

SEÑOR

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: EXPEDIENTE 06-016-978

TÍTULO SOLICITADO: "MODIFICACIONES ESTABLES DE MALEATO
ÁCIDO DE TEGASEROD"PUBLICACIÓN: Gaceta 568 de 29-09-2006, número de publicación
418

PRIORIDAD : US 60/489,638 de Julio 24 de 2003

SOLICITANTE: NOVARTIS AG.

APODERADO: JIMENA ESCOBAR URIBE

TRÁMITE: SUSTENTACIÓN DE OPOSICIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de las sociedades **TECNOQUÍMICAS S.A.** dentro del trámite de la referencia, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 inciso 2º de la Decisión 486 de 2000, por medio del presente escrito, procedo a sustentar y complementar la oposición presentada el 25 de Diciembre de 2006, en los siguientes términos:

I. RATIFICACIÓN

Me permito enfatizar en los argumentos que se exponen a continuación con el fin de justificar la razón por la cual debe negarse el beneficio patentario de la solicitud colombiana en cuestión:

- 1) Sea lo primero anotar que el principio activo conocido por el nombre genérico de Tegaserod incluyendo sus sales entre ellas la sal hidrógeno maleato (hml), procesos de obtención, al igual que su utilidad y empleo en el tratamiento del síndrome de colón irritable, han sido revelados al menos desde la publicación de la aplicación europea EP 505322 de septiembre 23 de 1992.
- 2) Las sustancias químicas tienen la capacidad intrínseca de manifestarse en ordenamientos cristalinos diversos¹, es así que la publicación "Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates²", revela cerca de 600 casos de polimorfismo en principios farmacéuticos activos y en sustancias carentes de acción farmacológica como son los excipientes. Esto nos permite demostrar que el hecho de encontrarnos ahora frente a una modificación cristalina del Maleato Ácido de Tegaserod no supone despliegue inventivo, pues se trata simplemente del descubrimiento de la propiedad de una materia conocida.
- 3) Además de conocerse la sustancia como tal y sus sales farmacéuticamente aceptables (Tegaserod), y que puede encontrarse en forma cristalina, es claro, que una vez conocido el hábito cristalino de una sustancia, es tarea fácil reportar, mediante la aplicación de métodos analíticos comunes, un gran número de variaciones morfológicas de dicho hábito, sin que su caracterización implique modificaciones en la disposición geométrica esencial del cristal, ni alteración de las propiedades químicas del mismo.
- 4) Así mismo, es bien sabido que los polimorfos no son nuevos productos y por ello carecen de novedad, puesto que en un polimorfo la estructura química molecular original no cambia, lo que ocurre es una acomodación diversa de su unidad repetitiva en el espacio, que le confiere una forma cristalina diferente.
- 5) La patente China CN 142565A de título "Tegaserod maleate-water crystal" publicada el 25 de junio de 2003, revela una forma cristalina de Tegaserod Maleato acuoso, la cual es estable y más adecuada en el uso médico que las otras formas de Tegaserod Maleato. Lo anterior no solo nos demuestra la

¹ Giron, D., *Thermochimica acta* 248-1-59, Elsevier Science B.V, 1995. Páginas 3 a 11.

² Ibid 3

105

existencia de una forma cristalina sino que nos permite evidenciar que el Tegaserod Maleato al parecer se encuentra en otras formas.

- 6) Es necesario tener en cuenta que este Despacho ha resuelto la negación de solicitudes relacionadas con formas cristalinas de algunos compuestos por incumplir el requisito de nivel inventivo (96-037-513 (NEGADA) y 96-037-514 (NEGADA).
- 7) De igual manera, es importante resaltar que la identificación de las sales o de los cristales o polimorfos por sus patrones de difracción de RX no constituye actividad inventiva, es por esto que la identificación que hace el solicitante del cristal modificado del Maleato Ácido de Tegaserod valiéndose del conocido método de difracción de RX, carece por completo de Nivel Inventivo y no puede servir como fundamento de concesión, en especial considerando la reiterado posición del Despacho sobre el tema.

II. COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN

Como adición a lo expuesto en el punto precedente y en el escrito inicial de oposición, ruego al Despacho se sirva tener en cuenta de igual manera lo consignado a continuación:

- Las fases a seguir para investigar el polimorfismo en una nueva molécula³, útiles tanto en el proceso de control de calidad de síntesis de sólidos cristalinos como en cualquier proceso de preformulación de formas farmacéuticas comprende:
- o Recristalización a partir de los disolventes habitualmente empleados en las últimas etapas de síntesis y en los procesos tecnológicos de elaboración de la forma farmacéutica.
 - o Identificación de los cristales obtenidos mediante difracción de rayos X y al menos otra técnica cristalográfica.
 - o Si se confirma la existencia de polimorfos, se cuantifican las características fisicoquímicas que puedan afectar a la biodisponibilidad, estabilidad y reproducibilidad durante los procesos de fabricación.

³ Vila Jato José Luis. Tecnología Farmacéutica, Vol. I, Parte I, Cap. I "Preformulación" Veiga D., Alegre E., Torrado J., Editorial Síntesis S.A. Madrid 2001. Pág.46 y 47

- 106
- o Si los resultados indican que las propiedades físicas de los polimorfos hallados pueden afectar la calidad y/o demás características del fármaco a partir de la forma de dosificación, es necesario desarrollar un proceso reproducible para trabajar siempre el polimorfo deseado.

Con lo anterior en mente queda en evidencia que la escogencia de la forma cristalina de una sustancia es una actividad *a priori* y rutinaria para la elaboración de la forma farmacéutica, así mismo los esfuerzos se enfocan en mantener la forma cristalina escogida durante el proceso de elaboración del medicamento, evaluando si existe la posibilidad de la aparición de otras formas como resultado de algunas condiciones fisicoquímicas que pueden involucrarse durante el proceso de fabricación.

De acuerdo con lo anterior, una "nueva" forma polimórfica de un fármaco y su inclusión en una forma farmacéutica tal y como lo sugiere la solicitud colombiana en trámite (reivindicación número 8), es simplemente un proceso rutinario en la industria farmacéutica y depende de la aplicación concienzuda de los estudios de preformulación y demás presentados anteriormente.

Es así que, en el arte anterior existen diversas solicitudes que incluyen Tegaserod o sus sales farmacéuticas y formulaciones que lo contienen, lo que sugiere de alguna manera que la sustancia puede estar en forma cristalina o en forma amorfa -así no sea específica su revelación-, y que debieron haber sido previamente sometidas a estudios antes de llevarse a cabo la formulación de dicho principio activo; es por esto que los siguientes documentos podrían llevar a pensar a una persona medianamente versada en la materia que, el agente activo al estar en estado sólido y al no hacerse diferenciación alguna en las posibilidades en que puede aparecer un compuesto químico en dicho estado, podríamos atrevernos a pensar que éste se encuentra en forma cristalina, veamos:

1. La solicitud internacional WO 00/10526 de marzo 2 de 2000 de título "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 encuentra Tegaserod, preferiblemente como sal Hidrógeno Maleato (hml).

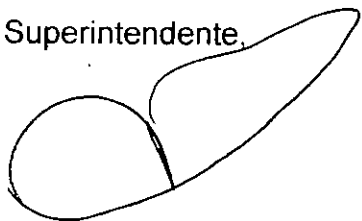
- 107
2. La patente europea EP 1 321 142A1 de junio 25 de 2003 y de título: "Solid pharmaceutical composition for oral administration of Tegaserod", describe una composición farmacéutica sólida para administración oral que comprende Tegaserod en forma base o en forma de sal junto con excipientes adecuados y un proceso para la producción de dicha composición mediante mezcla de Tegaserod con los demás componentes, tamizado y mezclado de nuevo antes del tableteado.
 3. La solicitud internacional WO 01/41748 A2 de junio 14 de 2001 y de título "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 y un coagente y composiciones y formulaciones preferiblemente orales que contienen dicha combinación, la cuales son empleadas en el tratamiento de la motilidad GI alterada, sensibilidad, secreción o desórdenes abdominales.

Por todo lo anterior, le solicito Señor Superintendente, que analice los argumentos citados con el rigor y detenimiento habituales y que decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del citado expediente.

III. ANEXOS.

- Vila Jato José Luis, "Tecnología Farmacéutica", Vol. I, Parte I, Cap. I "Preformulación", Editorial Síntesis S.A. Madrid 2001. Pág. 46 y 47.
- Primera página de las solicitudes internacionales WO 00/10526, WO 01/41748, y la patente europea EP 1 321 142 y capítulos reivindicatorios.

