

139

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Doctor

GIANCARLO MARCENARO JIMÉN
Superintendente Delegado Para la

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-016978- -00005-0000

Fecha: 2009-06-17 16:22:52 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act 593 IMPULSOPROCESAL Folios: 2

EXPEDIENTE: Expediente No. **06.016.978** Solicitud de Patente a nombre de NOVARTIS AG

Estimado Doctor:

En mi calidad de apoderada sustituta de la sociedad solicitante de la patente de la referencia manifiesto a usted lo siguiente:

1. Mediante memorial radicado en ese despacho el 29 de junio de 2007, el cual no ha sido resuelto aún, di respuesta a la oposición presentada por la sociedad Tecnoquímicas S.A.
2. En vista de que han transcurrido casi **2 años** sin que se haya atendido dicha solicitud, ruego a usted se sirva dar las instrucciones del caso para que se proceda de inmediato a resolver este asunto.

Cordialmente,

DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
T.P. 20824 del C.S.J.

p-1914

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

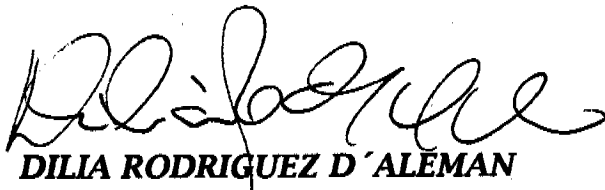
REF: **EXPEDIENTE No. 06.016.978**
SOLICITUD DE PATENTE A NOMBRE DE NOVARTIS AG

Yo, **JIMENA ESCOBAR URIBE**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53 Piso 6, atentamente digo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**, domiciliada en Bogotá, D.C., portadora de la tarjeta profesional No. 20.824, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquén
T.P. 68.228

Acepto sustitución


DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

C.C. 41.654.882 de Bogotá
T.P. 20.824

PRESENTACION PERSONAL

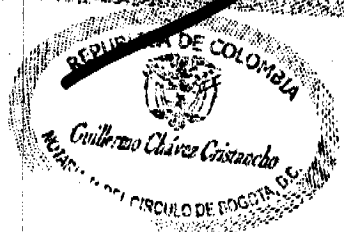
El anterior escrito fue presentado ante el
NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.
personalmente por JINER A. FICOPARA

quien exhibió la c.c. 307130432
y Tarjeta Profesional No. 68278 D.S.

Fecha

Diecinueve de Mayo de 2009

Guillermo Chávez
NOTARIO





①1 Publication number : **0 505 322 A1**

①2 **EUROPEAN PATENT APPLICATION**

②1 Application number : **92810191.4**

②2 Date of filing : **17.03.92**

⑤1 Int. Cl.⁵ : **C07D 209/14, C07D 333/58,
C07D 401/12, C07D 403/12,
C07D 409/12, C07D 417/12,
C07D 471/04**

③0 Priority : **22.03.91 GB 9106179**
15.04.91 GB 9107927

④3 Date of publication of application :
23.09.92 Bulletin 92/39

⑧4 Designated Contracting States :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL PT SE

⑦1 Applicant : **SANDOZ LTD.**
Lichtstrasse 35
CH-4002 Basel (CH)

⑧4 **BE CH DK ES FR GB GR IT LI LU NL PT SE**

⑦1 Applicant : **SANDOZ-PATENT-GMBH**
Humboldtstrasse 3
W-7850 Lörrach (DE)

⑧4 **DE**

⑦1 Applicant : **SANDOZ ERFINDUNGEN**
VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H.
Brunner Strasse 59
A-1235 Vienna (AT)

⑧4 **AT**

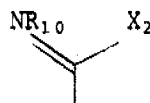
⑦2 Inventor : **Giger, Rudolf Karl Andreas**
Elchenweg 20
CH-4132 Muttenz (CH)
Inventor : **Mattes, Henri**
rue Damberg 67
F-68200 Brunstadt (FR)

⑤4 **Aminoguanidines.**

⑤7 Compounds of formula

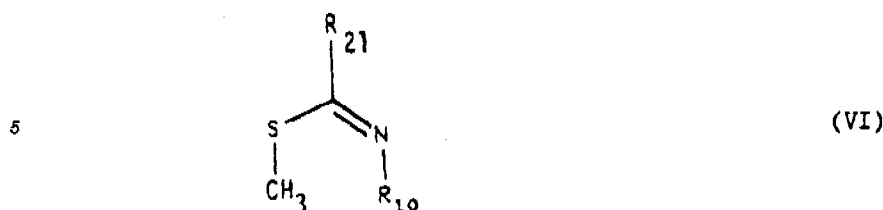


wherein A is derived from optionally substituted benzothiophene, indole, 4-aza- and 7-aza-benzothiophene or indole, A bearing in position 5 hydrogen, halogen, optionally substituted alkyl, hydroxy, nitro, amino, alkylamino, acylamino, alcoxycarbonyl, sulfamoyl, cyano, trimethylsilyl, carboxy, carbamoyl, phosphate, oxycarbamoyl, heterocyclic radical or ether or ester group, X→Y is -CR₃=N- or CH(R₃)-NH- wherein R₃ is -H or alkyl and attached at position 3 of A, and B is a heterocyclic radical or a residue



wherein R₁₀ is H, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, adamantyl, acyl or carbamoyl and X₂ is alkylthio or NR₃R₁₀ wherein R₃ is H or alkyl or R₃ and R₁₀ together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocyclic radical, in free form or in salt form, have pharmacological activity, e.g. for treating gastrointestinal disorders.

EP 0 505 322 A1



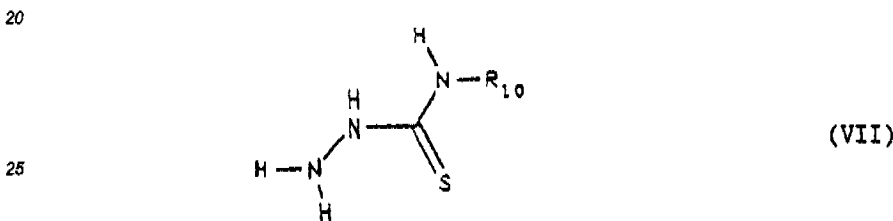
10 wherein

R₁₀ is as defined above and

R₂₁ is either -NR₃R'₁₀ or -NHNH₂

15 either with hydrazine when R₂₁ is -NR₃R'₁₀, or with an amine of formula NHR₃R'₁₀ when R₂₁ is -NHNH₂. The reaction may advantageously be carried out by heating at reflux temperature. It may be conveniently performed in a solvent, for example an alcohol such as methanol or ethanol, water or dimethylformamide, in the absence or in the presence of a basic compound, for example potassium hydroxide or carbonate.

