRD), as follows:

- 15 Powder X-ray diffraction was performed using a Siemens D-500 apparatus, irradiating powder samples with a CuK α -graphite-monochromatic (40 kV 40 mA) source between 5° and 35° (2 θ) at room temperature. The scan was made of 0.05° steps and the count time was 7 seconds per step.

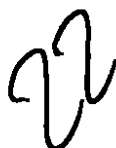
The main X-ray diffraction peaks of succinate and fumarate salts are here below summarized in the following Table I (succinate salt) and Table II (fumarate salt).

20

The relevant spectra are reported in Figures 1 and 2.

Table I

Angle (°2 θ)	Relative Intensity
6.45	39.3
9.00	37.9
12.85	51.5
16.85	44.7
18.10	27.7
19.30	19.8
21.20	51.9
22.05	16.9



24.05	100.0
25.70	20.1
30.10	27.7
30.30	29.0
30.90	18.9

Table II

Angle (°2 θ)	Relative Intensity
6.40	28.9
8.90	71.9
12.75	92.1
16.65	94.0
17.40	31.5
17.85	30.2
21.30	39.9
22.25	40.1
23.20	29.9
24.05	100
25.60	32.0
25.70	31.7
29.85	35.4

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

- 5 DSC analyses were carried out with a Perkin-Elmer DSC-7 apparatus. Aluminium DSC pans were loaded with about of 2 mg of sample. The temperature range of analysis was between 30° and 210°C. The samples were analyzed under nitrogen flow (to eliminate oxidative and pyrolytic effects) at a heating rate of 10°C/min.

For succinate salt the observed melting endotherm was at approximately 148°C [heat
10 fusion (ΔH_f) approximately 120 J/g]. The melting endotherm of fumarate salt was at approximately 171°C [heat fusion (ΔH_f) approximately 100 J/g].

Stability data

Solid state of succinate and fumarate salts has been controlled after an accelerated stability plan. The samples were conserved for 2 weeks at 65°C in glasses HPLC vials and then controlled by means of DSC.

No changes in solid state were observed for both the samples.

5

Solubility

The determination of water solubility of succinate and fumarate salts of S,S-reboxetine has been performed by means of the following procedure: an excess solid (in order to have saturated solutions) has been added into a vial to 1.5 ml of water. The vials were stirred mechanically shaken at 37°C. At appropriate time (i.e. 1 hour) samples were withdrawn and solubility assayed by means of a specific HPLC assay.

10

The results are here below summarized in Table III.

Table III

Sample	Aqueous solubility (mg/ml)		
	1 h stirring	2 hrs stirring	24 hrs stirring
Succinate salt	30	30	35
Fumarate salt	9	9	9

15

Dynamic Moisture Sorption Gravimetry (DMSG)

The water uptake of succinate and fumarate salts of S,S-reboxetine was investigated by submitting a sample of such salts to a hygroscopicity test by means of a DVS 1000 (SMS) according to the principle of Dynamic Moisture Sorption Gravimetry (DMSG).

- 20 The apparatus is a "controlled atmosphere microbalance" where the weighed sample is exposed to programmed variations of the relative humidity (RH) at a constant and controlled temperature. The measured parameters (weight, time and RH), reported in Excel worksheets, allowed obtaining hygroscopicity curves over the tested RH range. Multiple sorption/desorption cycles between 0% and 90% RH were performed at 25°C.
- 25 Progressive variations of RH were of 10%; they were operated by the software at the equilibration of the sample weight. This condition was defined at a constant rate of percent weight variation 0.005%/min (average of 5 minutes survey). The experimental results were reported in the DVS Isotherm Reports and Isotherm Plots.

24

The water uptake of succinate and fumarate salts of S,S-reboxetine is here below summarized in the following Table IV.

Table IV

Relative Humidity (%)	Succinate salt Water uptake %	Fumarate salt Water uptake %
20	0.03	0.06
35	0.06	0.11
50	0.10	0.16
65	0.14	0.21
80	0.21	0.31
90	0.29	0.47

5

The sorption profiles of the two salts are shown in Figure 3. The water uptake observed is anyway reversible, thus non altering the chemical, physico-chemical and solid state characteristics of both fumarate and succinate salts:

For comparison purposes also solid state characterization of S,S-reboxetine mesylate was characterized by means of the techniques described above.

10

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

The melting point, determined by means of DSC analyses measuring the endothermic feature related to sample fusion, was about 106°C.

15

Thermogravimetric Analysis (TGA)

The volatile content measured by means of Thermogravimetric Analysis (TGA) was relevant: in fact, a weight loss of about 2% was detected upon heating showing a related thermal feature. Whereas for SS-reboxetine fumarate and succinate salts a negligible weight loss was measured.

20

Dynamic Moisture Sorption Gravimetry (DMSG)

During DVS analyses, similar to those previously described, this compound showed a relevant tendency to moisture uptake. The amount of water taken up by the sample after

95

the DVS sorption step was only partially eliminated by decreasing relative humidity and solid state modification was observed by means of DSC analyzing the tested sample. The obtained results are summarized in the Table V, reporting the water uptake expressed as percent change in mass, and Figure 4.

5

Table V

Relative Humidity (%)	Sorption Cycle Water content %	Desorption Cycle Water content %
0	0.0	4.3
20	0.5	4.5
35	0.6	4.6
50	0.7	4.6
65	0.9	4.6
80	4.5	4.7
90	8.7	8.7

The above comparative testing results, obtained through the main analytical techniques to characterise succinate, fumarate and mesylate salts of S,S-reboxetine, are here below summarize.

10

Dynamic Moisture Sorption Gravimetry

Hygroscopicity tests operated by means of a DVS 1000 (SMS) according to the principle of Dynamic Moisture Sorption Gravimetry (DMSG) before reported, show that mesylate salt tends to adsorb a high amount of water (up to 9 % at 90% RH) while the uptakes of the new succinate and fumarate salts below 0.5 %. Furthermore mesylate salt retains about half of the detected uptake (about 4 %) also after re-equilibration and show modification of solid structure (loss of crystallinity observed by DSC).

15

The comparison between the behaviour of the different salts in the presence of moisture can be summarized as here below in Table VI (the relevant raw data are above shown in Tables 3 and 4, and Figures 3 and 4)

20

26

Table VI

Salt	Succinate salt	Fumarate salt	Mesylate salt
Effects of moisture uptake →	Reversible water uptake dependent on Relative Environmental Humidity. No changes in crystalline form (Figure 3)	Reversible water uptake dependent on Relative Environmental Humidity. No changes in crystalline form (Figure 3)	Irreversible change in crystalline form due to water uptake. Retention of water even when the drug is re-exposed at lower humidities (Figure 4)

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

- DSC analyses were executed as reported above also on the samples recovered after
- 5 DVS tests, executed according to the DMSG principle. As shown below in Figure 5, DSC profiles of SS-reboxetine succinate and fumarate salts were unchanged after equilibration at high humidity according to the DVS test method (maximum relative humidity of 90% at 25°C and equilibration up to 0.005%/min or no more than 360 minutes).
- 10 On the other hand, mesylate salt was affected by a complete destructuration indicated by the disappearance of the main thermal feature (dehydration at about 50°C and melting at about 105°C).

- From the above comparative data the person skilled in the art will appreciate that the
- 15 new salts of the invention are an improved and valuable new tool in therapy.

22

Claims

1. A salt of 2S,3S enantiomer of 2- $\{\alpha$ -(2-ethoxy-phenoxy)-benzyl]-morpholine, which is the fumarate salt or the succinate salt thereof.
- 5 2. A salt, as claimed in claim 1, which is the fumarate salt.
3. A salt, as claimed in claim 1, which is the succinate salt.
- 10 4. A pharmaceutical composition comprising a salt, as claimed in claim 1, as active ingredient and a pharmaceutically acceptable excipient and /or carrier.
5. A salt, as claimed in claim 1, for the use as a medicament.
- 15 6. A salt, as claimed in claim 1, for use as selective norepinephrine reuptake inhibitor.
7. Use of a salt, as claimed in claim 1, in the manufacture of a pharmaceutical composition for use in treating a mammal, including humans, suffering from a disease state treatable by selective norepinephrine reuptake inhibition.
- 20 8. Method for treating a mammal in need of selective norepinephrine reuptake inhibition comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a salt of SS-reboxetine, which is the fumarate salt or the succinate salt thereof.
- 25 9. A method, as claimed in claim 8, wherein the mammal is a human being.
10. A process for the preparation of a salt of 2S,3S enantiomer of 2- $\{\alpha$ -(2-ethoxy-phenoxy)-benzyl]-morpholine, which is the fumarate salt or the succinate salt thereof, which comprises: reacting 2- $\{\alpha$ -(2-ethoxy-phenoxy)-benzyl]-morpholine with (S) (+) mandelic acid so obtaining 2S,3S 2- $\{\alpha$ -(2-ethoxy-phenoxy)-benzyl]-morpholine mandelate; reacting 2S,3S 2- $\{\alpha$ -(2-ethoxy-phenoxy)-benzyl]-morpholine mandelate with a suitable basic agent so obtaining the corresponding free base; and reacting
- 30

28

2S,3S 2-[α -(2-ethoxy-phenoxy)-benzyl]-morpholine with fumaric acid or succinic acid, respectively, followed by a controlled crystallization process.

