



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-16978

54. TÍTULO

MODIFICACIONES ESTABLES DE MALEATO ACIDO DE TEGASEROD.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C03D 209/14, A61K 31/404, A61P 1/00, 4/00

71. SOLICITANTE

NOVARTIS AG.

DOMICILIO

BASEL, SUIZA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

2006-21-2006

OK

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL 24-02-2006

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I ☐ Capítulo II

2
**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **NOVARTIS AG**
Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4002 Basilea,
Suiza.
Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza
Lugar de Constitución : Suiza
Teléfono: 41613241111. Fax: 41613227532
E-mail

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número

3
**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE
Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)
Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889
E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número 39.779.452T.P 68228

4
**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/008281 Fecha 23 de julio de 2004
Publicación Internacional No. WO 2005/014544 A1 Fecha 17 de febrero de 2005

6 **TÍTULO (54)** MODIFICACIONES ESTABLES DE MALEATO ÁCIDO DE
TEGASEROD.

7 **Clasificación Internacional (51)** C07D 209/14, A61K 31/404, A61P 1/12, 1/04, 1/00

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Estados Unidos de América

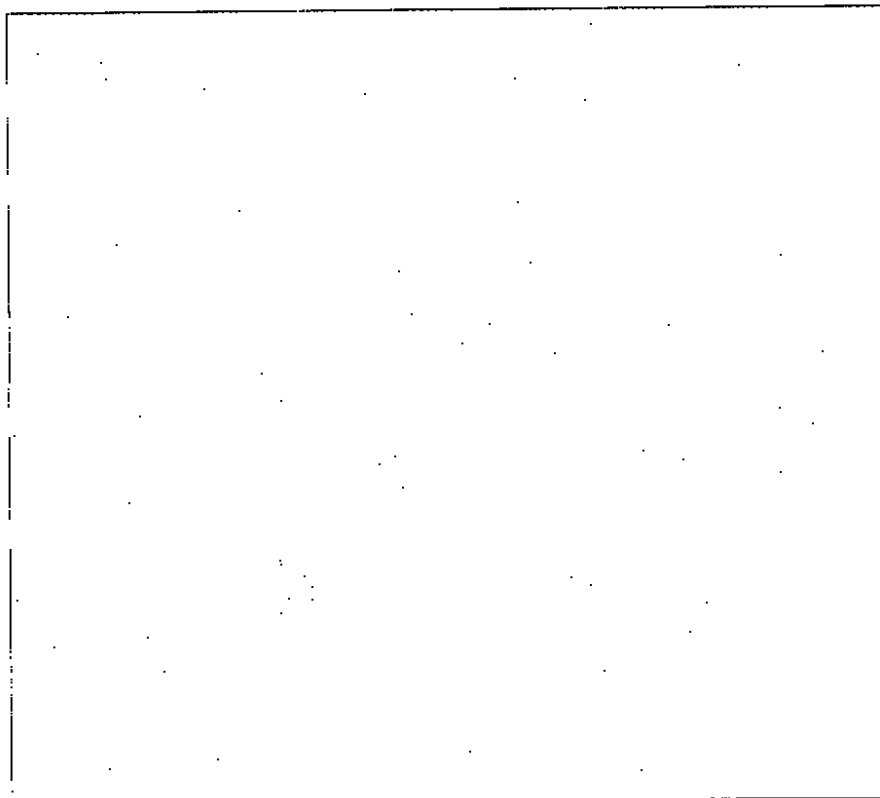
(32) Fecha
24 de julio de 2003

(31) Número de Solicitud
60/489.638

9 **Comprobante de pago No.** 06 - 13.130 **Fecha** 16 de febrero de 2006

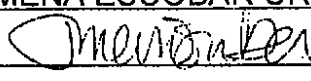
- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica No. 17.398
- ☐ Poderes si fuere el caso * **Protocolo No. 17.398**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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 deposito 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
- ☐ Otros "Opinión escrita".

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

2923

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 13,130
FECHA : FEBRERO 16 DE 2006

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06016978 00000000 Folios: 77
Fecha (AMD): 2006-02-21 14:51:46
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ECOSAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	10659564	16/02/2006	4,216,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS**INVENTORES****1.)****PFEFFER, Sabine**

(Beethovenstrasse 16, 79576 Weil am Rhein, Alemania);

2.)**VITZLING, Christian**

(39, rue de Pommard, F-75012 Paris, Francia).