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén

T.P.A. 44.655 del C. S de la J.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 July 2003 (03.07.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/053432 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/404, 9/20

(74) Agent: GROS, Florent; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).

(21) International Application Number: PCT/EP02/14674

(22) International Filing Date:
20 December 2002 (20.12.2002)

(81) Designated States (*national*): AF, 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, GR, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
01403339.3 21 December 2001 (21.12.2001) EP

(84) Designated States (*regional*): 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, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR).

(71) Applicant (*for all designated States except AT, US*): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(71) Applicant (*for AT only*): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): AUBERT, Jérôme [FR/FR]; 4, rue de la Féculene, F-45150 Jargeau (FR). VITZLING, Christian [FR/FR]; 39, rue de Pommard, F-75012 Paris (FR).

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 03/053432 A1

(54) Title: 5HT₄ PARTIAL AGONIST PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57) Abstract: A solid pharmaceutical composition for oral administration comprising tegaserod in base or salt form in an amount of up to 10% by weight a bulking agent in an amount of 70 to 90% by weight a disintegrant in an amount of less than 15% by weight a glidant and a lubricant

f 109

Claims

1. A solid pharmaceutical composition for oral administration comprising
a 5-HT₄ partial agonist in base or salt form in an amount of up to 10% by weight,
a diluent in an amount of 70 to 90% by weight,
a disintegrant in an amount of less than 15% by weight, and
wherein the amounts by weight are based on the total weight of the composition.
 2. A composition as claimed in claim 1 wherein the 5-HT₄ partial agonist is tegaserod.
 3. A composition as claimed in claim 1 or 2 further comprising a glidant.
 4. A composition as claimed in any preceding claim further comprising a lubricant.
 5. A composition as claimed in any preceding claim further comprising a binder.
 6. A composition as claimed in any of claims 2 - 5 wherein tegaserod is in the form of the maleate salt.
 7. A composition as claimed in any preceding claim wherein the diluent is selected from the group consisting of lactose, mannitol, sucrose, calcium phosphate or microcrystalline cellulose.
 8. A composition as claimed in any preceding claim wherein the diluent is lactose.
 9. A composition as claimed in any preceding claim wherein the disintegrant is present in an amount of 12% or less by weight based on the total weight of the composition.
 10. A composition as claimed in any preceding claim wherein the disintegrant is crospovidone.
-

11. A pharmaceutical composition as claimed in any of claims 4 to 10 wherein the lubricant is present in an amount of 3 to 7% based on the total weight of the composition.
12. A pharmaceutical composition as claimed in any of claims 4 to 11 wherein the lubricant is glycerol monostearate or glycerol behenate.
13. A pharmaceutical composition as claimed in any of claims 3 to 12 wherein the glidant is colloidal silica dioxide.
14. A pharmaceutical composition in any of claims 3 to 13 wherein the binder is hydroxy propylmethyl cellulose
15. A process for the production of a composition as claimed in any preceding claim which process is carried out under substantially dry conditions using granulation.
16. A process for the production of a composition as claimed in any preceding claim which process comprises:
 - (i) preparing a mixture of 5-HT₄-partial agonist, e.g. tegaserod, diluent and lubricant,
 - (ii) sieving the mixture,
 - (iii) adding the disintegrant, glidant and optionally binder and blending the sieved mixture of step (ii), and
 - (iv) forming tablets by direct compression.
17. A process for the production of a composition as claimed in claim 16 wherein the components are mixed with tegaserod, sieved and mixed again before tableting.
18. A process for the production of a composition as claimed in any of claims 1 to 14 which process comprises:
 - (i) preparing a mixture of 5-HT₄ partial agonist, e.g. tegaserod, and diluent
 - (ii) sieving the mixture
 - (iii) adding the disintegrant, glidant and optionally binder and blending the sieved mixture of step (ii)
 - (iv) adding the lubricant by spray lubrication when forming tablets by direct compression.