11. 2S,3S 2-[α -(2-ethoxy-phenoxy)-benzyl]-morpholine mandelate.

AMENDED CLAIMS

[received by the International Bureau on 29 September 2003 (29.09.03);
original claim 11 cancelled; all other claims unchanged]

1. A salt of 2S,3S enantiomer of 2-[α -(2-ethoxy-phenoxy)-benzyl]-morpholine, which is the fumarate salt or the succinate salt thereof.
- 5 2. A salt, as claimed in claim 1, which is the fumarate salt.
3. A salt, as claimed in claim 1, which is the succinate salt.
- 10 4. A pharmaceutical composition comprising a salt, as claimed in claim 1, as active ingredient and a pharmaceutically acceptable excipient and /or carrier.
5. A salt, as claimed in claim 1, for the use as a medicament.
- 15 6. A salt, as claimed in claim 1, for use as selective norepinephrine reuptake inhibitor.
7. Use of a salt, as claimed in claim 1, in the manufacture of a pharmaceutical composition for use in treating a mammal, including humans, suffering from a disease state treatable by selective norepinephrine reuptake inhibition.
- 20 8. Method for treating a mammal in need of selective norepinephrine reuptake inhibition comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a salt of SS-reboxetine, which is the fumarate salt or the succinate salt thereof.
- 25 9. A method, as claimed in claim 8, wherein the mammal is a human being.
10. A process for the preparation of a salt of 2S,3S enantiomer of 2-[α -(2-ethoxy-phenoxy)-benzyl]-morpholine, which is the fumarate salt or the succinate salt thereof, which comprises: reacting 2-[α -(2-ethoxy-phenoxy)-benzyl]-morpholine with (S) (+) mandelic acid so obtaining 2S,3S 2-[α -(2-ethoxy-phenoxy)-benzyl]-morpholine mandelate; reacting 2S,3S 2-[α -(2-ethoxy-phenoxy)-benzyl]-morpholine mandelate with a suitable basic agent so obtaining the corresponding free base; and reacting 2S,3S 2-[α -(2-ethoxy-phenoxy)-benzyl]-morpholine with fumaric acid or succinic acid, respectively, followed by a controlled crystallization process.
- 30

AMENDED SHEET (ARTICLE 19)

30

Figure 1

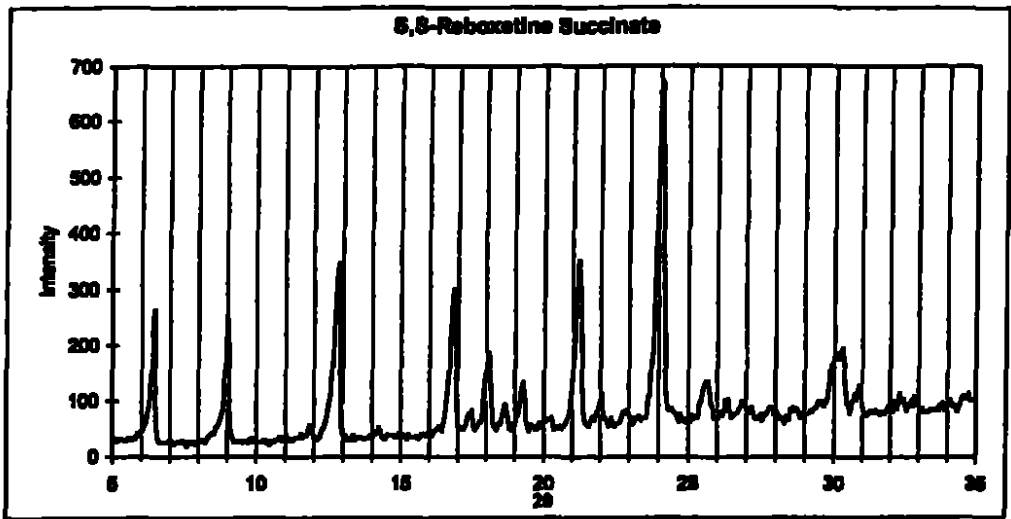
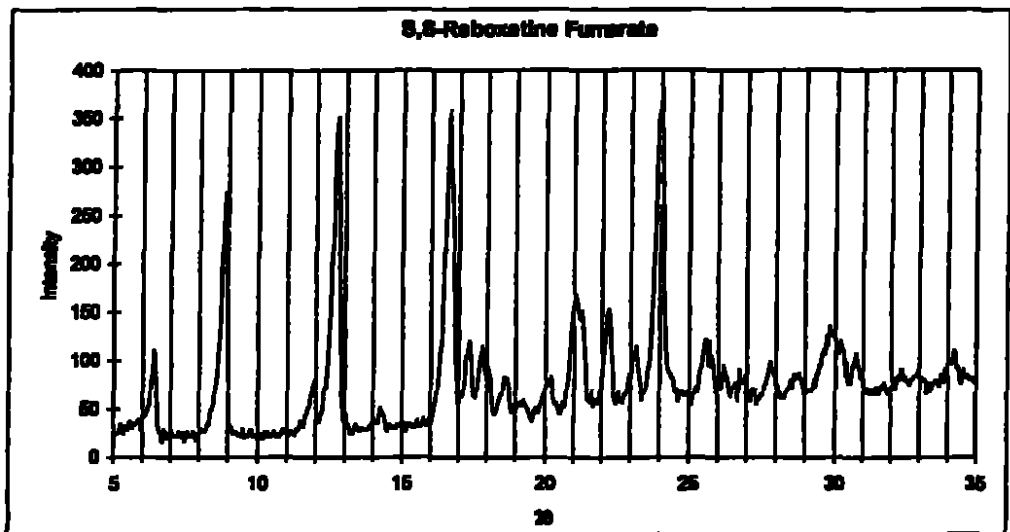