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **“MODIFICACIONES ESTABLES DE MALEATO ÁCIDO DE TEGASEROD”**.

Clase: C07D 209/14


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquen.

T.P. 68.228

FOLIO 5 PARA PUBLICACIÓN.

CO Case PA/4 -33291A/USN

DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de

"Modificaciones estables de maleato ácido de
~~tegaserod~~"

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a **NOVARTIS AG**, una compañía suiza constituida y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of

STABLE MODIFICATIONS OF TEGASEROD HYDROGEN MALEATE

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to **NOVARTIS AG**, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is concerned.

X Sabine PFEFFER

Sabine PFEFFER
domiciled at
Beethovenstrasse 16,
79576 Weil am Rhein,
Germany

Novartis AG

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Christian VITZLING

Christian VITZLING
domiciled at
39, rue de Pommard,
75012 Paris,
France

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de

"Modificaciones estables de maleato ácido de
tegaserod."

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el
invento atrás mencionado a NOVARTIS AG, una compañía suiza constituida y existente bajo las
leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de
Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of

STABLE MODIFICATIONS OF TEGASEROD HYDROGEN MALEATE

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to
NOVARTIS AG, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of
Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is
concerned.

Sabine PFEFFER
domiciled at
Beethovenstrasse 16,
79576 Weil am Rhein,
Germany

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Christian VITZLING
domiciled at
39, rue de Pommard,
75012 Paris,
France

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of **Mrs. Sabine Pfeffer**, German citizen, residing in Well am Rhein, Germany, and **Mr. Christian Vitzling**, French citizen, residing in Paris, France.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, this 2nd (second) day of January 2006 (twothousandandsix).



Handwritten signature: J. Ammann
Not!

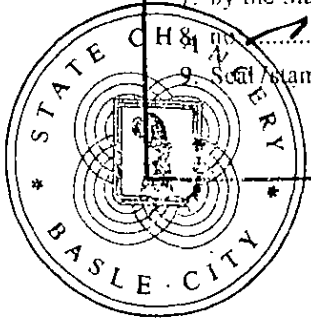
Leg.Prot.Nr.: 3 /2006

APOSTILLE
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
This official document
2. is signed by *Sabine Pfeffer*
3. in his/her function as *off. Beam.*
4. and certified by the seal of the *Ammann*

Certified - 3. Jan. 2006

5. in Basel (Bâle) 6. on
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. CH 81 no. *14140*
9. Seal / stamp:  10. Signature: *Heidi Fischer*
.....Heidi Fischer.....

Assignment of Priority Rights

I / We, the undersigned

Sabine PFEFFER, Beethovenstrasse 16, 79576 Weil am Rhein, Germany, citizen of Germany

Christian VITZLING, 39, rue de Pommard, 75012 Paris, France, citizen of France

assign to Novartis AG, a body corporate organized according to the laws of Switzerland, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, the right of priority

for **STABLE MODIFICATIONS OF TEGASEROD HYDROGEN MALEATE**

in respect of the invention disclosed and claimed in my (our) patent application(s) hereinafter identified, and in consequence thereof, authorize Novartis AG to file

in **CO**

in its name a patent application corresponding to my (our) patent application(s) filed

in **US**

on **24.07.2003** under No. **60/489,638**

while claiming the priority of my (our) above named patent application(s) in conformity with the dispositions of the International Convention.

dated with effect from **14.07.2004**

+ Sabine Pfeiffer
Sabine PFEFFER

Christian Vitzling
Christian VITZLING

Assignment of Priority Rights

I / We, the undersigned

Sabine PFEFFER, Beethovenstrasse 16, 79576 Weil am Rhein, Germany, citizen of Germany

Christian VITZLING, 39, rue de Pommard, 75012 Paris, France, citizen of France

assign to Novartis AG, a body corporate organized according to the laws of Switzerland, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, the right of priority

for **STABLE MODIFICATIONS OF TEGASEROD HYDROGEN MALEATE**

in respect of the invention disclosed and claimed in my (our) patent application(s) hereinafter identified, and in consequence thereof, authorize Novartis AG to file

in **CO**

in its name a patent application corresponding to my (our) patent application(s) filed

in **US**

on **24.07.2003** under No. **60/489,638**

while claiming the priority of my (our) above named patent application(s) in conformity with the dispositions of the International Convention.