19. A process for the production of a composition as claimed in claim 18 wherein all the components are mixed with tegaserod, sieved through and mixed again before tableting.
20. A process for the production of a composition as claimed in any of claims 1 to 14 which process comprises:
- (i) preparing a mixture of 5-HT₄ partial agonist e.g. tegaserod, diluent, disintegrant, glidant and optionally binder
 - (ii) compacting the premix of step (i) by roller compaction
 - (iii) milling the mixture of step (ii) and
 - (iv) forming tablets by compression.
21. A solid pharmaceutical composition for oral administration consisting of or consisting essentially of
- tegaserod in base or salt form in an amount of up to 10% by weight,
 - a diluent in an amount of 70 to 90% by weight,
 - a disintegrant in an amount of less than 15% by weight,
 - a glidant and a lubricant,
- wherein the amounts are by weight based on the total weight of the composition.
22. A solid pharmaceutical composition for oral administration consisting of or consisting essentially of
- tegaserod in base or salt form in an amount of up to 10% by weight,
 - a diluent in an amount of 70 to 90% by weight,
 - a disintegrant in an amount of less than 15% by weight,
 - a binder, glidant and a lubricant,
- wherein the amounts are by weight based on the total weight of the composition.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



10112

(43) International Publication Date
14 June 2001 (14.06.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/41748 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/00

Hans-Jürgen [DE/DE]; Vierthauen 17, 79576 Weil (DE).
WILUSZ, Edward, Joseph, Jr. [US/US]; 484 Mechlin
Corner Road, Pittstown, NJ 08867 (US).

(21) International Application Number: PCT/EP00/12420

(22) International Filing Date: 8 December 2000 (08.12.2000)

(74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Corporate
Intellectual Property, Patent & Trademark Department,
CH-4002 Basel (CH).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09/458,388 10 December 1999 (10.12.1999) US

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, 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,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, CH-4058
Basel (CH).

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

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS-ERFINDUNGEN
VERWALTUNGS GESELLSCHAFT MBH [AT/AT];
Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BILLSTEIN,
Stephan, Anthony [US/US]; 580 Ewing Avenue, Franklin
Lakes, NJ 07417 (US). DUMOVIC, Peter [AU/AUS]; 3
Shelton Road, Mendham, NJ 07945 (US). FRANCO,
Nicola [CA/FR]; Rue des Orfèvres 1a, F-68480 Sonders-
dorf (FR). IWICKI, Mark, Thomas [US/US]; 12 Bristol
Terrace, Long Valley, NJ 07853 (US). PFANNKUCHE,

Published:

— Without international search report and to be republished
upon receipt of that report.

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



WO 01/41748 A2

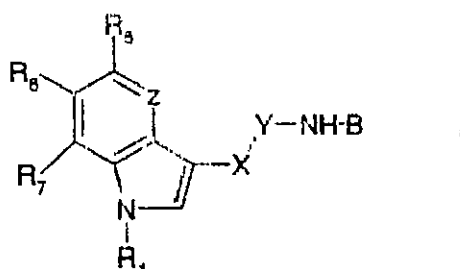
(54) Title: PHARMACEUTICAL COMBINATIONS AND THEIR USE IN TREATING GASTROINTESTINAL DISORDERS

(57) Abstract: The present invention relates to a combination of a first agent including either a 5-HT₄ receptor agonist or antagonist or a 5-HT₃ receptor antagonist and a co-agent and pharmaceutical compositions and formulations containing the combination. The pharmaceutical combination may be employed for the treatment of altered gastrointestinal motility, sensitivity, secretion or abdominal disorders. The dosage is preferably oral. The preferred first agent is tegaserod

11B

CLAIMS

1. A pharmaceutical combination comprising:
 - a) a first agent which is a 5-HT₄ receptor partial agonist, or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof; and
 - b) a co-agent, or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof.
2. A pharmaceutical combination comprising
 - a) a first agent which is a compound of formula I