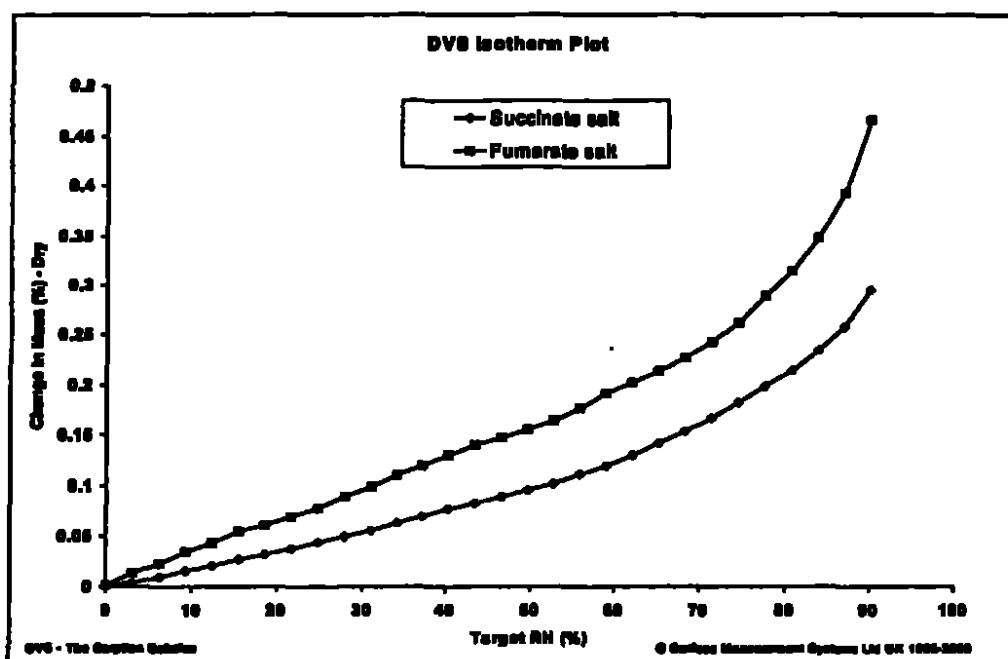
Figure 2



38

2/3

Figure 3



32

Figure 4

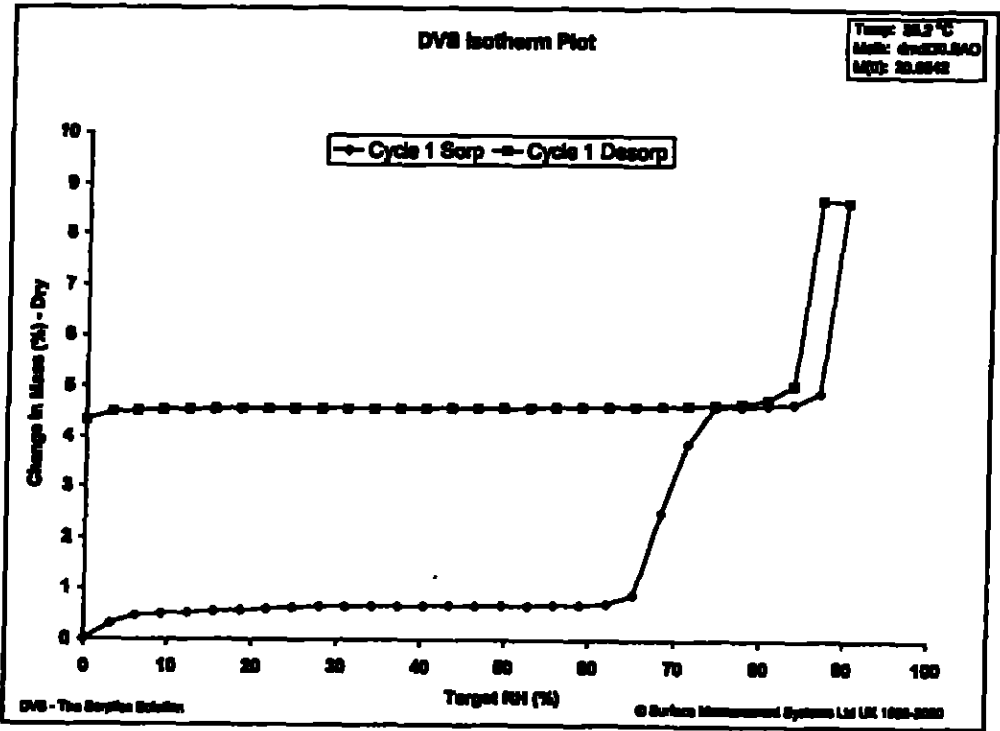
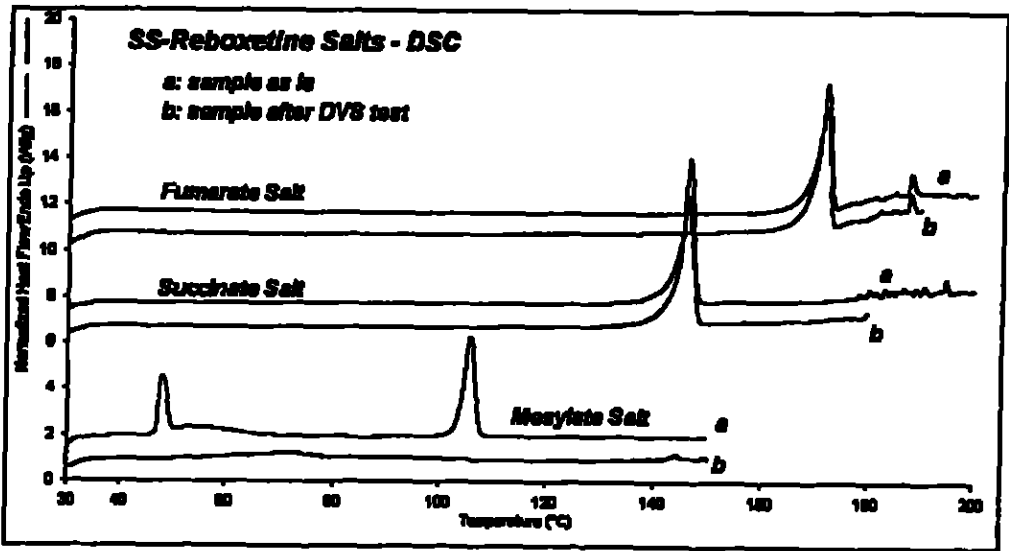


Figure 5



23

SALES FARMACÉUTICAS DE REBOXETINA

Campo de la invención

La presente invención se refiere a sales solubles en agua, cristalinas
5 nuevas del enantiómero 2S,3S de la reboxetina, las cuales son las sales fumarato y succinato del mismo, a un procedimiento para su preparación, a su utilidad en terapia y a composiciones farmacéuticas que las contienen.

Antecedentes de la invención

La reboxetina, 2-[α -(2-etoxi-fenoxi)-bencil]morfolina, se dio a conocer
10 primeramente en el documento GB 2014981B, el cual describe su utilidad para el tratamiento de la depresión. La reboxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de la norepinefrina, es un fármaco seguro y un tratamiento superior para aquellos trastornos en mamíferos, comprendiendo humanos, que necesitan una inhibición selectiva de la recaptación de la norepinefrina. De
15 hecho presenta algunos efectos fisiológicos, si los tiene, además de aquellos del procesamiento de la norepinefrina, y por tanto, está libre de efectos secundarios y actividades no deseadas. El documento GB 2176407B proporciona enantiómeros 2R,3R y 2S,3S de la reboxetina. Se encontró que el enantiómero 2S,3S de la reboxetina, en lo sucesivo denominado como SS-
20 reboxetina, está dotado con una actividad de inhibición selectiva de recaptación de la norepinefrina significativamente superior que la reboxetina racemato.

Hay varios documentos de patente que describen nuevos usos de la reboxetina, por ejemplo las patentes de Estados Unidos 6.391.876; 6.046.193, 6.184.222, 6.028.070 y el documento WO 02/36125. Sin embargo las sales
25 fumarato y succinato simples de la SS-reboxetina nunca se habían descrito

34.

anteriormente. La sal mesilato de la reboxetina se encuentra en el mercado como racemato y se administra preferiblemente en formas farmacéuticas sólidas. De forma similar, el mesilato de SS-reboxetina está en desarrollo para administración a mamíferos en formas farmacéuticas sólidas, las cuales son las
5 más apropiadas para administración a pacientes en necesidad de inhibición selectiva de recaptación de la norepinefrina. Sin embargo, el compuesto mesilato de SS-reboxetina ha mostrado pobres características fisicoquímicas e inestabilidad debido a su higroscopicidad.

La captación de humedad es una preocupación significativa para los
10 polvos farmacéuticos. La humedad ha demostrado tener un impacto significativo, por ejemplo, sobre las propiedades físicas, químicas y de fabricación de fármacos, excipientes y formulaciones. Es también un factor clave en la toma de decisiones relacionadas con el envasado, almacenamiento, manipulación y estabilidad en almacenamiento y el desarrollo exitoso requiere
15 un sólida comprensión de las propiedades higroscópicas.

Por ejemplo, se puede observar la conversión de una forma anhidra a una forma hidratada cuando la humedad relativa supera un nivel crítico y el contenido en humedad aumenta rápidamente en el sólido. Esto no sólo tiene un impacto sobre las propiedades físico-farmacéuticas del fármaco en sí mismo,
20 sino también en su perspectiva biofarmacéutica. Además, es bien conocido, que las formas hidratadas tienden normalmente a ser menos solubles respecto a una forma anhidra homóloga, con efecto perjudicial potencial también sobre las propiedades de velocidad de disolución del compuesto activo en sí mismo y sobre su perfil de absorción a través del tracto gastrointestinal. De la misma
25 forma se puede observar conversión de una forma cristalina a una forma

amorfa en presencia de humedad relativa, con desventajas potenciales en términos de estabilidad física (la sustancia del fármaco activa puede por ejemplo comportarse de un modo deliquescente) o estabilidad química, de hecho la estructura amorfa que es activada termodinámicamente es más proclive a la degradación química y a la interacción química con otras especies químicas. Así pues, la actuación y la eficacia tanto de la formulación como del ingrediente activo se puede cambiar de forma significativa.

En particular, en lo que se refiere a la SS-reboxetina, se ha averiguado que la sal mesilato anhidra es termodinámicamente inestable en sí misma y tiende a auto-transformarse con el paso del tiempo en una forma hidratada. Incluso más, la forma anhidra tiende a perder su estructura cristalina mientras está expuesta a un ambiente de humedad relativa alta, transformándose así en una forma amorfa químicamente menos estable.

De acuerdo con esto, hay una necesidad en terapia de una sal de SS-reboxetina soluble en agua, dotada con menor higroscopicidad y buenas y reproducibles propiedades biofarmacéuticas para dar lugar a una administración por vía oral más segura y eficaz.

El anterior problema técnico se ha resuelto por parte de los inventores de la presente invención proporcionando dos nuevas sales de SS-reboxetina que presentan propiedades físico-químicas mejoradas. De hecho, las sales nuevas son sólidos cristalinos, escasamente higroscópicos, de disolución rápida con gran solubilidad en agua y además son sustancialmente más estables que la sal mesilato. Así pues, estas poseen ventajas importantes en la manipulación, almacenamiento y formulaciones etc., además de poseer todas las demás ventajas, en particular ventajas terapéuticas, mostradas por la sal

mesilato

Descripción de la invención

Un primer objeto de la invención es proporcionar una sal cristalina nueva, soluble en agua del enantiómero 2S,3S de 2-[α -(2-etoxi-fenoxi)-bencil]-
5 morfolina, la cual es la sal fumarato y la sal succinato del mismo.

El enantiómero 2S,3S de 2-[α -(2-etoxi-fenoxi)-bencil]-morfolina se denomina en lo sucesivo como SS-reboxetina.