Compounds of formula III wherein B is a radical of formula (b) wherein X₂ is -SR₂₀ may conveniently be prepared by alkylating a compound of formula VII



with a R₂₀-yielding compound, in accordance with known methods.

30 Insofar as the production of the starting materials is not particularly described, the compounds are known or may be prepared analogously to methods known and practiced in the art, or as disclosed in the following examples.

The following examples are illustrative of the invention. All temperatures are in ° C.

The following abbreviations are used:

35 THF = tetrahydrofuran
DMF = dimethylformamide
EtOH = ethanol
MeOH = methanol
AcOEt = ethyl acetate
40 (F) = foaming
(S) = sintering

EXAMPLE 1: 5-Hydroxy-indole-3-carboxaldehyde amino[3-(2'-pyrrolidinone-1'-yl)-propylamino]methylenehydrazone

45 To a solution of 0.9 g 5-hydroxy-indole-3-carboxaldehyde diaminomethylenehydrazone (4.1 mmol) in 10 ml THF containing 2 ml DMF and 0.9 ml Et₃N (6.2 mmol) are added at room temperature 1.3 g 3-(2'-pyrrolidinone-1'-yl)-1-bromopropane (6.2 mmol). The mixture is stirred at 50 ° overnight. The mixture is then cooled to room temperature and the solvent is evaporated. The residue is chromatographed over SiO₂ (eluant: Toluene/EtOH/NH₃ 70:30:2.5) to yield the title compound as crystals. M.p. = 158 ° (foaming). Mass spectrum m/z (relative intensity): 343.3 (MH⁺, 100); 217.2 (20); 168.2 (20); 143.2 (23).

50

EXAMPLE 2: 5-Hydroxy-indole-3-carboxaldehyde amino(N-methyl-N-heptylamino)methylenehydrazone

55 To a solution of 0.48 g 5-benzyloxy-indole-3-carboxaldehyde amino(N-methyl-N-heptylamino)methylenehydrazone (1.1 mmol) in EtOH there is added 0.25 g 10 % Pd/C. The suspension is hydrogenated overnight at 45 ° C. Afterwards the suspension is filtered over silica gel, the solvent is evaporated and the residue is

chromatographed over silica gel (eluant: toluene/EtOH/NH₃ 85 : 15 : 1) to yield the title compound. The pure material is crystallized from CH₂Cl₂/Hexane 2:1.

M.p. = 110 ° C (sintering)

Mass spectrum m/z: 329 (M⁺, 40); 128 (40); 111 (60); 73 (50).

5 The starting materials may be produced as follows:

a) To a solution of 3.2 g 5-benzyloxy-indole-3-carboxaldehyde (12.7 mmol) and 5.0 g 1-(N-methyl-N-heptyl)-3-N'-amino guanidine, hydroiodide (16.0 mmol) in 100 ml MeOH are added at 5 ° a solution of MeOH/HCl until pH = 3. After 2 hours, the solvent is evaporated and the residue taken up in AcOEt. The solution is washed with a solution of Na₂CO₃ (2N). The organic layer is dried over sodium sulfate and the solvent is evaporated. The residue is chromatographed (eluant: Toluene/EtOH/NH₃ 85:15:0.5) to yield the title compound. Mass spectrum m/z (relative intensity): 420 (MH⁺, 100); 330 (7); 249 (4); 172 (16).

10 b) 1-(N-Methyl-N-heptyl)-3-N'-aminoguanidine, hydroiodide

A solution containing 4.7 g S-methyl isothiosemicarbazide hydroiodide (20 mmol) and 3.7 ml N-methyl N-heptylamine (22 mmol) in 30 ml methanol is refluxed for 6 hours. The solution is then cooled to room temperature and the solvent is evaporated to yield 1-(N-methyl-N-heptyl)-3-N'-amino-guanidine, hydroiodide. The resulting crude material is used for the next step without further purification.

EXAMPLE 3: 5-Hydroxy-indole-3-carboxaldehyde amino(N-cyclohexylureido)methylenehydrazone

20 To a solution of 0.8 g 5-hydroxy-indole-3-carboxaldehyde diaminomethylenhydrazone (3.7 mmol) in 20 ml DMF is added over 5 min. at 0 ° a solution of 0.5 ml cyclohexyl isocyanate (4.0 mmol) in 5 ml DMF. The solution is stirred for 4 hours. The solvent is then evaporated and the residue chromatographed (eluant: Toluene/EtOH/NH₃ 85:15:0.5) to yield the title compound as crystals. M.p. = 135 ° (foaming).

Mass spectrum m/z (relative intensity): 343 (MH⁺, 100); 244 (50); 218 (85); 159 (33).

EXAMPLE 4: 5-Hydroxy-6-fluoro-indole-3-carboxaldehyde amino(pentylamino)methylene hydrazone

The title compound is prepared by following the procedure of Example 2. M.p. = 125 ° (foaming).

30 5-Benzyloxy-6-fluoro-indole-3-carboxaldehyde used as starting material may be produced as follows:

a) 2-Nitro-4-fluoro-5-benzyloxy-toluene

To a solution of 85.6 g 2-nitro-4-fluoro-5-hydroxy-toluene (0.5 mol) in 1300 ml acetone are added at room temperature 138 g K₂CO₃ (1.0 mol), 72 ml benzyl bromide (0.6 mol) are then added dropwise over 1 hour and the resulting mixture is stirred overnight at 60 °. The solvent is evaporated and the residue taken up in AcOEt. The precipitate is removed by filtration and the solution is washed with water. The organic layer is dried over sodium sulfate, the solvent evaporated and the residue crystallized from hexane to yield 2-nitro-4-fluoro-5-benzyloxy-toluene. M.p. = 95 °.