wherein

- R₁** is hydrogen; C₁₋₆alkyl; (C₁₋₆alkyl)carbonyl; benzoyl; or phenyl(C₁₋₄alkyl-carbonyl);
- R₅** is hydrogen; halogen; C₁₋₆alkyl; hydroxy; nitro; amino; C₁₋₆alkylamino; C₁₋₁₀alkyl-carbonylamino; C₂₋₆alkoxycarbonyl; SO₂NR_aR_b wherein each of R_a and R_b independently is hydrogen or C₁₋₆alkyl; cyano; or trimethylsilyl; C₁₋₆alkyl substituted by -SO₂-C₁₋₆alkyl, -SO₂NR_aR_b, -CONR_cR_d, -NH-SO₂-C₁₋₆alkyl, -N(C₁₋₆alkyl)-SO₂-(C₁₋₆alkyl), -NR_eR'_f wherein R'_f is hydrogen or C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkoxycarbonyl or -PO(C₁₋₄alkyl)₂; carboxy; CONR_eR_d; -PO(C₁₋₆alkyl)₂; OCONR_cR_d, wherein each of R_c and R_d independently is C₁₋₆alkyl;
- R₆** is hydrogen or, when R₅ is OH, R₆ is hydrogen or halogen,
- Z** is -CR₄= wherein R₄ is hydrogen, halogen, hydroxy or C₁₋₆alkyl or, when R₅ is hydrogen or hydroxy, Z is also -N=;
- R₇** is hydrogen, halogen, C₁₋₆alkyl or C₁₋₂alkoxy,
- X—Y** is -CR₈=N- or -CH(R₈)-NH- wherein R₈ is hydrogen or C₁₋₆alkyl, and
- B** is a radical of formula (a) or (b),

42/114

3. A pharmaceutical combination according to claim 1 or 2 wherein the co-agent is selected from 5-HT₃ receptor antagonists, 5-HT₄ receptor agonists or antagonists, compounds which show characteristics of 5-HT₃ receptor antagonists and 5-HT₄ receptor agonists or antagonists, somatostatin receptor agonists, histamine H₂ receptor antagonists, proton pump inhibitors ("PPIs") which include irreversible, reversible and pro-drugs of PPIs, antidiotics, anti-spasmodic/anti-muscarinic agents, selective serotonin reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants, selegeline, muscarinic receptor agonists or antagonists, cholecystokinin receptor antagonists, opioid receptor agonists or antagonists, motilin receptor agonists or antagonists, nitric oxide synthase inhibitors, GABA_B receptor agonists or modulators, neurokinin receptor agonists or antagonists, calcitonin gene-related peptide receptor or corticotropin releasing factor receptor agonists or antagonists, anti-inflammatory compounds, stimulant laxatives, osmotic laxatives, fecal softeners, absorbents and fiber supplements, antacids, GI relaxants, anti-gas compounds, bismuth-containing preparations, pentosan polysulfate, hydroxyzine, mast cell stabilizers and anti-emetic dopamine D₂ antagonists.
4. A pharmaceutical combination according to claim 1 or 2 wherein the first agent a) is tegaserod, in free form or in pharmaceutically acceptable salt form.
5. A pharmaceutical combination comprising
- a) a first agent which is selected from the group consisting of 5-HT₄ receptor agonists or antagonists and 5-HT₃ receptor antagonists, or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof; and
 - b) a co-agent which is selected from somatostatin receptor agonists, antidiotics, benzodiazepine compounds, anti-spasmodic/anti-muscarinic agents, tricyclic antidepressants, selegeline, muscarinic receptor agonists or antagonists, cholecystokinin receptor antagonists, opioid receptor agonists or antagonists, motilin receptor agonists or antagonists, nitric oxide synthase inhibitors, GABA_B receptor agonists or modulators, neurokinin receptor agonists or antagonists, calcitonin gene-related peptide receptor agonists or antagonists, corticotropin releasing factor receptor agonists or antagonists, anti-inflammatory compounds, stimulant laxatives, osmotic laxatives, fecal softeners, absorbents and fiber supplements, antacids, GI relaxants, anti-gas compounds, bismuth-containing preparations, pentosan polysulfate,

23
115

hydroxyzine, dextromethorphan and mast cell stabilizers, or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof,

provided that when agent a) is a 5-HT₃ receptor antagonist, co-agent b) is other than an antispasmodic/antimuscarinic agent, a muscarinic receptor antagonist, an opioid receptor agonist or antagonist, a neurokinin receptor antagonist, a stimulant laxative, an osmotic laxative or an anti-inflammatory corticosteroid.