Las sales fumarato y succinato de la SS-reboxetina se pueden obtener mediante procedimientos análogos conocidos por medio de adición
10 estequiométrica de soluciones acuosas del contraión a la base libre, disuelta en un disolvente adecuado. Tal disolvente es preferiblemente un disolvente orgánico, en particular anhidro, seleccionado preferiblemente entre metanol, etanol, dioxano y dimetilformamida. Si fuera necesario, la precipitación de la sal obtenida se puede favorecer mediante adición de un disolvente apolar anhidro,
15 por ejemplo éter dietílico, n-hexano o ciclohexano.

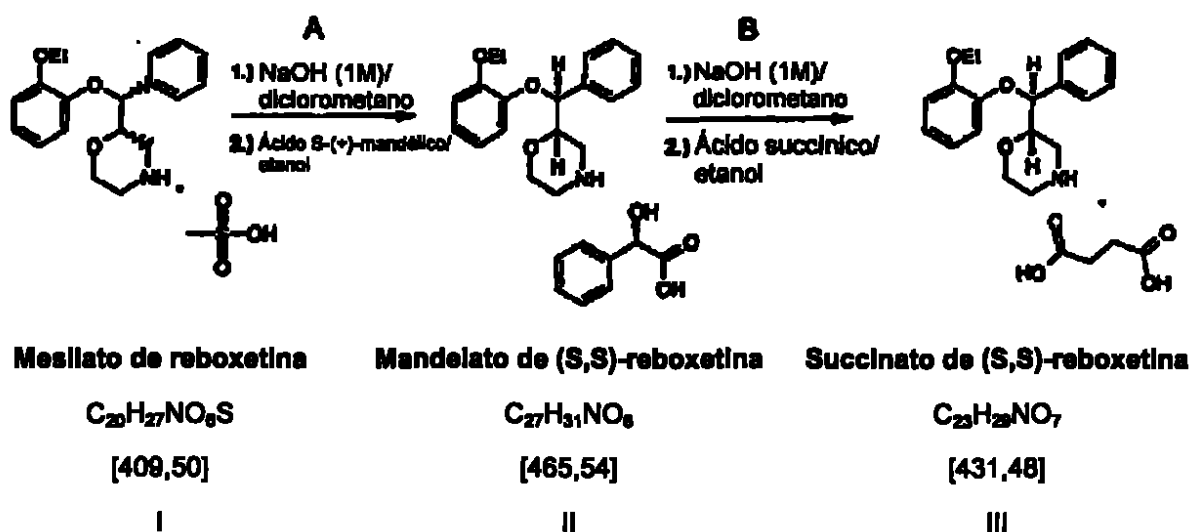
Se puede obtener la base libre de la SS-reboxetina mediante la sal mesilato correspondiente por procedimientos conocidos. La sal mesilato de SS-reboxetina se puede obtener como se describió en el documento GB
2167407B.

20 De acuerdo con una característica preferida de la invención, las sales fumarato y succinato de la SS-reboxetina se pueden obtener haciendo reaccionar la base libre de la SS-reboxetina con ácido fumárico o con ácido succínico, respectivamente, en un alcohol inferior adecuado, preferiblemente etanol, seguido de procedimiento de cristalización controlada. Un alcohol
25 inferior es, por ejemplo, un alcohol C1-C4, preferiblemente etanol.

37.

Por su parte, se puede obtener la base libre de la SS-reboxetina haciendo reaccionar el mandelato de SS-reboxetina con un agente básico adecuado, por ejemplo hidróxido de sodio. El mandelato de SS-reboxetina por su parte se puede obtener haciendo reaccionar la base libre de la reboxetina con ácido (S)-(+)-mandélico en un alcohol inferior adecuado seguido de procedimiento de cristalización controlada. La base libre de la reboxetina se puede obtener haciendo reaccionar el mesilato de reboxetina con un agente básico adecuado, por ejemplo hidróxido de sodio.

Tal característica preferida, la cual es un objeto adicional de esta invención se puede ejemplificar como sigue:



Las sales de SS-reboxetina fumarato y succinato así obtenidas presentan una estructura cristalina.

El compuesto intermedio mandelato de SS-reboxetina es un compuesto nuevo y un objeto más de la invención.

Son objeto de la invención también los metabolitos, los precursores metabólicos (también conocidos como profármacos) y las formas hidratadas de

las sales fumarato y succinato de SS-reboxetina.

Un objeto más de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende una sal de la SS-reboxetina, la cual es la sal fumarato o la sal succinato de la misma, como ingrediente activo y un
5 excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se puede formular una composición farmacéutica de acuerdo con un procedimiento conocido en la técnica en cualquiera de las formas farmacéuticas conocidas en la técnica para administración a un mamífero, incluyendo humanos. Por ejemplo, se puede preparar una composición
10 farmacéutica, que contenga un compuesto de la invención, como un ingrediente activo, y un vehículo y/o excipiente adecuado como se conoce del documento GB 2014981B.

Un objeto más de la invención es proporcionar una sal de SS-reboxetina, la cual es la sal fumarato o la sal succinato de la misma, para el uso como un
15 medicamento, en particular como un inhibidor selectivo de recaptación de la norepinefrina.

Un objeto más de la invención es proporcionar el uso de una sal de SS-reboxetina, la cual es la sal fumarato o la sal succinato de la misma, en la preparación de una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de un
20 mamífero, que comprende un humano, que está sufriendo de un estado de enfermedad tratable mediante inhibición selectiva de recaptación de la norepinefrina.

Un objeto más de la invención es proporcionar un procedimiento para el tratamiento de un mamífero, incluyendo un humano, que está en necesidad de
25 inhibición selectiva de recaptación de la norepinefrina, que comprende la

administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de SS-reboxetina, la cual es la sal fumarato o la sal succinato de la misma.

De acuerdo con esto, las sales de SS-reboxetina nuevas de la invención, bien solas o en asociación con otros agentes terapéuticos, son útiles para el tratamiento de un mamífero, que comprende humanos, que sufre de un estado de enfermedad tratable mediante inhibidores selectivos de recaptación de la norepinefrina.

El término "estado de enfermedad tratable" significa que el tratamiento de acuerdo con la invención proporciona la remisión del estado de enfermedad o que, al menos, se mejoran las condiciones y calidad de vida del mamífero en tratamiento.

Ejemplos de tales estados de enfermedad son, en particular, trastornos del sistema nervioso seleccionados entre el grupo constituido por trastornos adictivos (incluyendo aquellos debidos al alcohol, nicotina y otras sustancias psicoactivas) y síndrome de abstinencia, trastornos de ajuste (incluyendo depresión, ansiedad, ansiedad y depresión combinadas, alteración de la conducta, y alteración de la conducta y del humor combinados), trastornos del aprendizaje y mentales relacionados con la edad (incluyendo la enfermedad de Alzheimer), anorexia nerviosa, apatía, trastornos de falta de atención (u otros cognitivos) debidos a afecciones médicas generales, trastorno de la hiperactividad por falta de atención (ADHD), trastorno bipolar, bulimia nerviosa, síndrome de la fatiga crónica, estrés crónico o agudo, dolor crónico, dolor neuropático, neuralgias incluyendo neuralgias postherpéticas, trastorno de la conducta, trastorno ciclotímico, depresión (incluyendo depresión refractaria,

depresión del adolescente y depresión menor), trastorno distímico, fibromialgia y otros trastornos somatoforme (incluyendo trastorno por somatización, trastorno de conversión, trastorno del dolor, hipocondriasis, trastorno dismórfico corporal, trastorno somatoforme no diferenciado y somatoforme NOS),

5 síndrome de la ansiedad generalizada (GAD), incontinencia (es decir, incontinencia por estrés, incontinencia por estrés genuina e incontinencia mixta), trastornos de inhalación, trastornos de intoxicación (adicción al alcohol), manías, migrañas, obesidad (es decir, reducción de peso de pacientes obesos o pacientes con sobrepeso), trastornos obsesivo compulsivos y trastornos del

10 espectro relacionados, trastorno del desafío oposicional, trastorno de pánico, neuropatía periférica, neuropatía diabética, trastorno del estrés post-traumático, trastorno disfórico premenstrual (es decir, síndrome premenstrual y trastorno disfórico de la fase luteal tardía), trastornos psicóticos (incluyendo esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos y esquizofreniformes), trastorno

15 afectivo estacional, trastornos del sueño (tales como narcolepsia y enuresis), fobia social (incluyendo trastorno de ansiedad social), trastornos de desarrollo específico, síndrome "poop out" de inhibición selectiva de recaptación de la serotonina (SSRI) (es decir, en donde un paciente falla en mantener una respuesta satisfactoria a la terapia de SSRI tras un periodo inicial de respuesta

20 satisfactoria), y trastornos de TIC (por ejemplo, la enfermedad de Tourette). Como se estableció anteriormente, las sales de la SS-reboxetina nuevas de la invención se pueden usar también junto con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, con pindolol para un comienzo rápido de la actividad antidepresiva, con detrol para la incontinencia y con un agente neuroléptico, por ejemplo un

25 agente antipsicótico típico o atípico, para tratar la esquizofrenia.