dated with effect from **14.07.2004**

Sabine PFEFFER

Christian VITZLING

22.12.2005

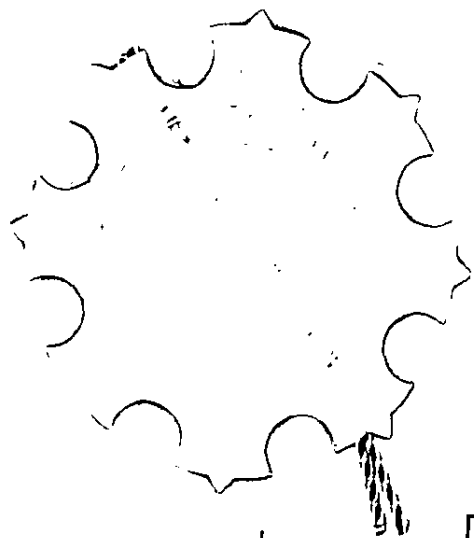
10-11

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of **Mrs. Sabine Pfeffer**, German citizen, residing in Weil am Rhein, Germany, and **Mr. Christian Vitzling**, French citizen, residing in Paris, France.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, this 2nd (second) day of January 2006 (twothousandandsix).



J. + Michelbert,
Nob.

Leg.Prot.Nr.: 4 /2006

APOSTILLE
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)
This official document

2. is signed by *Heidi Fischer*

3. in his/her function as *Notary*

4. and certified by the seal of the *Canton of Basel-Stadt*

Certified *3. Jan. 2006*

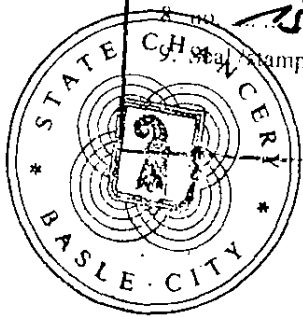
5. in Basel (Bâle)

6. on *13147*

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. Stamp: *13147*

10. Signature: *Heidi Fischer*



RESUMEN

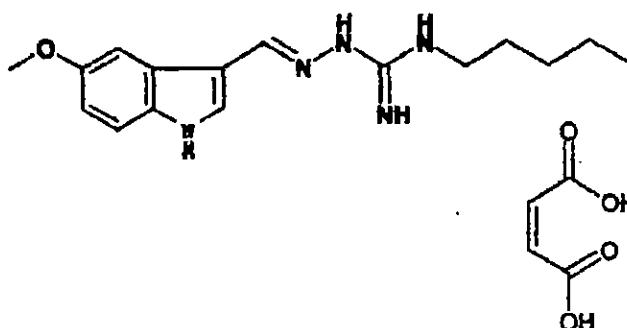
La presente invención se refiere a formas cristalinas del maleato ácido de tegaserod; a su uso en composiciones 5 farmacéuticas útiles en el tratamiento del síndrome de intestino irritable, de la enfermedad de reflujo gastroesofágico, de dispepsia funcional, de constipación crónica o de diarrea, y a su producción.

○

○

MODIFICACIONES ESTABLES DE MALEATO ÁCIDO DE
TEGASEROD

Esta invención se refiere a una modificación estable
5 del receptor parcial 5-HT₄, maleato ácido de 3-(5-metoxi-1H-indol-3-il-metileno)-N-pentilcarbazimidamida, aquí denominado maleato ácido de tegaserod (I):



Además, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas
que comprenden la modificación de la invención; a los usos de
15 dicha modificación en medicina y a procesos para obtenerlos.
Dichas composiciones farmacéuticas son particularmente
relevantes para el tratamiento de condiciones para las cuales se
requiere un agonista parcial de los receptores 5-HT₄, tales como
trastornos gastrointestinales (trastornos GI), que afectan el
20 tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano. Dichos
trastornos GI pueden ser, pero sin limitación a ellos: cardialgia,
inflación, obstrucción intestinal postoperatoria, dolor e
incomodidad abdominales, saciedad pronta, dolor epigástrico,

náusea, vómito, gorgoriteo intestinal, regurgitación, pseudo-obstrucción intestinal, incontinencia anal, síndrome de intestino irritable (IBS, acrónimo por su designación en inglés: Irritable Bowel Síndrome), enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD, 5 acrónimo por su designación en inglés: Gastro-Esophageal Reflux Disease), dispepsia funcional, constipación o diarrea crónicas, gastroparesis, por ejemplo, gastroparesis diabética, colitis ulcerante, mal de Crohn, úlceras, hiperactividad gastrointestinal, y efecto relajador sobre las células del músculo 10 liso intestinal, y el dolor visceral asociado con ellas.