40 Mass spectrum m/z: 261 (M⁺).

b) 2-[1'-(N,N-Dimethylamino)-ethen-2'-yl]-4-benzyloxy-5-fluoronitrobenzene

45 A solution of 126 g 2-nitro-4-fluoro-5-benzyloxy-toluene (0.48 mol) in 200 g bis-dimethylamino-t-butoxy-methane (1.15 mol) is stirred overnight at 90 °. Afterwards the solvent is evaporated and the residue crystallized from MeOH to yield the b) title compound as red crystals. M.p. = 146 °.

Mass spectrum m/z: 316 (M⁺).

c) 5-Benzyloxy-6-fluoro-indole

50 A solution of 9.5 g b) compound (30.0 mmol) in 150 ml toluene and 30 ml THF containing 1 g Raney nickel is hydrogenated at room temperature. After 4 hours the suspension is filtered over hyflo and the solvent is evaporated. The residue is chromatographed under medium pressure (eluant: Toluene) to yield the b) title compound which is crystallized from hexane.

55 M.p. = 126 °.

Mass spectrum m/z: 241 (M⁺).

d) 5-Benzoyloxy-6-fluoro-indole-3-carboxaldehyde

3.3 ml POCl_3 (36.0 mmol) are added dropwise at 0° to 14 ml DMF (180.0 mmol). After 15 min. a solution of 7.30 g of the c) compound (30 mmol) in 14 ml DMF is added dropwise over 10 min. The mixture is stirred for 1 hour at room temperature, then diluted with cold water and a solution of 7.2 g NaOH in 50 ml water is then added dropwise. The precipitate is filtered and washed with water. The resulting solid is chromatographed over SiO_2 (eluant: CH_2Cl_2) and crystallized from ether to yield the d) title compound. M.p. = 190° . Mass spectrum m/z (relative intensity): 269 (M^+ , 72); 178 (20); 150 (15); 91 (100); 65 (38).

EXAMPLE 5: 5-Hydroxy-indole-3-carboxaldehyde amino(butyrylamido)methylenehydrazone

To a solution of 0.5 g 5-hydroxy-indole-3-carboxaldehyde diaminomethylenehydrazone (2.3 mmol) in 5 ml DMF are added dropwise a solution of 0.4 ml butanolic anhydride (2.5 mmol) in 5 ml DMF. After 7 hours at room temperature the solvent is evaporated and the residue is chromatographed over SiO_2 (eluant: Toluene/EtOH/ NH_3 85:15:0.3). The title compound is thus obtained and precipitated from hexane. M.p. = 90° (foaming). Mass spectrum m/z (relative intensity): 287 (M^+ , 16); 217 (8); 200 (4); 158 (30); 98 (100); 70 (46).

EXAMPLE 6: 5-Benzoyloxy-indole-3-carboxaldehyde amino (pentylamino)methylenehydrazone trifluoroacetate

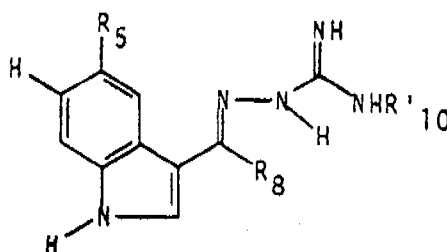
M.p. = 138° .

EXAMPLE 7: 5-Hexanoyloxy-indole-3-carboxaldehyde amino(pentylamino)methylenehydrazone trifluoroacetate

To a solution of 1.0 g 5-hydroxy-indole-3-carboxaldehydeamino(pentylamino)methylenehydrazone (3.5 mmol) in 10 ml $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ there is added 0.72 ml hexanoylchloride (5.2 mmol) at 0°C . After 3 hours the reaction is quenched with 2N Na_2CO_3 and the mixture is stirred for 20 min. AcOEt is added and the organic layer is separated, washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent is evaporated and the residue is washed with ether to yield the crystalline title compound. M.p. = 205° .

Mass spectrum m/z: 385 (M^+ , 20); 160 (30); 158 (25); 69 (100).

By following a procedure as disclosed above, the compounds of formula IA



IA

wherein R_5 , R_8 and R'_{10} are as defined in Table I thereafter, may be prepared.

TABLE I

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Ex.	R ₅	R ₈	R' ₁₀	M.P.
8	OCH ₂ OCH ₃	H	pentyl	108 °
9	OCH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	H	pentyl	amorph
10	OH	H	-(CH ₂) ₃ -NH-CO-C ₆ H ₅	179 ° (F)
11	OCO-N(CH ₃) ₂	H	pentyl	90 ° (F)
12	H	H	pentyl	125 °
13	OCH₃	H	pentyl	124 °*
14	OH	H	pentyl	128 ° (F)**
15	OH	H	H	247 ° hydro- chloride
16	OH	CH ₃	H	180 ° (F)
17	OH	H	-(CH ₂) ₂ -N 	165 °
18	OH	H	CH ₃	140 ° (F)
19	OH	CH ₃	pentyl	200 °
20	OC ₂ H ₅	H	pentyl	114 °
21	O-i-C ₃ H ₇	H	pentyl	90 °
22	OH	H	3,8-dimethyl-nonyl	150 °
23	OH	H	3-(p-F-phenoxy)-propyl	85 ° (F)
24	OH	H	-(CH ₂) ₂ -NH-CO-C ₆ H ₅	110 ° (F)
25	benzoyloxy	H	pentyl	155 ° (F)
26	-O-CO-tert.C ₄ H ₉	H	pentyl	amorph

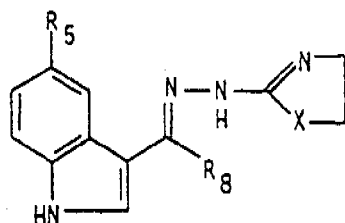
Ex.	R ₅	R ₈	R' ₁₀	M.P.
65	OH	H	4-chlorophenethyl	115° (F)
66	OH	H	3-MeO-phenethyl	120° (F)
67	F	H	phenethyl	212° (F)
68	CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	pentyl	amorph
69	CONH ₂	CH ₃	pentyl	246° (1)
70	OH	H	3,4-di-Cl-phenethyl	274° (1)
71	F	H	3-MeO-phenethyl	185° (1)
72	H	H	CH ₂ CH ₂ CONH ₂	amorph (1)
73	CH ₂ -CH ₂ -NH-SO ₂ CH ₃	H	pentyl	105° (1;F)
74	CH ₂ -NH-SO ₂ CH ₃	H	pentyl	204° (1;F)
75	SO ₂ -NH ₂	H	pentyl	120° (F)
76	CH(CH ₃)-OCH ₃	H	pentyl	115° (1;F)
77	OCH ₃	H	3,4-di-Cl-phenethyl	209° (1)

* m.p. hydrogenomaleate = 100 ° C

** m.p. hydrochloride = 228 ° C

(1): hydrochloride

By following a procedure as disclosed above, the compounds of formula IB



IB

wherein R₅, R₈ and X are as defined in Table II below, may be prepared.