La dosis efectiva de fumarato de SS-reboxetina o succinato de SS-reboxetina puede variar de acuerdo con la enfermedad, gravedad del trastorno y las condiciones del paciente que se va a tratar. Por tanto, la dosis óptima para cada paciente, como siempre, deber ser establecida por el facultativo. De cualquier modo, el intervalo de dosificación efectiva puede estar entre 5 aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 20 mg/día, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 mg/día (calculado como base libre), bien como una dosificación diaria única o múltiples divididas.

El fumarato de SS-reboxetina y el succinato de SS-reboxetina se 10 absorben fácilmente por vía oral, por tanto, se administran preferiblemente por vía oral. De cualquier modo, se pueden administrar por cualquier vía de administración, por ejemplo por vía parenteral, tópica, rectal y nasal.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1

Preparación de la sal succinato del enantiómero S,S de la reboxetina

Se ha sintetizado la sal succinato de la S,S-reboxetina mediante adición de una cantidad estequiométrica de ácido succínico a la solución etanólica de la base libre.

- 5 Se añadieron 16 ml de una solución metanólica que contiene 2,5 g de ácido succínico a 4,1 g de la base libre (aceite amarillo-naranja) disuelta en 75 ml de etanol absoluto.

Luego, se calentó la solución bajo agitación a 40° C durante aproximadamente 20 minutos. La solución se volvió incolora y se observó un precipitado blanco, fino. Se forzó luego la cristalización mediante enfriamiento de la suspensión a -30° C para facilitar la formación de la sal.

Luego se separó el sólido mediante filtración a presión reducida y se secó aproximadamente 8 horas a presión reducida a 40° C. En las anteriores condiciones aquí descritas, se obtuvo la sal succinato de S,S-reboxetina.

15 **Ejemplo 2**

Preparación de la sal fumarato del enantiómero S,S de la reboxetina

Se ha sintetizado la sal fumarato de la S,S-reboxetina mediante la misma técnica de cristalización estequiométrica descrita anteriormente.

- 20 Se añadieron 1,6 g de ácido fumárico suspendidos en 10 ml de etanol absoluto a 4,1 g de base libre disuelta en 75 ml de etanol absoluto.

Luego se calentó la solución agitándose a 40° C durante unos minutos. De pronto se observa la formación de aglomerados esféricos, blanco-rosáceos. Se forzó luego la cristalización mediante enfriamiento de la suspensión a -30° C para facilitar la formación de la sal. Se separó luego el sólido mediante filtración a presión reducida y se secó aproximadamente 8 horas a presión

reducida a 40° C. Mediante el procedimiento siguiente se obtuvo la sal fumarato de S,S-reboxetina.

Ejemplo 3

Preparación de la sal succinato del enantiómero S,S de la reboxetina

5 **Etapas A:** mesilato de reboxetina base libre con hidróxido de sodio acuoso en una fase de diclorometano. Se evapora el diclorometano de la base libre de reboxetina y se añade etanol. Se disuelven 1,1 equivalentes de ácido (S)-(+)-mandélico en etanol. Se mezcla la base libre y las soluciones ácidas para formar un precipitado de mandelato de (S,S)-reboxetina siguiendo un
10 procedimiento de cristalización controlada. Se aislaron los sólidos mediante filtración y secado. Se aumentó la pureza quiral de la (S,S)-reboxetina mediante reflujo y recristalización en etanol. De nuevo, se aislaron los sólidos mediante filtración y secado.

15 **Etapas B:** mandelato de (S,S)-reboxetina base libre con hidróxido de sodio acuoso en una fase de diclorometano. Se evaporó el diclorometano de la base libre de reboxetina y se añadió etanol. Se disolvió 1,0 equivalentes de ácido succínico en etanol. Se mezcla la base libre y las soluciones ácidas para formar un precipitado de succinato de (S,S)-reboxetina siguiendo un
20 procedimiento de cristalización controlada. Se aislaron los sólidos mediante filtración y secado.

Resultados analíticos

Difracción en polvo de rayos X (XRD)

Se caracterizaron las sales fumarato de SS-reboxetina y succinato de SS-reboxetina mediante difracción en polvo de rayos X (XRD) como sigue:

WH

Se llevó a cabo la difracción de rayos X en polvo usando un aparato Siemens D-500, irradiando las muestras en polvo con una fuente de CuK α grafito-monocromática (40 kV 40 mA) entre 5° y 35° (2 θ) a temperatura ambiente. Se hizo el barrido a etapas de 0,05° y el tiempo de conteo fue de 7 segundos por etapa.

Los principales picos de la difracción de rayos X de las sales succinato y fumarato se resumen en este documento a continuación en las siguientes tabla I (sal succinato) y tabla II (sal fumarato).

Se dan los espectros relevantes en las Figuras 1 y 2.

10

Tabla I

Angulo (° 2 θ)	Intensiva relativa
6,45	39,3
9,00	37,9
12,85	51,5
16,85	44,7
18,10	27,7
19,30	19,8
21,20	51,9
22,05	16,9
24,05	100,0
25,70	20,1
30,10	27,7
30,30	29,0
30,90	18,9

Tabla II

Angulo ($^{\circ}$ 2 θ)	Intensiva relativa
6,40	28,9
8,90	71,9
12,75	92,1
16,65	94,0
17,40	31,5
17,85	30,2
21,30	39,9
22,25	40,1
23,20	29,9
24,05	100
25,60	32,0
25,70	31,7
29,85	35,4

Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

Se llevaron a cabo análisis por DSC con un aparato Perkin-Elmer DSC-

- 5 7. Se cargaron las bandejas de DSC de aluminio con aproximadamente 2 mg de muestra. El intervalo de temperatura del análisis estaba entre 30° y 210° C. Se analizaron las muestras bajo un flujo de nitrógeno (para eliminar los efectos oxidantes y pirolíticos) a una velocidad de calentamiento de 10° C/minuto.

- 10 Para la sal succinato la endotermia de fusión observada estaba a aproximadamente 148° C [calor de fusión (ΔH_f) aproximadamente 120 J/g]. La

46

endotermia de fusión para la sal fumarato estaba a aproximadamente 171° C
[calor de fusión (ΔH_f) aproximadamente 100 J/g]

Datos de estabilidad

Se ha controlado el estado sólido de las sales succinato y fumarato
5 después de un plan de estabilidad acelerado. Se conservaron las muestras
durante 2 semanas a 65° C en viales de HPLC de vidrio y luego se controlaron
por medio de DSC.

No se observaron cambios en el estado sólido en ambas muestras.

Solubilidad

10 Se realizó la determinación de la solubilidad en agua de las sales
succinato y fumarato de S,S-reboxetina por medio del siguiente procedimiento:
se añadió sólido en exceso (con el fin de disponer de soluciones saturadas) en
un vial a 1,5 ml de agua. Se agitaron los viales mecánicamente a 37° C. En el
momento apropiado (es decir, 1 hora) se extrajeron muestras y se analizaron
15 en cuanto a la solubilidad mediante un análisis de HPLC específico.

Los resultados se resumen a continuación en la Tabla III.

Tabla III

Muestra	Solubilidad acuosa (mg/ml)		
	1 hora de agitación	2 horas de agitación	24 horas de agitación
Sal succinato	30	30	35
Sal fumarato	9	9	9

Gravimetría de sorción de humedad dinámica (DMSG)

20 Se investigó la captación de agua de las sales succinato y fumarato de la

S,S-reboxetina sometiendo una muestra de tales sales a un ensayo de higroscopicidad por medio de un DVS 1000 (SMS) de acuerdo con el principio de gravimetría de sorción de humedad dinámica (DMSG). El aparato es una "microequilibrio de atmósfera controlada" en donde se expone la muestra pesada a variaciones programadas de humedad relativa (RH) a una temperatura constante y controlada. Los parámetros medidos (peso, tiempo y RH), registrados en hojas de Excel, permitieron obtener las curvas de higroscopicidad sobre el intervalo de RH ensayado. Se llevaron a cabo múltiples ciclos de sorción/desorción entre 0% y 90% de RH a 25° C. Las variaciones progresivas de RH fueron de un 10%; estas se ejecutaron mediante el software en el equilibrado del peso de la muestra. Esta condición se definió a una velocidad constante de la variación de peso en porcentaje de 0,005%/minuto (media de suministro de 5 minutos). Los resultados experimentales se dan en los informes de isotermas de DVS y en los gráficos de isotermas.

La captación de agua de las sales succinato y fumarato de la S,S-reboxetina se resume a continuación en la tabla IV siguiente.

Tabla IV

Humedad relativa (%)	Sal succinato Captación de agua en %	Sal fumarato Captación de agua en %
20	0,03	0,06
35	0,06	0,11
50	0,10	0,16
65	0,14	0,21

80	0,21	0,31
90	0,29	0,47

Se muestran los perfiles de sorción de las dos sales en la figura 3. De cualquier forma, la captación de agua observada es reversible, por tanto no se alteran las características químicas, físico-químicas y del estado sólido tanto de la sal fumarato como succinato.