La patente europea 0 505 322 describe una familia de derivados de aminoguanidinas, incluyendo tegaserod y sus sales aceptables para uso farmacéutico, como agonistas del receptor 5-HT₄. Las sales aceptables para uso farmacéutico incluyen 15 sales de adición de ácido, específicamente las sales clorhidrato, bromhidrato, fluorhidrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, lactato, maleato, malonato, malato, mesilato, succinato y tartrato. Una forma de sal preferida para uso médico es la sal maleato ácido.

20 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). De tal manera, es un objetivo de la presente

invención proveer las dos modificaciones identificadas del maleato ácido de tegaserod, a las que se denomina aquí modificaciones A y B, y los tres solvatos identificados, a los que se denomina aquí solvatos de acetona, de isopropanol y de etanol. En particular, se provee una modificación A con propiedades ventajosas respecto a la otra forma cristalina B y a los solvatos. Es otro objetivo de la presente invención proveer un proceso para la preparación de la modificación A, sustancialmente libre de otras formas de maleato ácido de tegaserod. Adicionalmente, es un objetivo de la presente invención proveer formulaciones farmacéuticas que comprenden la modificación A del maleato ácido de tegaserod. Adicionalmente, los experimentos de cristalización con etanol, acetona, isopropanol, metanol y con una mezcla 1:1 de acetona/hexano provoca la formación de solvatos.

Las modificaciones cristalinas A y B y los solvatos del maleato ácido de tegaserod difieren con respecto a su estabilidad termodinámica, en sus parámetros físicos, tales como el patrón de absorción en una espectrometría de absorción infrarroja (IR), la señal de transición de fase en la calorimetría de exploración diferencial (DSC, acrónimo por su designación en inglés: Differential Scanning Calorimetry), el patrón de difracción del polvo en rayos X, y en sus procesos de

preparación.

La modificación A es una forma cristalina que exhibe propiedades ventajosas, tales como el estar bien definida, ser más estable cuando se expone a calor y más estable en presencia de agua. La modificación B puede, bajo determinadas condiciones, por ejemplo, calor o solventes orgánicos que contienen agua, se pueden convertir completamente o parcialmente a la modificación A. Así pues, la modificación A se caracteriza de esta manera por ser termodinámicamente más estable que la modificación B. De manera similar, los solvatos, por ejemplo, el solvato con acetona, se pueden transformar a la modificación A mediante equilibrio con agua.

La invención se refiere a la modificación cristalina A, a su preparación y a su uso en preparaciones farmacéuticas. De preferencia la invención se refiere a la comprensión de la modificación cristalina A de más de 90 por ciento, mas preferible, 95 por ciento, muy preferible, 98 por ciento, mejor aún 98 por ciento, y lo más preferible, 99 por ciento de pureza polimórfica, cuando se determina, por ejemplo, mediante difracción de polvo en rayos X, la espectroscopia de Raman y el espectro IR. La invención se refiere de preferencia a la forma esencialmente pura de la modificación A del maleato ácido de tegaserod. El término "esencialmente puro" como se usa aquí

significa que menos de alrededor de 5 por ciento y de preferencia menos de alrededor de 2 por ciento en peso, en la preparación, por ejemplo, como una sustancia de fármaco pura o en una composición farmacéutica no es la modificación A del maleato ácido de tegaserod (pero otra forma del maleato ácido de tegaserod, por ejemplo, la modificación B o cualquiera de los solvatos), con base en el 100 por ciento del peso total del maleato ácido de tegaserod en la preparación, por ejemplo, como sustancia de fármaco puro o en una composición farmacéutica.