DL 142

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

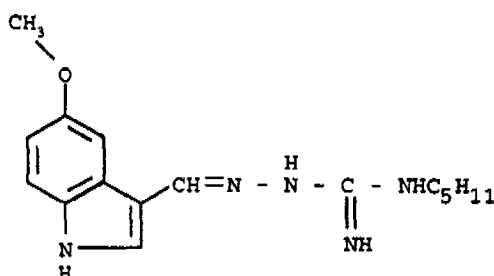
(51) International Patent Classification ⁷ : A61K 9/00	A2	(11) International Publication Number: WO 00/10526 (43) International Publication Date: 2 March 2000 (02.03.00)											
(21) International Application Number: PCT/EP99/06083 (22) International Filing Date: 19 August 1999 (19.08.99) (30) Priority Data: <table border="0"> <tr> <td>9818340.3</td> <td>21 August 1998 (21.08.98)</td> <td>GB</td> </tr> <tr> <td>9823477.6</td> <td>27 October 1998 (27.10.98)</td> <td>GB</td> </tr> <tr> <td>9910320.2</td> <td>5 May 1999 (05.05.99)</td> <td>GB</td> </tr> <tr> <td>9911059.5</td> <td>12 May 1999 (12.05.99)</td> <td>GB</td> </tr> </table> (71) Applicant (for all designated States except AT US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH). (71) Applicant (for AT only): NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT MBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): DE BRULIN, Karel [NL/FR]; 13, rue du Muhlberg, F-68730 Blotzheim (FR). ENGEL, Günter [DE/DE]; Im Hasengarten 11, D-79576 Weil (DE). PFANNKUCHE, Hans-Jürgen [DE/DE]; Vierthauen 17, D-79576 Weil (DE). THEWISSEN, Michael [DE/DE]; Apollinarisstrasse 26, D-40227 Düsseldorf (DE). VITZLING, Christian [FR/FR]; 39, rue de	9818340.3	21 August 1998 (21.08.98)	GB	9823477.6	27 October 1998 (27.10.98)	GB	9910320.2	5 May 1999 (05.05.99)	GB	9911059.5	12 May 1999 (12.05.99)	GB	Pommard, F-75012 Paris (FR). ZÜGER, Othmar [CH/CH]; Heuwinkelstrasse 13, CH-4123 Allschwil (CH). (74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Dept., CH-4002 Basel (CH). (81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, 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, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published Without international search report and to be republished upon receipt of that report.
9818340.3	21 August 1998 (21.08.98)	GB											
9823477.6	27 October 1998 (27.10.98)	GB											
9910320.2	5 May 1999 (05.05.99)	GB											
9911059.5	12 May 1999 (12.05.99)	GB											
(54) Title: NEW ORAL FORMULATION FOR 5-HT₄ AGONISTS OR ANTAGONISTS (57) Abstract The present invention relates to a pharmaceutical composition, in particular to a composition for administering active agents which are poorly soluble in aqueous media, and/or which are acid sensitive.													

By "acid sensitive" is meant an active agent which under even slightly acidic conditions, e.g., at pH 6, may be transformed to a significant extent in a degradation product, e.g., by chemical degradation, which may have no or changed activity, e.g., within 2 hours. Examples of compounds are known in the art and may be ascertained by routine experimentation.

By "disintegrant" is meant a substance or mixture of substance added to a solid pharmaceutical composition, e.g., a tablet, to facilitate its break-up or disintegration after administration in order that the active ingredient is released from the composition as efficiently as possible to allow for its rapid dissolution (see e.g. "Remington's Pharmaceutical Science" 18th edition (1990), "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy" Lachman et al. Lea & Febiger (1970)).

We have also found difficulties on producing stable commercially acceptable formulations, e.g., tablets, of compounds such as those disclosed in EP505322 (herein incorporated by reference) and which are useful as 5-HT₄ receptor agonists or partial agonists.

A preferred 5-HT₄ partial agonist disclosed in EP505322 is ~~Tegaserod (3-(5-methoxy-1H-indol-3-yl-methylene)-N-pentylcarbazimidamide) (example 13) of formula~~



~~which is referred hereinafter as Compound A, or a pharmaceutically acceptable salt form thereof, e.g., the hydrogen maleate (hereinafter "hml") salt. Compound A has a solubility of about 0.02% at 25°C in water and is acid sensitive. We have found that compositions may be produced which give good absorption even in the stomach. We have also found that Compound A may be adsorbed by certain excipients so that its dissolution upon administration may be substantially reduced.~~

- vi) granulating the mixture of step v) by mixing,
- vii) drying the granulate to reach a required loss on drying, e.g., for the tableting mixture
- viii) sizing the granulate by sieving.

For tablet manufacturing the granulate from viii) is mixed, e.g., in a free fall mixer, with the rest of the first lubricant and the second one to obtain the desired final tableting mixture which may be compressed into tablets. This may be performed with conventional tableting machines on, e.g., a rotary machine, at compression pressures of, e.g., 2 to 30 KN, e.g. 5 to 27 KN, e.g., 10 to 20 KN (KN = Kilo Newtons).

The composition according to the invention may also be prepared by an alternative wet granulation manufacturing process wherein the pre-mixing and sieving of step i) are not performed. In this case, the active agent, the disintegrant, the diluent and about 60% of the first lubricant are pre-blended together and then wetted with the wetting solution of step iv).

Compositions comprising any of the above-mentioned active agents may be prepared by a process as disclosed above.