A fin de comparación también se realizó la caracterización del estado sólido del mesilato de S,S-reboxetina por medio de la técnicas anteriormente descritas.

Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

El punto de fusión, determinado por medio de análisis DSC que mide la característica endotérmica relacionada con la fusión de muestra, fue de aproximadamente 106° C.

Análisis termogravimétrico (TGA)

El contenido en volátiles medido por medio de análisis termogravimétrico (TGA) era relevante: de hecho, se detectó una pérdida de peso de aproximadamente un 2% tras calentamiento, mostrando un rasgo térmico relacionado. Mientras que para las sales fumarato y succinato de S,S-reboxetina se midió una pérdida de peso despreciable.

Gravimetría de sorción de humedad dinámica (DMSG)

Durante los análisis de DVS, similares a los descritos previamente, este compuesto mostró una tendencia relevante a captar humedad. La cantidad de agua recogida por la muestra tras la etapa de sorción de DVS se eliminó sólo parcialmente mediante la disminución de la humedad relativa y se observó

89

modificación del estado sólido mediante DSC, analizando la muestra ensayada. Los resultados obtenidos se resumen en la tabla V, que muestra la captación de agua expresada como cambio en porcentaje de la masa, y figura 4.

Tabla V

Humedad relativa (%)	Ciclo de sorción Contenido en agua %	Ciclo de desorción Contenido en agua %
0	0,0	4,3
20	0,5	4,5
35	0,6	4,6
50	0,7	4,6
65	0,9	4,6
80	4,5	4,7
90	8,7	8,7

5

Los anteriores resultados de ensayo comparativos, obtenidos mediante las principales técnicas analíticas para caracterizar las sales succinato, fumarato y mesilato de la S,S-reboxetina, se resumen en este documento a continuación.

10 Gravimetría de sorción de humedad dinámica

Los ensayos de higroscopicidad realizados mediante DVS 1000 (SMS) de acuerdo con el principio de gravimetría de sorción de humedad dinámica (DMSG) anteriormente indicado, muestran que la sal mesilato tiende a adsorber un gran cantidad de agua (hasta de un 9% a 90% de RH) mientras
15 que las captaciones de las sales succinato y fumarato nuevas estaban por debajo de un 0,5%. Además la sal mesilato retiene aproximadamente la mitad

de la captación detectada (aproximadamente un 4%) también tras el re-equilibrado y muestra modificación de la estructura sólida (pérdida de cristalinidad observada mediante DSC).

La comparación entre el comportamiento de las diferentes sales en presencia de humedad se puede resumir como se muestra en la tabla VI siguiente (los datos de partida relevantes se mostraron anteriormente en las tablas 3 y 4, y en las figuras 3 y 4).

Tabla VI

Sal	Sal succinato	Sal fumarato	Sal mesilato
Efectos de captación de humedad →	Captación de agua reversible dependiente de la humedad ambiental relativa. Ningún cambio en la forma cristalina (figura 3)	Captación de agua reversible dependiente de la humedad ambiental relativa. Ningún cambio en la forma cristalina (figura 3)	Cambio irreversible en la forma cristalina debido a la captación de agua. Retención de agua incluso cuando el fármaco se expone de nuevo a humedades inferiores (figura 4)

10 Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

Se llevaron a cabo análisis por DSC como se indicó anteriormente también sobre las muestras recuperadas tras los ensayos de DVS, ejecutados de acuerdo con el principio de DMSG. Como se muestra a continuación en la figura 5, los perfiles de DSC de las sales succinato y fumarato de la SS-



reboxetina no variaron tras el equilibrado a alta humedad de acuerdo con el procedimiento de ensayo de DVS (humedad relativa máxima de un 90% a 25° C y equilibrado hasta un 0,005%/minuto o no más de 360 minutos).

Por otro lado la sal mesilato se vio afectada por una desestructuración completa puesta de manifiesto por la desaparición del rasgo térmico principal (deshidratación a aproximadamente 50° C y fusión a aproximadamente 105° C).

De los anteriores datos comparativos el especialista en la técnica apreciará que las nuevas sales de la invención son un herramienta nueva mejorada y valiosa en terapia.



Habiendo descrito la invención como antecede se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

5

1. Una sal del enantiómero 2S,3S de 2-[α -(2-etoxi-fenoxi)-bencil]-morfolina, la cual es la sal fumarato o la sal succinato del mismo.

2. Una sal, según se reivindica en la reivindicación 1, la cual es la sal fumarato.

10

3. Una sal, según se reivindica en la reivindicación 1, la cual es la sal succinato.

4. Una composición farmacéutica que comprende una sal, según se reivindica en la reivindicación 1, como ingrediente activo y un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptables.

15

5. Una sal, según se reivindica en la reivindicación 1, para el uso como un medicamento.

20

6. Una sal, según se reivindica en la reivindicación 1, para uso como inhibidor selectivo de recaptación de norepinefrina.

7. Uso de una sal, según se reivindica en la reivindicación 1, en la

25

preparación de una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de un mamífero, incluyendo humanos, que sufre de un estado de enfermedad tratable mediante inhibición selectiva de recaptación de norepinefrina.

- 5 8. Procedimiento para el tratamiento de un mamífero en necesidad de inhibición selectiva de recaptación de norepinefrina que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de SS-reboxetina, la cual es la sal fumarato o la sal succinato de la misma.

10

9. Un procedimiento, según se reivindica en la reivindicación 8, en el que el mamífero es un humano.

10. Un procedimiento para la preparación de una sal del enantiómero 2S,3S
15 de 2-[α -(2-etoxi-fenoxi)-bencil]-morfolina, la cual es la sal fumarato o la sal succinato del mismo, que comprende: hacer reaccionar 2-[α -(2-etoxi-fenoxi)-bencil]-morfolina con ácido (S) (+)-mandélico obteniendo así mandelato de 2S,3S 2-[α -(2-etoxi-fenoxi)-bencil]-morfolina; hacer reaccionar el mandelato de 2S,3S 2-[α -(2-etoxi-fenoxi)-bencil]-morfolina con un agente básico adecuado
20 obteniendo así la base libre correspondiente; y hacer reaccionar 2S,3S 2-[α -(2-etoxi-fenoxi)-bencil]-morfolina con ácido fumárico o ácido succínico respectivamente, seguido de un procedimiento de cristalización controlada.

11. Mandelato de 2S,3S 2-[α -(2-etoxi-fenoxi)-bencil]-morfolina.

gh

REIVINDICACIONES ENMENDADAS

[Recibidas por la oficina internacional el 29 de Septiembre de 2003 (29.09.03);
reivindicación original 11 cancelada; todas las demás invariables]

- 5 1. Una sal del enantiómero 2S,3S de 2-[α -(2-etoxi-fenoxi)-bencil]-morfolina,
la cual es la sal fumarato o la sal succinato del mismo.
2. Una sal, según se reivindica en la reivindicación 1, la cual es la sal
fumarato.
- 10 3. Una sal, según se reivindica en la reivindicación 1, la cual es la sal
succinato.
4. Una composición farmacéutica que comprende una sal, según se
15 reivindica en la reivindicación 1, como ingrediente activo y un excipiente y/o
vehículo farmacéuticamente aceptables.
5. Una sal, según se reivindica en la reivindicación 1, para el uso como un
medicamento.
- 20 6. Una sal, según se reivindica en la reivindicación 1, para uso como
inhibidor selectivo de recaptación de norepinefrina.
7. Uso de una sal, según se reivindica en la reivindicación 1, en la
25 preparación de una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de un

mamífero, incluyendo humanos, que sufre de un estado de enfermedad tratable mediante inhibición selectiva de recaptación de norepinefrina.

8. Procedimiento para el tratamiento de un mamífero en necesidad de inhibición selectiva de recaptación de norepinefrina que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de SS-reboxetina, la cual es la sal fumarato o la sal succinato de la misma.
9. Un procedimiento, según se reivindica en la reivindicación 8, en el que el mamífero es un humano.
10. Un procedimiento para la preparación de una sal del enantiómero 2S,3S de 2-[α -(2-etoxi-fenoxi)-bencil]-morfolina, la cual es la sal fumarato o la sal succinato del mismo, que comprende: hacer reaccionar 2-[α -(2-etoxi-fenoxi)-bencil]-morfolina con ácido (S) (+)-mandélico obteniendo así mandelato de 2S,3S 2-[α -(2-etoxi-fenoxi)-bencil]-morfolina; hacer reaccionar el mandelato de 2S,3S 2-[α -(2-etoxi-fenoxi)-bencil]-morfolina con un agente básico adecuado obteniendo así la base libre correspondiente; y hacer reaccionar 2S,3S 2-[α -(2-etoxi-fenoxi)-bencil]-morfolina con ácido fumárico o ácido succínico respectivamente, seguido de un procedimiento de cristalización controlada.