6. A pharmaceutical combination comprising:
 - a) a first agent which is a 5-HT₄ receptor antagonist or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof; and
 - b) a co-agent which is selected from somatostatin receptor agonists, histamine H₂ receptor antagonists, PPIs, metoclopramide and anti-emetic dopamine D₂ antagonists or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof.
7. A pharmaceutical combination according to claim 1 comprising
 - a) tegaserod in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, and
 - b) a co-agent which is a proton pump inhibitor or a histamine H₂ receptor antagonist.
8. A pharmaceutical composition comprising the pharmaceutical combination according to claim 1, 2, 5 or 6 and a pharmaceutically acceptable carrier.
9. A pharmaceutical combination according to claim 1, 2, 5 or 6 or a pharmaceutical composition according to claim 8 for use in the treatment of altered gastrointestinal motility, sensitivity and/or secretion and/or abdominal disorders.
10. Use of a pharmaceutical combination according to claim 1 or 2 in the manufacture of a medicament for use in the treatment of altered gastrointestinal motility, sensitivity and/or secretion and/or abdominal disorders.
11. A method of treating a patient suffering from altered gastrointestinal motility, sensitivity and/or secretion and/or abdominal disorders comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a pharmaceutical combination according to claim 1 or 2, or of a pharmaceutical composition according to claim 8.



116

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		Pommaré, R-75012 Paris (FR). ZÜGER, Othmar [CH/CH]; Heuwinkelstrasse 13, CH-4123 Allschwil (CH).	
(22) International Filing Date: 19 August 1999 (19.08.99)		(74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Dept., CH-4002 Basel (CH).	
(30) Priority Data: 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		(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, GE, 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, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(71) Applicant (for all designated States except AT/US): NOVAR- TIS AG [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH).		Published Without international search report and to be republished upon receipt of that report.	
(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS-ERFINDUNGEN VER- WALTUNGSGESELLSCHAFT MBH [A/AT]; Bruener Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).			
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): DE BRUIJN, Karel [NL/FR]; 13, rue du Muhlbarg, F-68730 Blotzheim (FR). ENGEL, Günter [DE/DE]; Im Hasengarten 1, D-79576 Weil (DE). PFANNKUCHE, Hees-Jürgen [DE/DE]; Vierthauen 17, D-79576 Weil (DE). THEWIS- SEN, Michael [DE/DE]; Apollinarisstrasse 25, D-40227 Düsseldorf (DE). VITZLING, Christian [FR/FR]; 39, rue de			
(54) Title: NEW ORAL FORMULATION FOR 5-HT ₄ 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			

117

Claims :

1. A solid oral pharmaceutical composition comprising an effective amount of an acid sensitive active agent and a disintegrant which is present in an amount of at least 15% by weight based on the total weight of the composition.
2. A solid oral pharmaceutical composition comprising an effective amount of an active agent which is poorly soluble in aqueous media and a disintegrant which is present in an amount of at least 15% by weight based on the total weight of the composition.
3. A pharmaceutical composition according to claim 1 or 2 wherein the active agent has a solubility in aqueous media less than 1%.
4. A pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 3 wherein the active agent is a serotonergic compound.
5. A pharmaceutical composition as claimed in any preceding claim wherein the active agent is a 5-HT₄ receptor antagonist.
6. A pharmaceutical composition as claimed in any of claims 1 to 4 wherein the active agent is a 5-HT₄ receptor agonist.
7. A pharmaceutical composition according to claim 6 wherein the 5-HT₄ receptor agonist is Tegaserod, preferably its hydrogen maleate (hml) salt.
8. A pharmaceutical composition as claimed in any preceding claim wherein the disintegrant is crospovidone.
9. A pharmaceutical composition as claimed in any preceding claim comprising a lubricant.
10. A pharmaceutical composition according to claim 9 wherein the lubricant comprises a glyceryl mono fatty acid.

16
118

11. A pharmaceutical composition according to claim 9 wherein the lubricant comprises a mixture of glyceryl monostearate and polyethylene glycol.
12. A pharmaceutical composition as claimed in any preceding claim comprising a surfactant.
13. A pharmaceutical composition according to claim 12 wherein the surfactant comprises poloxamer.
14. Use of at least 15% by weight of a disintegrant in the manufacturing of a solid pharmaceutical composition for the administering of an acid sensitive active agent.
15. Use of at least 15% by weight of a disintegrant in the manufacturing of a solid pharmaceutical composition for the administering of an active agent being acid sensitive and/or having a poor water solubility.
16. Use according to claim 14 or 15 wherein the active agent is a 5-HT₄ receptor agonist.
17. Use according to claim 16 wherein the 5-HT₄ receptor agonist is Tegaserod, preferably its hydrogen maleate salt.
18. Use of a pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 13 for the the manufacture of a composition for the prevention and treatment of gastro-intestinal motility disorders in humans or animals.
19. A process for improving dissolution properties of a pharmaceutical composition as claimed in any of claims 1 to 13.
20. A method for preventing, modulating or treating visceral pain or discomfort, for modulating visceral sensitivity or perception, for improving sensory perception of rectal distension, or for treating anal continence dysfunctions in a subject in need thereof, which method comprises administering to said subject an effective amount of a 5-HT₄