If desired the pharmaceutical compositions of the invention are stored under low relative humidity conditions, e.g., rH (relative humidity) less than 50%, e.g., below e.g. 30-50%, and at room temperature, preferably less than 20°C. The compositions provide storage stable systems. Insignificant degradation is detected after storage of up to 1 year at room temperature, e.g., 25 °C.

The compositions of the invention may be packed in conventional manner to keep out humidity, e.g., in a blister pack, optionally with a desiccant.

The compositions of the invention may have a water content of from 0 to 3% based on the total weight of the composition.

The present invention relates in a further aspect to a composition, in particular comprising compound A, as obtained by one of the above processes to provide a small, stable form.

D2 146

Tegaserod maleate-water crystal

Número de patente: CN1425651 (A)
Fecha de publicación: 2003-06-25
Inventor(es): SU GUOQIANG [CN]; REN YU [CN]; BIAN JUN [CN]
Solicitante(s): JIANGSU PROV MEDICINE INST [CN]
Clasificación:
- internacional: **A61K31/404; A61P1/04; C07D209/14; A61K31/403; A61P1/00; C07D209/00; (IPC1-7): C07D209/14; A61K31/404; A61P1/04**
- europea:
Número de solicitud: CN20031012621 20030107
Número(s) de prioridad: CN20031012621 20030107

También publicado como:

CN1176077 (C)

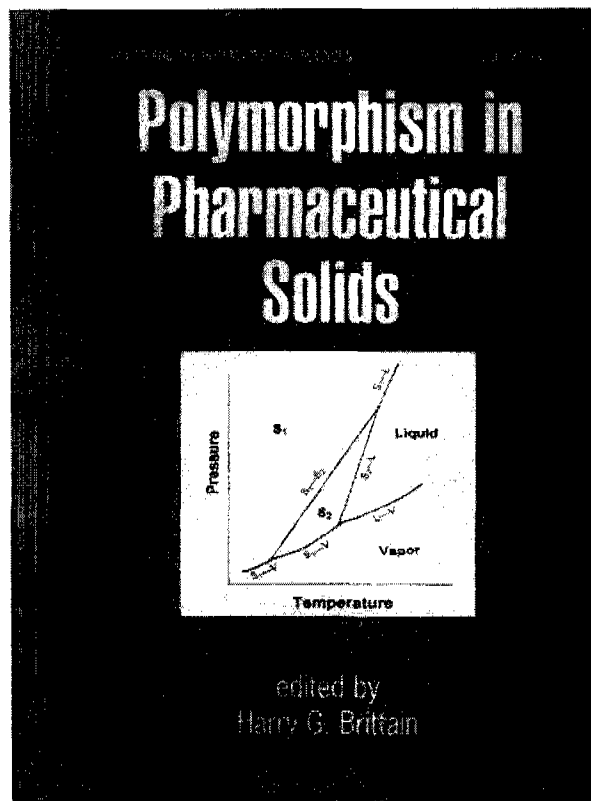
Resumen de CN 1425651 (A)

The present invention relates to active compound Tegaserod maleate-water crystal. The crystal is stable and more suitable in medicine use than other Tegaserod maleate form. It is used 5-HT4 acceptor site excitomotor for treating gastrointestinal tract diseases.

Datos suministrados desde la base de datos **esp@cenet — Worldwide**

Polymorphism in pharmaceutical solids

Escrito por H. G. Brittain



Descripción general del libro

"Presents a comprehensive examination of polymorphic behavior in pharmaceutical development-demonstrating with clear, practical examples how to navigate complicated crystal structures. Edited by the recipient of the American Association of Pharmaceutical Scientists' 1998 Research Achievement Award in Analysis and Pharmaceutical Quality."

1

Theory and Origin of Polymorphism

David J. W. Grant

*University of Minnesota
Minneapolis, Minnesota*

I. INTRODUCTION	1
II. THERMODYNAMICS OF POLYMORPHS	10
III. ENANTIOTROPY AND MONOTROPY	18
IV. KINETICS OF CRYSTALLIZATION	19
V. NUCLEATION OF POLYMORPHS	25
VI. NEW OR DISAPPEARING POLYMORPHS	31
REFERENCES	

I. INTRODUCTION

Many pharmaceutical solids exhibit *polymorphism*, which is frequently defined as the ability of a substance to exist as two or more crystalline forms that have different arrangements and/or conformations of the mol-

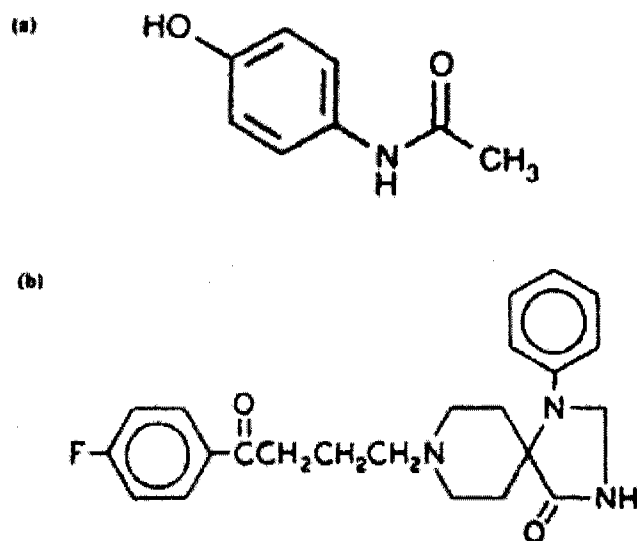


Fig. 1 Molecular structure of (a) acetaminophen and (b) spiperone.

ecules in the crystal lattice [1-3]. Thus, in the strictest sense, polymorphs are different crystalline forms of the same pure substance in which the molecules have different arrangements and/or different conformations of the molecules. As a result, the polymorphic solids have different unit cells and hence display different physical properties, including those due to packing, and various thermodynamic, spectroscopic, interfacial, and mechanical properties, as discussed below [1-3].