La modificación cristalina A del maleato ácido de tegaserod tiene una señal de fusión aproximadamente a 190°C, medida mediante DSC. En el espectro infrarrojo (IR), la modificación A difiere de la modificación B predominantemente en la forma y en la intensidad relativa de muchas bandas en las áreas de 3,000 a 4,000 cm^{-1} , alrededor de 1150 cm^{-1} , y 800-1000 cm^{-1} . Es particularmente característica la banda fuerte a 3415 cm^{-1} , que no está presente en el espectro IR de la modificación A, pero sí en los espectros de la modificación B. En la escala de 400-500 cm^{-1} , entre otras, se obtienen las siguientes bandas para la modificación A (en cm^{-1}): 3410-3100 ($\nu\text{N-H}/\nu(\text{N-H})^+$); 2990-2872 ($\nu_{\text{asy}}/\nu_{\text{sy}}$ de CH_2/CH_3 νNH_2^+); 2830 (νCH de OCH_3);, 1710 (sh) ($\nu\text{C=O}$ de RCOOH (hml)); 1669/1629/1583 ($\nu\text{C=N}/\nu$

C=C de indol incluye ν C=O (R-COO') y δ -NH); 1488 (ν C=O (R-COO')/ δ_{as} (CH) alifático); 1150-1028 (ν C-O); 860-810 (δ -CH) o.o.p aromático). Por ejemplo, se puede usar el aparato FT IR 1725-X (Perkin Elmer) para registrar cada uno de los espectros IR.

La modificación A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos característicos. La modificación A difiere de la modificación B por la presencia de picos significativos (véase la tabla 1 que sigue). Todos los picos característicos están resumidos en la tabla 1 y están mostrados en la figura 1. Se lleva a cabo la medición, por ejemplo, en un difractómetro, tal como Scintag 2000 (Santa Clara, E. U. A.), utilizando radiación K α de cobre (45 KV, 40 mA).

15

TABLA 1

Patrón de difracción de rayos X en polvo

20

Modificación	Lista de picos importantes
Modificación A que comprende los siguientes picos	5.4°, 5.9°, 6.4°, 10.8°, 16.2°, 19.3°, 21.7°, 28.8° (todos los valores $\pm$ 0.3°)
Modificación B que comprende los siguientes picos	7.7°, 8.7°, 21.6°, 25.1°, 27.0° (todos los valores $\pm$ 0.3°)

Es característica de la modificación A el termograma en calorimetría de exploración diferencial (DSC). Tiene un pico de fusión endotérmica aproximadamente a 190°C. La entalpia

de fusión de la señal endotérmica es $130 \text{ J/g} \pm 5 \text{ J/g}$. Se lleva a cabo la medición en un DSC 7 de Perkin Elmer, en una bandeja rizada, con una velocidad de calentamiento de 10 K/minuto . La cantidad típica de muestra es alrededor de 2 mg . Como un aspecto distintivo típico, en comparación con la modificación B y el solvato de acetona, el solvato de etanol, el termograma de la modificación A no tiene otra señal térmica (véase la tabla 1a que sigue):

10

TABLA 1a

Los datos de DSC de las modificaciones A y B, así como los solvatos, son como sigue:

Modificación A $\Delta H = 130 \text{ J/g}$, pico a 190°C .

Modificación B pico a 191°C , picos adicionales a 97°C y 181°C .

15 Solvato de acetona pico a 191°C , picos adicionales a 127°C y 182°C

Solvato de etanol pico a 191°C , picos adicionales a 145°C y 182°C

La modificación B tiene un patrón de rayos X en polvo con picos de difracción característica diferentes, en comparación con la modificación A. Difiere de la modificación A en que el patrón de rayos X en polvo muestra un pico característico a 8.7° . El espectro IR de la modificación B

muestra un patrón diferente en las áreas de 3415 cm^{-1} (una sola señal fuerte), 1150 cm^{-1} (señal menos intensa) y $800\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$ (señales más intensas) en comparación con la modificación A. Es característica de la modificación B también el termograma en la medición de calorimetría por exploración diferencial. Tiene un pico endotérmico, además del que tiene a alrededor de 190°C , a 97°C y señales de fusión/cristalización aproximadamente a 181°C . Se encontró que la modificación B se convierte a la modificación A cuando se aplica calentamiento (de allí la señal aproximadamente a 190°C). Se efectúa la medición como se describió más atrás.

La modificación A tiene ventajas de importancia, en comparación con la modificación B y el solvato de etanol y de acetona.