Figura 1

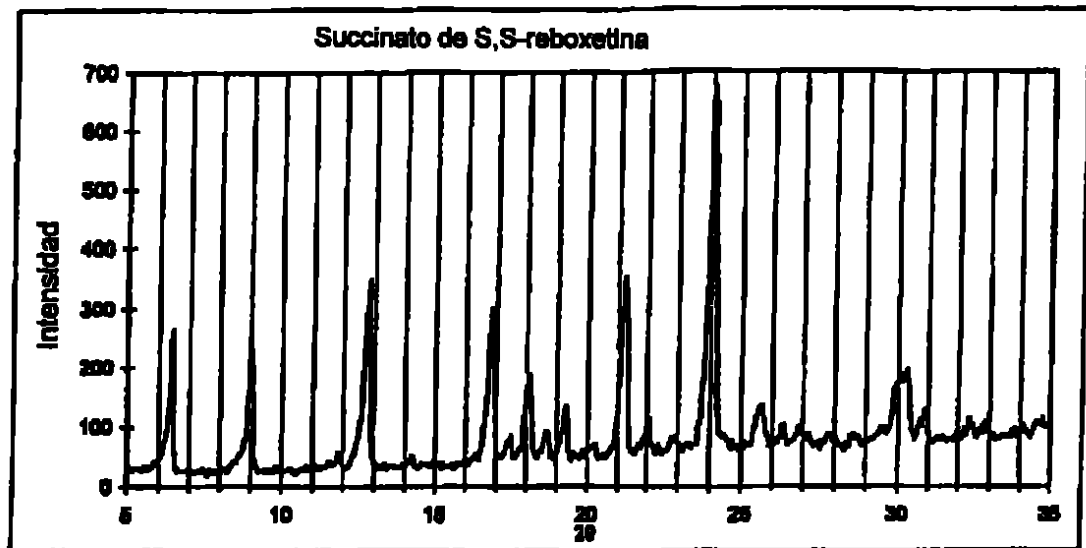
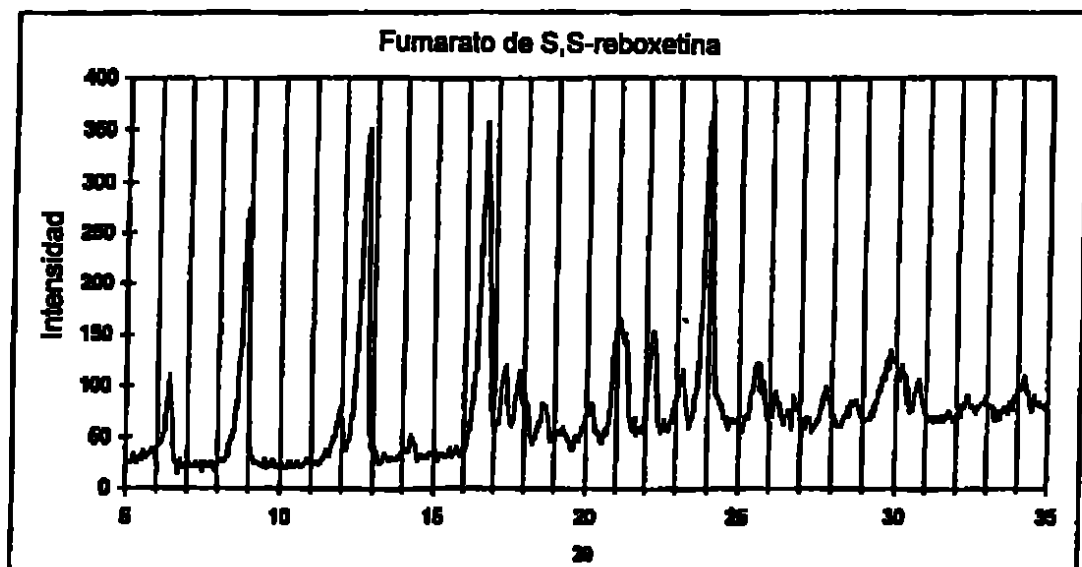
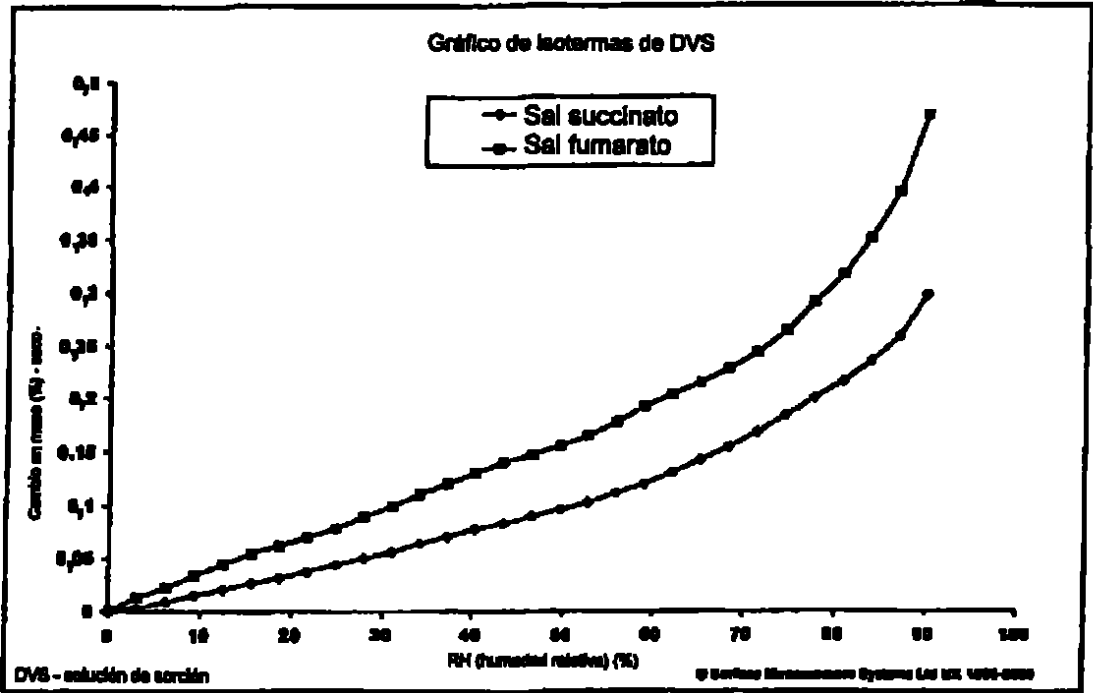


Figura 2



57

Figura 3



58

Figura 4

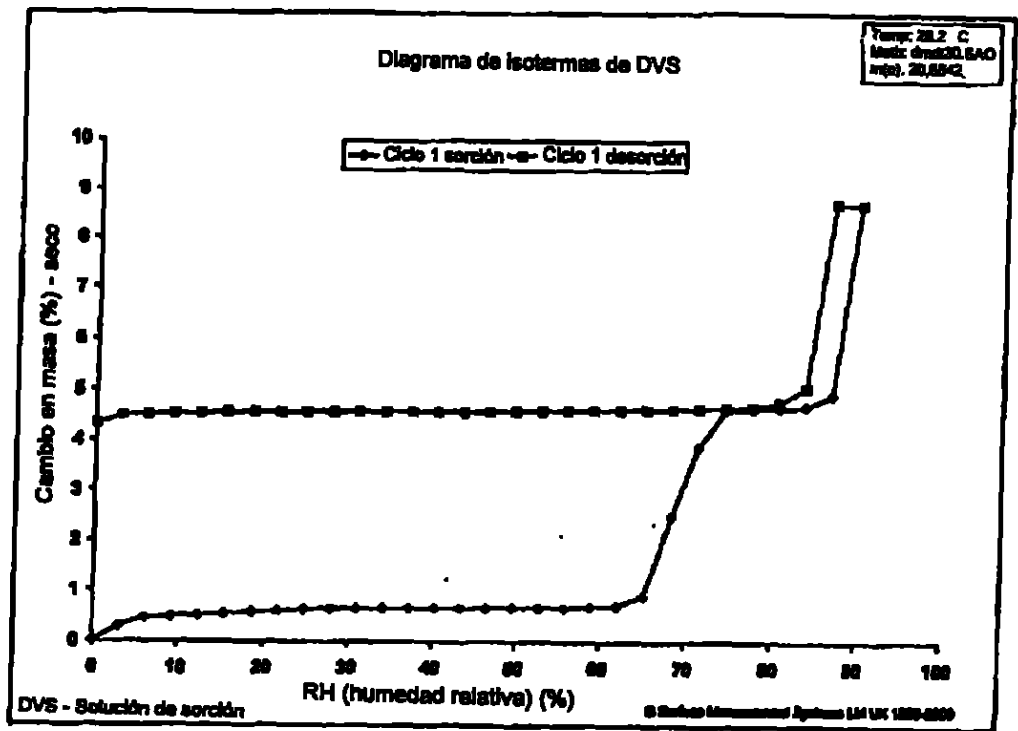
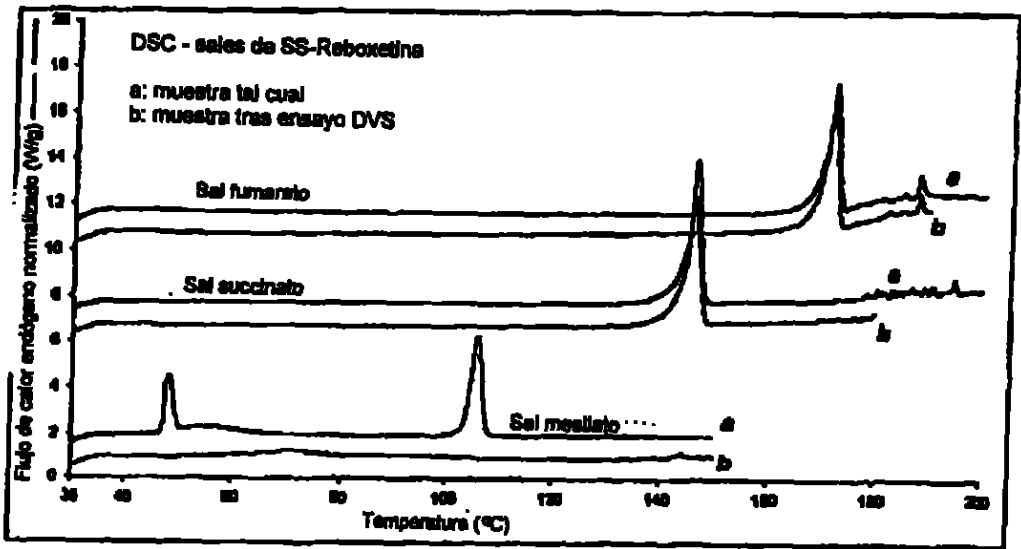