119

receptor agonist, partial agonist or antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

21. A 5-HT₄ receptor agonist, partial agonist or antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the manufacture of a pharmaceutical composition for use in preventing, modulating or treating visceral pain or discomfort, modulating visceral sensitivity or perception, improving sensory perception of rectal distension, or treating anal continence dysfunctions.
22. A pharmaceutical composition for use in preventing, modulating or treating visceral pain or discomfort, modulating visceral sensitivity or perception, improving sensory perception of rectal distension, or treating anal continence dysfunctions, which composition comprises a 5-HT₄ receptor agonist, partial agonist or antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with one or more pharmaceutically acceptable diluents or carriers therefor.
23. A method for preventing or treating gastro-intestinal motility disorders in horses or cattle in need thereof, which method comprises administering to the horses or cattle an effective amount of a 5-HT₄ receptor agonist or partial agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
24. A 5-HT₄ receptor agonist or partial agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a veterinary pharmaceutical or for use in the manufacture of a veterinary pharmaceutical.
25. A pharmaceutical composition for veterinary use comprising a 5-HT₄ receptor agonist or partial agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier therefor.
26. A pharmaceutical composition comprising Tegaserod having dissolution characteristics in water or USP buffers pH 6.8 and 7.5 of :

18
170

time (minutes)	amount (percentage)
5	30 - 90
15	80 - 100
30	95 - 100
60	100

tura dada, sólo una es estable y la otra es la forma inestable o metastable. A veces hay más de dos formas cristalinas, como es el caso del fenobarbital, del que se ha identificado hasta once formas diferentes; para su denominación se comienza indicándole el término I al polimorfo de mayor punto de fusión, y II, III, etc., a los que presentan puntos de fusión en orden decreciente.

La importancia que puede tener el que un fármaco posea dos o más formas cristalinas se debe a que, al ser entidades químicamente idénticas, pero físicamente diferentes, las características que derivan de su estructura al estado sólido también difieren. Así, presentarán no sólo diferente punto de fusión, sino que también pueden tener diferente densidad, capacidad para fluir, compresibilidad, calores de fusión y disolución, solubilidad, etc. Estas diferencias pueden originar dificultades en los procesos tecnológicos de elaboración de las formas farmacéuticas cuando se pasa de utilizar un polimorfo a otro. Asimismo, si se trabaja con la forma metastable es probable que durante el almacenamiento de algunas formas farmacéuticas se produzca la transición hacia la más estable, originando, como en el caso de la transición amorfo/cristalino, dificultad en redispersión cuando se trata de suspensiones, crecimiento cristalino, etc.

Por lo anteriormente expuesto, el fenómeno del polimorfismo puede provocar alteraciones relativas a la biodisponibilidad del fármaco en función del polimorfo que, incluido en la forma farmacéutica, se administra al organismo. La utilización del polimorfo que tenga mayor solubilidad puede proporcionar niveles sanguíneos suficientes para obtener una acción terapéutica, mientras que la forma estable al disolverse más lentamente y en menor proporción puede dar lugar a concentraciones en sangre que resulten insuficientes para lograr una acción terapéutica. Este hecho se ha puesto de manifiesto en diferentes ocasiones. Así, del palmitato de cloranfenicol se conocen dos polimorfos denominados A y B (según la nomenclatura indicada anteriormente les correspondería la denominación I y II). El polimorfo A, más estable y de mayor punto de fusión, presenta menor biodisponibilidad que el polimorfo B, inestable, de menor punto de fusión y mayor solubilidad.