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. Ambas propiedades de la modificación A tienen, por ejemplo, ventajas para la fabricación de tabletas. Por ejemplo, el procedimiento de secado en la fabricación de tabletas puede efectuarse con temperaturas más altas. Adicionalmente, el hecho de que la modificación A sea más estable en presencia de agua significa que la técnica de granulación en húmedo puede ser usada en la fabricación de

21
20

tegaserod y las tabletas que comprenden la modificación A muestran mejor estabilidad a la humedad. Esto es ventajoso, ya que debido a la mala solubilidad del maleato ácido de tegaserod, se desarrolló una formulación (véase WO 00/10526) que usaba una cantidad elevada de desintegrantes higroscópicos (>15 por ciento). Esta cantidad elevada de desintegrante atrae el agua dentro de la tableta y, si la modificación particular no es estable en presencia de agua, requeriría de dispositivos de empaque particulares. Adicionalmente, se encontró sorprendentemente que el proceso que comprende cierta cantidad de agua y solvente orgánico en el paso de cristalización o recristalización del maleato ácido de tegaserod, es ventajoso con respecto al que se conoce en EP 0 505 322, de la técnica anterior.

La invención se refiere a la modificación A del maleato ácido de tegaserod, que consiste de una estructura cristalina característica, de acuerdo con la tabla 2, determinada por medio de un análisis de rayos X en un cristal individual.

TABLA 2

20	<u>Datos de cristal y detalles de refinación</u>	
	Sistema cristalino	triclínico
	Grupo espacial	P-1
	a, Å	8.640

22
21

	b, Å	15.800
	c, Å	17.472
	α Å	68.67
	β Å	88.10
5	γ Å	88.02
	V, Å ³	2232
	Z	4
	D(calc.), g/cm ³	1.242

○ 10 La invención se refiere a la modificación A del maleato ácido de tegaserod, que tiene el patrón de difracción de rayos X característico en polvo, que se muestra en la tabla 1 o en la figura 1.

Esta invención se refiere a la modificación A del maleato ácido de tegaserod, que tiene, en el termograma de calorimetría de exploración diferencial, una sola señal de fusión, 15 aproximadamente a 190°C. La entalpia de fusión de la señal endotérmica es aproximadamente de 130 J/g.

○ 20 La invención se refiere a la modificación A del maleato ácido de tegaserod, que carece de la siguiente absorción en el espectro infrarrojo (método de transmisión de pella de KBr): fuerte, banda individual a 3415 cm⁻¹.

De acuerdo con la invención, se provee además un proceso para la preparación de la modificación A del maleato

ácido de tegaserod.

La modificación A del maleato ácido de tegaserod puede ser preparada mediante cristalización o recristalización de cualquier forma, o de mezclas de cualesquiera formas, del
5 maleato ácido de tegaserod, en una solución que comprende, por ejemplo, agua y el solvente apropiado.

Una modalidad preferida de la invención se refiere a un proceso para la preparación de la modificación A del maleato ácido de tegaserod, que comprende el paso de cristalizar
10 cualquier forma, o mezclas de cualesquiera formas del maleato ácido de tegaserod en una solución que comprende un solvente orgánico y agua.

Una modalidad más preferida de la invención se refiere a un proceso para la preparación de la modificación A del
15 maleato ácido de tegaserod, que comprende el paso de cristalizar cualquier forma, o mezclas de cualesquiera formas del maleato ácido de tegaserod en una solución que comprende agua y éster acetato, por ejemplo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo o acetato de etilo, y agua; de preferencia acetato de
20 etilo y agua.

Una modalidad más preferida de la invención se refiere a procesos para la preparación de la modificación A del maleato ácido de tegaserod, como se describe más arriba, donde

está presente entre 0.01 y 5 por ciento en peso de agua, respecto al peso total del agua y el solvente orgánico; más preferible, entre 0.1 y 4 por ciento, mejor aún, entre 1 por ciento y 3 por ciento. Es muy preferible que el agua esté presente en una cantidad en la que el agua es apenas soluble en el solvente orgánico, por ejemplo, en alrededor de 2.8 por ciento en peso de agua, respecto al peso total del agua y la solución de acetato de etilo.

Adicionalmente, la cristalización puede ser efectuada, por ejemplo, a temperaturas entre alrededor de 10°C y hasta la temperatura de ebullición de la solución de agua-solvente orgánico, por ejemplo, para la solución de 2.8 por ciento en peso de agua-acetato de etilo, entre 10°C y 75°C, de preferencia a alrededor de 70°C.

Se puede llevar a cabo el tratamiento de la modificación A cristalizada del maleato ácido de tegaserod y su purificación, así obtenido, de acuerdo con procedimientos conocidos.