For example, acetaminophen (paracetamol, 4-acetamidophenol, 4-hydroxyacetanilide, shown in Fig. 1a) can exist as a monoclinic form, of space group $P2_1/n$ [4], which is thermodynamically stable under ambient conditions. The compound can also be obtained as a less stable orthorhombic form, of space group $Pbca$, and which has a higher density indicative of closer packing [5-7]. The unit cells of these two forms are compared in Fig. 2 and Table 1. The molecule of acetaminophen is rigid on account of resonance due to conjugation involving the hy-

Fig. 2 View of the unit cell contents for two polymorphs of acetaminophen: (a) orthorhombic form (b) monoclinic form [4,5,7]. (Reproduced with permission of the copyright owner, the American Crystallographic Association, Washington, DC.)

180
190

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN
Apoderada

ASUNTO	Radicación	06-016978
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	9376
	Folios	21

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☒
		Cap. II	☐
No. Sol. Internacional	<u>PCT/EP2004/008281</u>		
Fecha de Presentación Internal.	<u>23 de Julio de 2004</u>		

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

<u>Descripción:</u>	Folios: <u>12 a 45</u> como se radicó inicialmente
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios <u>46 a 50</u> como se radicó inicialmente Folio <u>134</u> modificadas como respuesta a la oposición
<u>Oposiciones:</u>	Folios <u>79 a 88</u> Complemento Información: <u>103 a 107</u> Nombre(s) del opositor(es): <u>TECNOQUIMICAS S.A</u>
<u>Prioridad:</u>	Folios: <u>01</u> US, 24 de Julio de 2003, 60/489,638
<u>Respuesta del solicitante:</u>	Folios: <u>124 a 132</u>

2. Análisis de la Prioridad

La fecha de prioridad del 24 de Julio de 2003 y su correspondiente documento, son aceptados para el estudio de patentabilidad.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: Modificaciones estables de maleato ácido de tegaserod.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en las formas cristalinas A y B del compuesto maleato ácido de tegaserod. Se refiere además a sus composiciones.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de formas cristalinas estables del maleato ácido de tegaserod para el tratamiento de intestino irritable, reflujo gastroesofágico, dispepsia, constipación, entre otros.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona dos modificaciones identificadas del maleato ácido de tegaserod tales como la A y la B.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61K 31/404

4. Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486):

El opositor se fundamenta en los siguientes argumentos y anterioridades:

Documento EP 0505322-Fecha de Publicación 23 de Septiembre de 1992-Aminoquanidinas

La oposición presentada por TECNOQUIMICAS S.A. se fundamenta en que el tegaserod incluyendo sus sales y la sal hidrógeno maleato, procesos de obtención, su utilidad y empleo en el tratamiento del síndrome de colon irritable ya se encontraban revelados en el documento de patente EP 0505322, careciendo por lo tanto de novedad y nivel inventivo.

En cuanto a este documento, en la tabla I donde se describen los ejemplos, el compuesto de la solicitud presentada corresponde al número 13, al realizar los reemplazos cuando R_5 es $-OCH_3$, R_8 es $-H$ y R'_{10} es pentil y la sal es hidrogenomaleato con un punto de fusión de $190^{\circ}C$. (Ver página 12, línea 18; y página 13, línea 31)

En la tabla de ejemplos queda expreso si el compuesto obtenido se encuentra amorfo o no (Ver por ejemplo compuesto 9)

En el proceso de obtención de los ejemplos más representativo y la mejor forma de realizar la invención de forma tal que una persona medianamente versada en el arte los podría realizar, se encuentra que los compuestos son obtenidos a partir de procesos de cristalización de solventes tales como DMF, EtOH, MeOH, agua y hexano. (Ver ejemplos 1-7, páginas 9-11). De acuerdo con lo anterior, los ejemplos guiarían a la persona a emplear los mismos solventes o solventes similares para obtener el compuesto 13 de la anterioridad y que corresponde al de la solicitud presentada en forma cristalina.

Por lo tanto el documento EP 0505322, ya sugería de forma implícita que el compuesto maleato ácido de tegaserod posee forma cristalina y que su proceso de purificación se realiza a través cristalizaciones por solventes.

El documento EP 0505322 no revela el tipo de cristal ni su caracterización, por lo tanto se acepta el documento para tener en cuenta durante el estudio de

patentabilidad por nivel inventivo.

Physician's Desk Reference del 2003

El opositor reitera que además de conocerse la sustancia como tal y sus sales y que según el Physician's Desk Reference del 2003 se puede encontrar el tegaserod como sal maleato en forma de polvo cristalino es tarea fácil reportar por métodos analíticos comunes un gran número de variaciones morfológicas sin que su caracterización implique modificaciones en la disposición geométrica esencial del cristal, ni alteración de las propiedades químicas del mismo.

Además las sustancias químicas tienen la capacidad intrínseca de manifestarse en ordenamientos cristalinos diversos y que la publicación *Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates* revela 600 casos de polimorfismo en principios activos, nos permite demostrar que el hecho de encontrarnos frente a una modificación cristalina del maleato ácido de tegaserod no supone un despliegue inventivo.

De acuerdo con los argumentos el opositor, se demuestra claramente que para el compuesto maleato ácido de tegaserod, ya se divulgaba previamente que posee forma cristalina.

Documento CN 142565-Fecha de Publicación 25 de Junio de 2003-Tegaserod maleate-water cristal

Esta anterioridad revela una forma cristalina que es estable y más adecuada en el uso médico que las otras formas de tegaserod maleato, por lo tanto con este documento se demuestra la existencia de una forma cristalina de tegaserod maleato obtenida de agua que permite evidenciar que el compuesto puede encontrarse en diferentes formas cristalinas.

Teniendo en cuenta que el documento CN 142565 revela una forma cristalina del compuesto de la solicitud presentada, ésta anterioridad se acepta para la evaluación de patentabilidad en el caso de nivel inventivo.

Solicitudes colombianas 96-037513 y 96-037514

El opositor compara la solicitud presentada mediante tabla con las colombianas cuya radicación corresponde a la 96-037513 y 96-037514.

El opositor se refiere a la solicitud como 06-026567, sin embargo se aclara que la solicitud corresponde al número de radicación 06-016978.

El opositor expresa que en dichas solicitudes ya se revelaban formas cristalinas I, II, III y IV compuestos como por ejemplo de atorvastatina y que dichas solicitudes fueron negadas por carecer de nivel inventivo. Aunque dichos documentos no revelan las formas cristalinas del compuesto de la solicitud presentada, se tendrán en cuenta de acuerdo a los argumentos técnicos en cuanto al estudio de patentabilidad de polimorfos.