Las fases que hay que seguir para investigar el polimorfismo en la nueva molécula serían:

- Recristalización a partir de los disolventes habitualmente empleados en las últimas etapas de la síntesis y en los procesos tecnológicos de elaboración de formas farmacéuticas.
- Identificación de los cristales obtenidos mediante difracción de rayos X y al menos otra técnica de evaluación del polimorfismo como espectroscopia de infrarrojos, calorimetría diferencial de barrido, microscopia, etc.
- Si se confirma la existencia de polimorfos, se cuantifican las características fisicoquímicas que pueden afectar a la biodisponibilidad, estabilidad y reproducibilidad de los procesos de fabricación. Así se determinaría el perfil de solubilidad, estabilidad, morfología cristalina, comportamiento calorimétrico y perfil de humedades de equilibrio.

inestable o metastable. A veces del fenobarbital, del que se ha denominado se comienza adito de fusión, y II, III, etc., a lo nte.

maco posea dos o más formas iente idénticas, pero físicamente estructura al estado sólido tam to de fusión, sino que también ir, compresibilidad, calores de is pueden originar dificultades rmas farmacéuticas cuando se e Caja con la forma metasta e algunas formas farmacéuti iginando, como en el caso de rsión cuando se trata de sus

polimorfismo puede provocar aco en función del polimorfo al organismo. La utilización porcionar niveles sanguíneos tras que la forma estable al de dar lugar a concentracio na acción terapéutica. Este ones. Así, del palmitato de A y B (según la nomencla nominación I y II). El poli na menor biodisponibilidad n y mayor solubilidad orfismo en la nueva molé

almente empleados en las nológicos de elaboración

difracción de rayos X y al o como espectroscopia de icroscopia, etc. itifican las características lidad, estabilidad y repro- determinar el perfil de nportamiento calorimé-

- Si los resultados indican que las propiedades físicas de los polimorfos hallados pueden afectar a la calidad y/o la biodisponibilidad del fármaco a partir de la forma de dosificación, es necesario desarrollar un proceso reproducible para sintetizar siempre el polimorfo deseado. Si no se puede evitar en la síntesis la mezcla de polimorfos, es necesario realizar un control cuantitativo, previamente validado, para asegurar la proporción de polimorfos.

Actualmente, en los laboratorios farmacéuticos, las técnicas analíticas que se utilizan para caracterizar el estado sólido y detectar así la posible presencia de polimorfos, amorfos, hidratos, etc., son las que se indican a continuación.

Las técnicas de microscopia óptica y electrónica de barrido sirven para distinguir la forma y el aspecto de las partículas; luego proporcionarán información sobre el hábito cristalino y detectarán las sustancias amorfas. La microscopia electrónica de barrido no es una técnica rutinaria dentro del laboratorio farmacéutico por la dificultad que entraña la preparación de la muestra y lo costoso que resulta el manejo y mantenimiento de los equipos.

Existen también distintas técnicas de análisis térmico:

- La microscopia de platina caliente permite detectar visualmente los cambios que sufre una muestra durante el aporte de calor. Entre otros fenómenos se puede determinar cualitativamente la pérdida de disolvente de cristalización, las transformaciones cristalinas, los procesos de fusión y recristalización, la sublimación y recristalización, la descomposición, etc.
- La calorimetría diferencial de barrido (DSC) cuantifica los procesos que sufre una muestra durante su calentamiento, indicando si el proceso es endotérmico (pérdida de disolvente, fusión, etc.) o exotérmico (recristalización, descomposición, etc.). Asimismo, permite detectar la presencia de impurezas, dado que uno de los datos que se pueden calcular por calorimetría diferencial de barrido es la pureza de la sustancia analizada.
- La termogravimetría mide los cambios de peso que experimenta la muestra al aumentar la temperatura o a lo largo del tiempo a una temperatura determinada.

En la figura 1.10 se recogen las curvas de DSC correspondientes a dos polimorfos y un hidrato de la prednisolona.

La técnica de difracción de rayos X en polvo proporciona un espectro que es característico de la sustancia activa e indica si es amorfo o cristalino. Al ser una técnica no destructiva, permite su utilización en la caracterización incluso de sustancias cuyo tamaño de lote es muy reducido. Cuando existen dudas sobre una posible recristalización a partir de un amorfo, o de transformación de un polimorfo en otro, esta técnica proporciona resultados concluyentes, puesto que se dice

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora:
Jimena Escobar Uribe
Apoderada

Oficio N° 4297

ASUNTO:

Radicación PCT N°	06-16978
Trámite	011
Evento	379
Actuación	440
Folios	032

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por el doctor José Luis Reyes Villamizar, en su calidad de apoderado de Tecnoquímicas S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 13 ABR. 2007.

202021