La invención se refiere también a la modificación B del maleato ácido de tegaserod, que comprende el patrón de difracción de rayos X en polvo, característico, que se muestra en la tabla 1, que tiene de preferencia el patrón de difracción de rayos X en polvo, característico, que está mostrado que la tabla

1.

La invención se refiere a la modificación B del maleato ácido de tegaserod, que tiene, en el termograma de calorimetría de exploración diferencia, después de la señal de fusión a 190°C (como para la modificación A), un pico endotérmico adicional a 97°C (muy débil) y señales de fusión/cristalización aproximadamente a 180°C (débiles).

La invención se refiere a la modificación B del maleato ácido de tegaserod, que tiene la siguiente absorción en el espectro infrarrojo (método de transmisión de pella de KBr): fuerte, banda individual a 3415 cm⁻¹.

La invención se refiere a preparaciones farmacéuticas que comprenden las modificaciones A o B (o mezclas de A y B) del maleato ácido de tegaserod. La invención se refiere en particular a preparaciones farmacéuticas correspondientes para el tratamiento del síndrome de intestino irritable, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, constipación crónica o diarrea, y sus subindicaciones. La invención se refiere al uso de las modificaciones A o B del maleato ácido de tegaserod para la preparación de preparaciones farmacéutica, en particular para el tratamiento del síndrome de intestino irritable, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, constipación crónica o diarrea, y sus subindicaciones.

Las modificaciones A o B (o las mezclas de A y B) del maleato ácido de tegaserod pueden ser usadas, por ejemplo, en la forma de preparaciones farmacéutica que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva del ingrediente activo, si se desea, junto con portadores inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos, utilizables en aplicaciones farmacéuticas, que sean adecuados para administración enteral, por ejemplo, oral, o parenteral. Adicionalmente, se pueden usar las modificaciones A y B del maleato ácido de tegaserod en la forma de preparaciones que pueden ser administradas parenteralmente, o en la forma de soluciones para infusión. Se pueden esterilizar las preparaciones farmacéuticas y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo: conservadores, estabilizadores, agentes de peso y/o emulsificantes, solubilizadores, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Las preparaciones farmacéuticas de la presente comprenden aproximadamente de 0.1 por ciento a 100 por ciento, en particular de 1 por ciento a alrededor de 50 por ciento, de liofilizados de alrededor del 100 por ciento del ingrediente activo.

La invención se refiere también al uso de las modificaciones A y B del maleato ácido de tegaserod como un fármaco, de preferencia en la forma de preparaciones farmacéuticas. La dosis puede depender de diversos factores,

27
76

tales como el método de administración, la especie, la edad y/o la condición individual. Las dosis que se van a administrar diariamente están entre alrededor de 0.0016 y alrededor de 16 mg/kg en el caso de administración oral, y de preferencia entre 5 alrededor de 1.2 mg y alrededor de 120 mg; más preferible, alrededor de 12 mg, por ejemplo, dos veces al día 6 mg, para especies de sangre caliente que tengan un peso corporal de alrededor de 70 kg.

10

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 es un difractograma de rayos X en polvo, de la modificación A del maleato ácido de tegaserod (eje X inferior: ° de difracción; eje Y derecha: % de señal).

15

La figura 2 es un difractograma de rayos X en polvo, de la modificación B del maleato ácido de tegaserod (eje X inferior: ° de difracción; eje Y derecha: % de señal).

20

La figura 3 es un difractograma de rayos X en polvo, del solvato de isopropanol del maleato ácido de tegaserod (eje X inferior: ° de difracción; eje Y derecha: % de señal).

La figura 4 es un difractograma de rayos X en polvo, del solvato de acetona del maleato ácido de tegaserod (eje X inferior: ° de difracción; eje Y derecha: % de señal).

28
17

La figura 5 es un difractograma de rayos X en polvo, del solvato de etanol del maleato ácido de tegaserod (eje X inferior: ° de difracción; eje Y derecha: % de señal).

La preparación de las modificaciones A, las mezclas de A + B, la modificación B y el solvato de isopropanol, el solvato de acetona y el solvato de etanol, se lleva a cabo, por ejemplo, como se describe en las modalidades que vienen a continuación.

10

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Preparación de 3-(5-metoxi-1H-indol-3-il-metilen)-N-pentilcarbазimidamida

15

Preparación de bromhidrato de S-dodecilisotiosemicarbazida.

Se carga en un reactor adecuado, aproximadamente 860 L de etanol anhidro.