Figura 5



PATENT COOPERATION TREATY

59

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

PHARMACIA ITALIA SPA
Patent Department
Viale Pasteur, 10
I-20014 Milan
ITALIE

NOTIFICATION OF RECEIPT OF DEMAND BY COMPETENT INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

(PCT Rules 59.3(e) and 61.1(b), first sentence
and Administrative Instructions, Section 601(a))

Date of mailing
(day/month/year) 12-12-2003

Applicant's or agent's file reference
00858

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP 03/ 05261

International filing date (day/month/year)

16/05/2003

Priority date (day/month/year)

17/06/2002

Applicant

PHARMACIA ITALIA S.P.A. et al

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority considers the following date as the date of receipt of the demand for international preliminary examination of the international application:

26/11/2003

2. This date of receipt is:

- ☒ the actual date of receipt of the demand by this Authority (Rule 61.1(b)).
☐ the actual date of receipt of the demand on behalf of this Authority (Rule 59.3(e)).
☐ the date on which this Authority has, in response to the invitation to correct defects in the demand (Form PCT/IPBA/404), received the required corrections.

3. ☐ **ATTENTION:** That date of receipt is **AFTER** the expiration of 19 months from the priority date. Consequently, the election(s) made in the demand does (do) not have the effect of postponing the entry into the national phase until 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)). Therefore, the acts for entry into the national phase must be performed within 20 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 22). For details, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.

- ☐ (If applicable) This notification confirms the information given by telephone, facsimile transmission or in person on:

4. Only where paragraph 3 applies, a copy of this notification has been sent to the International Bureau.

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands
Tel.: (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

JANZING M A K

Tel. (+31-70) 340-4140



PATENT COOPERATION TREATY

60

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

PHARMACIA ITALIA SPA
Patent Department
Viale Pasteur, 10
I-20014 Milan
ITALIE

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

16.09.2004

Applicant's or agent's file reference
00858

PC 27240

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP 03/05261

International filing date (day/month/year)
04.08.2003

Priority date (day/month/year)
17.06.2002

Applicant
PHARMACIA ITALIA S.P.A.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

✓

Name and mailing address of the International
preliminary examining authority:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

Lafitte-de Jong, S

Tel. +31 70 340-4827



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Article 36 and Rule 70)

61

Applicant's or agent's file reference 00858		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/18)	
International application No. PCT/EP 03/05261	International filing date (day/month/year) 04.06.2003	Priority date (day/month/year) 17.06.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D265/30			
Applicant PHARMACIA ITALIA S.P.A.			
1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of 0 sheets.			
3. This report 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			
Date of submission of the demand 26.11.2003		Date of completion of this report 16.09.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized Officer O'Sullivan, P Telephone No. +31 70 340-4511 	

62

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/05261**

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17))*):

Description, Pages

1-13 as originally filed

Claims, Numbers

1-10 as originally filed

Drawings, Figures

1-5 as originally filed

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/05261**

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-7,10
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

62

Re Item III

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

Claims 8-9 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re: Item V

Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

D1: WO 01/01973 A

D2: GB 2 167 407 A

Novelty (Art 33(2) PCT)

D1 discloses (page 11, line 21 - page 12, line 13) optically pure (S,S)-reboxetine used to inhibit the reuptake of norepinephrine. D1 differs from the present application in that the fumarate and succinate salts are not disclosed therein. Claims 1-10 are therefore novel over D1.

D2 discloses (example 2) (S,S)-reboxetine as its mesylate and hydrochloric acid salts and their use as a medicament. D2 is silent on the fumarate and succinate salts. Claims 1-10 are therefore novel over D2.

Inventive Step (Art 33(3) PCT)

D2 may be considered as the closest prior art since it discloses a pharmaceutical active mesylate salt of (S,S)-reboxetine. The effect of the difference between the mesylate salt of D2 and the fumarate and succinate salts of the present application is the improvement in physico-chemical properties of the latter (see application page 2, lines 23-32 and table VI). The problem may therefore be formulated as the provision of alternative salts of (S,S)-reboxetine having improved physico-chemical properties. The problem is solved by the present invention in a non-obvious way because there is no teaching available in the prior art which would lead the skilled person to choose fumarate or succinate salts as a solution to said problem. Claims 1-10 therefore fulfill the requirements of Art 33(3) PCT.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/05261

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D265/30 A61K31/5375 A61P25/24

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MELLONI P ET AL: "CONFIGURATIONAL STUDIES ON 2-ALPHA-(2-ETHOXYPHENOXY)BENZYL MORPHOLINE FCE 20124" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 41, no. 7, 1985, pages 1393-1399, XP000989980 ISSN: 0040-4020 page 1395, line 7 - line 11	11
A	WO 01 01973 A (MARSHALL ROBERT CLYDE ;UPJOHN CO (US); WONG ERIK H F (US); BIRGERS) 11 January 2001 (2001-01-11) page 11, line 21 -page 12, line 13 -/-	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 September 2003

Date of mailing of the international search report

19/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5018 Patentstrasse 2
NL - 3200 HW Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

O'Sullivan, P

66

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/05261

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 2 167 407 A (ERBA FARMITALIA) 29 May 1986 (1986-05-29) cited in the application	1-10
X	the whole document examples 1,2	11

62

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/05261

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 8-9 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

68

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/05261

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0101973 A	11-01-2001	AU 5633700 A	22-01-2001
		BR 0012136 A	11-06-2002
		CA 2375908 A1	11-01-2001
		CN 1379672 T	13-11-2002
		CZ 20014625 A3	14-08-2002
		EP 1196172 A2	17-04-2002
		HU 0201623 A2	28-09-2002
		JP 2003503450 T	28-01-2003
		NO 20016406 A	19-02-2002
		SK 19382001 A3	02-07-2002
		WO 0101973 A2	11-01-2001
		US 2002061910 A1	23-05-2002
		US 2002086864 A1	04-07-2002
		US 2002107249 A1	08-08-2002
		US 2002128173 A1	12-09-2002
		US 2003040464 A1	27-02-2003
		US 6465458 B1	15-10-2002
GB 2167407 A	29-05-1986	DE 3540093 A1	28-05-1986
		FR 2573425 A1	23-05-1986
		IT 1190420 B	16-02-1988
		JP 6067916 B	31-08-1994
		JP 61129174 A	17-06-1986

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	(/)
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(/)
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	(/)
Descripción de la invención.	()	(/)
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(/)
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	(/)
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable: Claudia M. Nueva

Fecha:

2020
Bogotá D C

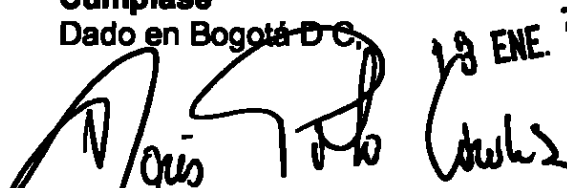
Doctor(a)
CARLOS OLARTE
Apoderado(a)
PHARMACIA ITALIA SPA

REFERENCIA:	Radicación N°	04-123701
	Solicitud internacional	PCT/EP03/05261
	Fecha límite inicio fase nacional	2005-01-17
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1833
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase

Dado en Bogotá D C,


DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe División de Nuevas Creaciones (E).

19 ENE. 2005.