Complemento de información (Folios 103-104)

El opositor complementa información de acuerdo con los siguientes documentos, los cuales se tendrán en cuenta durante el estudio de patentabilidad referente a las

183
97

composiciones farmacéuticas de la forma cristalina del compuesto de la solicitud presentada y que se enuncian a continuación:

La solicitud WO 00/10526 de marzo 2 de 2000 *New oral formulation for 5-HT4 agonists or antagonists* revela composiciones farmacéuticas que administran ingredientes activos pobremente solubles en medio ácido y sensibles al ácido entre los que se encuentran la sal hidrógeno maleato de tegaserod.

El documento EP 1321142 de junio de 2003 *Solid pharmaceutical composition for oral administration of tegaserod* describe una composición farmacéutica sólida que comprende tegaserod o su sales y un proceso para la producción mediante la mezcla de tegaserod con los demás componentes.

La solicitud WO 01/41748 de junio 14 de 2001 *Pharmaceutical combinations and their use in treating gastrointestinal disorders* enseña una combinación de un primer agente que incluye un agonista o antagonista del receptor de 5-HT4 como tegaserod o un antagonista del receptor 5-HT3 que son empleadas en el tratamiento de la motilidad GI alterada, sensibilidad, secreción o desórdenes abdominales.

Argumentos del solicitante a la oposición:

El solicitante argumenta en su respuesta a las oposiciones de TECNOQUIMICAS S.A. que para que una invención no se considere nueva toda ella debe estar contenida en el estado de la técnica y que para desvirtuar la novedad como lo hace el opositor se haría forzoso demostrar que la invención este comprendida en el estado de la técnica de forma total, lo cual no sucede.

El documento EP 0505322 revela aminoguanidinas como el tegaserod y sus sales tales como la sal de maleato ácido, pero no revela que la sustancia maleato ácido pueda existir en más de una modificación o solvato, por lo tanto la presente invención es novedosa ya que lo que se pretende reivindicar es la modificación B.

El documento "Physician's Desk" no afecta la novedad ya que no revela de manera directa la modificación cristalina B caracterizada por los patrones de difracción de rayos X.

De acuerdo con lo expresado con el solicitante en los anteriores documentos, la solicitud cumple con el requisito de novedad pues no se había divulgado previamente el compuesto B, sin embargo se evidencia a partir de los documentos que ya el maleato ácido de tegaserod se encuentra en forma cristalina.

Sobre el nivel inventivo recalca el solicitante que el objeto sobre el cual se busca protección es la estructura inesperada que presenta la modificación cristalina B y no a la manera como se está llegando a la caracterización de la misma y que para definir un cristal se debe hacer mediante los parámetros obtenidos que reflejan su estructura como lo son los resultados inequívocos del análisis de difracción de rayos X y otros complementarios como la espectroscopia infrarroja. Aclara igualmente que la técnica DRX es una metodología ampliamente conocida y plenamente aceptada para la identificación y caracterización de las diversas formas cristalinas de los materiales y que está demostrado que la cristalografía de rayos X es capaz de reflejar diferencias estructurales y es definitiva en el caso de los polimorfos ya que estos no pueden ser definidos únicamente por sus características químicas sino mediante la configuración de su estructura inesperada, por lo tanto los patrones derivados de los ensayos de DRX constituyen una huella digital del compuesto; sucede de igual manera con la espectroscopia infrarroja.

Por lo tanto no habría sido evidente para una persona de conocimiento promedio alcanzar la modificación cristalina B a partir de ninguno de los documentos presentados por el opositor toda vez que no la sugieren ni la enseñan.

En respuesta a las oposiciones, el solicitante presenta modificaciones en el capítulo reivindicatorio pasando de reivindicar la modificación A del maleato de tegaserod a reivindicar la modificación B del maleato de tegaserod.

Teniendo en cuenta lo anterior, en las oposiciones se demuestra que anterior a la fecha de prioridad reivindicada, el estado de la técnica se presenta de manera clara la existencia de formas cristalinas del maleato ácido de tegaserod.

En cuanto a la respuesta del solicitante, si bien la modificación B no se había enseñado, es claro que ésta sí se ve afectada por los documentos que ha referenciado el opositor.

En conclusión, los documentos presentados en la oposición son relevantes y se tendrán en cuenta para la evaluación de la patentabilidad de la presente solicitud.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 24 de Julio de 2003

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 24/07/2003 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 00/10526	New oral formulation for 5-HT4 agonists or antagonists	2000/03/02
D2	CN 1425651	Tegaserod maleate-water cristal	2003/06/25

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

1) Respecto a la solicitud en estudio:

La reivindicación 1 se refiere a una modificación cristalina B de maleato ácido de tegaserod, caracterizada porque tiene un específico patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende las siguientes posiciones de pico característicos como valores de $2\theta: 7.7 \pm 0.3^\circ, 8.7 \pm 0.3^\circ, 21.6 \pm 0.3^\circ, 25.1 \pm 0.3^\circ, 27.0 \pm 0.3^\circ$

2) Respecto al estado de la Técnica:

D1 divulga previamente una nueva formulación oral para agonistas o antagonistas 5-HT₄ y en particular en una composición farmacéutica para administrar ingredientes activos pobremente solubles en medio ácidos y sensibles al ácido. (Ver resumen)

Un agonista parcial 5-HT₄ preferido es el descrito en EP505322, como Tegaserod (ejemplo 13), el cual es referido como compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable tal como maleato hidrógeno (hml) (Ver página 2, líneas 16-23)

D1 además enseña que el compuesto A, es obtenido por uno de los métodos arriba mencionados de tal manera que se provea una forma estable.

En D1 por lo tanto se evidencia que:

- El compuesto maleato ácido de tegaserod ya se encontraba previamente referido como compuesto A con sus composiciones farmacéuticas.
- Del compuesto maleato ácido de tegaserod ya se enseñaban formas estables del mismo.

D2 enseña previamente una forma cristalina que es estable y más adecuada en el uso médico que las otras formas de tegaserod maleato, demostrándose la existencia de una forma cristalina de tegaserod maleato obtenida a partir de un solvente como agua permitiendo evidenciar que el compuesto puede encontrarse en diferentes formas cristalinas.

3) Estado de la Técnica más cercano: D2

La diferencia de la solicitud con D2 es el polimorfo denominado compuesto B, el cual posee diferente arreglo cristalino al presentado en la anterioridad.

La diferencia de la solicitud presentada con D1 es que esta solicitud posee una forma modificada (tipo B) del tegaserod. En D1 se refieren al compuesto A como maleato ácido de tegaserod.

No se evidencia además que el efecto técnico logrado sea inesperado y superior frente a lo previamente divulgado pues el solicitante afirma en el Folio 14, líneas 5-6 *se provee una modificación A con propiedades ventajosas respecto a la otra forma cristalina B y a los solvatos*. También el solicitante en el Folio 19, líneas 15-18 expresa claramente: *así pues se descubrió, por ejemplo, que la modificación A es más estable cuando se expone al calor y más estable en presencia de agua*. De acuerdo con lo anterior el compuesto B es menos ventajoso que el compuesto A y tampoco se sustenta en la descripción ninguna ventaja con respecto a lo ya conocido y como por ejemplo la ventaja de la estabilidad frente a D2.

Por lo tanto, el compuesto B no parece conceder un efecto técnico inesperado y superior; ya que un experto en la materia conociendo el estado de la técnica a partir del documento D2, puede realizar modificaciones al compuesto tegaserod para obtener así diferentes formas polimórficas del compuesto con patrones fisicoquímicos diferentes como lo son la difracción de Rx. Estas formas cristalinas son una manifestación del comportamiento natural de una molécula e inherentes a la misma.

El problema a resolver como es obtener una forma cristalina del maleato ácido de tegaserod, denominado compuesto B; sería solucionado de forma obvia por el experto en la materia empleando diferentes solventes del campo de la química orgánica, pues a partir de D2, donde se revela que en agua, se forma un tipo de cristal, estable; este solvente se puede intercambiar por otros tales como acetona, isopropanol, etanol, los cuales son conocidos en el estado del arte para obtención y purificación de formas cristalinas.

El solicitante además en el Folio 13, líneas 20-23, afirma: *se ha descubierto que la sustancia maleato ácido de tegaserod puede existir en más de una modificación o solvato (forma cristalina y modificación se usan aquí de manera intercambiable).* Esto evidencia que el solicitante a partir del descubrimiento realizado, identifica y caracteriza los cristales de maleato ácido de tegaserod por los métodos conocidos en analítica como es el patrón de difracción de rayos X y determina el compuesto B, sin utilizar por lo tanto habilidad inventiva.

Por lo tanto el compuesto B y sus composiciones farmacéuticas carecen de nivel inventivo.

6. Conclusión:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 00/10526	1-2	Nivel Inventivo
D2	CN 1425651	1-2	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

Se considera que la invención es nueva pues no se evidencia que se enseñen previamente las modificaciones A o B del tegaserod, sin embargo por el análisis de patentabilidad no puede reconocerse que tenga nivel inventivo, más sí novedad (Ver Folio 125)

Con respecto a lo expresado en el documento EP 0505322 (Ver Folio 127, segundo párrafo), de forma implícita a través de los ejemplos y la tabla que el compuesto 13 se sugiere que se encuentra en forma cristalina. El polimorfismo es la habilidad de una sustancia (no es habilidad del inventor) de existir en dos o más fases cristalinas que tienen diferentes arreglos y/o conformaciones de la molécula en el enrejado cristalino, y una gran proporción de compuestos la poseen, siendo éste una característica intrínseca de la molécula. (Ver Folios, 147-149)

El solicitante afirma que el objeto sobre el cual se busca protección es la estructura inesperada (Ver Folio 129) que presenta la modificación cristalina B y no a la manera como se está llegando a la caracterización de la misma y que para definir un cristal se debe hacer mediante los parámetros obtenidos que reflejan su estructura como lo son los resultados inequívocos del análisis de difracción de rayos X y otros complementarios como la espectroscopia infrarroja. Por lo tanto no habría sido evidente para una persona de conocimiento promedio alcanzar la modificación cristalina B a partir de ninguno de los documentos presentados por el opositor toda vez que no la sugieren ni la enseñan. Se aclara respetuosamente al solicitante que un compuesto se caracteriza por su estructura química molecular, y que el polimorfo es una forma de presentación de la red cristalina como característica inherente del compuesto y que ya se conocía que poseen la propiedad de formar redes diferentes. La estructura química del compuesto maleato ácido de tegaserod ya se encontraba previamente conocida por lo tanto no es una estructura inesperada. Lo que pretende proteger el solicitante es una nueva estructura cristalina, la cual sería fácilmente obtenible por el experto medio en la materia de acuerdo con lo previamente divulgado en el estado de la técnica.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar

157
(9)
respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
_____ 14 AGO. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No.02161	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
---------------------------	---

158
~~158~~

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN
Apoderado

ASUNTO	Radicación	06-16978
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	01 9377

Como resultado del examen de búsqueda de anterioridades y con fundamento en el artículo 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

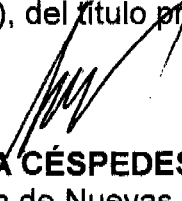
1. SOLICITUD DE SUMINISTRO DE INFORMACIÓN

Como consecuencia de la búsqueda de anterioridades de materia relacionada con la de la presente invención, se determinó que existen en el estado de la técnica los siguientes documentos, que eventualmente afectarían los requisitos de patentabilidad de esta solicitud:

- Graula et al: Tegaserod Maleate, 1999, Drugs of the future, Barcelona, Es, Páginas 38-44

Siendo que las publicaciones referenciadas hacen parte del resultado del examen de búsqueda realizado para la solicitud WO equivalente a esta solicitud colombiana aquí estudiada, y no siendo viable la consecución de dichos artículos por este despacho, se requiere que el solicitante, en virtud de lo establecido en el artículo 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, proporcione las publicaciones completas, con lo que podrá realizarse un análisis absoluto de la patentabilidad de la invención correspondiente a la presente solicitud.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto (5), del título primero de la circular única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 14 AGO. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 02161

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202070