20

Luego, mientras se agita, se añaden 96 kg (1056 moles) de tiosemicarbazida, y 306 kg (1210 moles) de 1-bromododecano.

Se calienta la mezcla de reacción a 66-70°C y se

21
28

agita a esta temperatura durante 15 a 20 horas.

Se verifica que se haya completado la reacción, por medio de TLC (requisito: $<0.1\%$ m/V de tiosemicarbazida en la mezcla de reacción). En caso de que el resultado no satisfaga el requisito, se continúa la reacción y se repite la prueba del TLC a intervalos de 4 horas. Luego se diluye la mezcla con aproximadamente 384 L de etanol anhidro y se enfría a $38-42^{\circ}\text{C}$.

Se enfría gradualmente la mezcla hasta aproximadamente -10°C . Se agita a esta temperatura durante al menos 2 horas. Se transfiere la suspensión a un filtro y se recogen los sólidos.

Se lava el producto con varias porciones de etanol anhidro frío. Se descarta el filtrado y se lava la solución.

Se seca el producto (bromhidrato de S-dodecilisotiosemi-carbazida) a una temperatura no superior a los 50°C , bajo presión reducida.

Preparación de bromhidrato de 3-(5-metoxi-1H-indol-3-il-metilen)-N-pentilcarbazimidamida.

Se carga en un reactor adecuado aproximadamente 340 L de etanol anhidro.

Mientras se agita, se añade:

- 63.3 kg (186 moles) de bromhidrato de S-dodecilisotiosemi-

carbazida; y

- 24.8 kg (284 moles) de 1-pentilamina.

Se calienta la mezcla de reacción a 60-64°C y se agita a esta temperatura durante al menos seis horas. Se verifica que se haya completado la reacción mediante TLC (requisito: <0.1 por ciento m/V de bromhidrato de S-dodecilisotiosemicarbazida en la mezcla de reacción). En caso de que el resultado no se ajuste al requisito, se continúa la reacción y se repite la prueba de TLC a intervalos de cuatro horas. A continuación se enfría la mezcla de reacción a 20-25°C.

Bajo presión reducida, mientras se agita, se añade aproximadamente 5 kg de cloruro de hidrógeno (gaseoso) para obtener un pH entre 1 y 4. Se comprueba el pH.

Se añade en varias porciones 30.1 kg (172 moles) de 5-metoxiindol-3-carbaldehído. Entre las adiciones, se puede sembrar la mezcla de reacción con cristales de bromhidrato de 3-(5-metoxi-1H-indol-3-il-metilen)-N-pentilcarbazimidamida.

Luego se añade 35 L de etanol anhidro y se comprueba el pH nuevamente (requisito: entre 1 y 4; de otra manera se introduce más cloruro de hidrógeno gaseoso). Se agita la mezcla de reacción durante alrededor de 1 hora.

Se calienta la mezcla a 38-42°C y se añade

aproximadamente 395 L de éter terbutilmetílico.

Luego se enfría la mezcla a 0-5°C y se agita a esa temperatura durante alrededor de 1.5 horas.

A continuación se transfiere la suspensión a un filtro y se recogen los sólidos. Se enjuaga el recipiente y se conectan líneas y se lava la torta en varias porciones, con cantidades suficientes de éter terbutilmetílico/etanol anhidro 3:1 (en volumen/volumen).

Se descarta el filtrado y se lava la solución y se seca el producto a una temperatura que no sea superior a 60°C, bajo presión reducida.

Preparación de 3-(5-metoxi-1H-indol-3-il-metilen)-N-pentilcarbazimidamida.

Se carga en un recipiente apropiado 1045 L de acetato de isopropilo y 114 L de metanol.

Mientras se agita, se añade 135.6 kg (354 moles) de bromhidrato de 3-(5-metoxi-1H-indol-3-il-metilen)-N-pentilcarbazimi-damida.

Se enfría la mezcla a 15-20°C y, mientras se mantiene a esa temperatura, se añade una mezcla de aproximadamente 120 L de agua y 93 kg de hidróxido de sodio, en solución acuosa al 30 por ciento. Se agita la mezcla de reacción hasta disolver todos los sólidos; luego se transfiere la mezcla a un separador,

y se deja que se separen las fases. Se desecha la fase acuosa. Como una opción, se puede repetir la extracción de la fase orgánica con agua/hidróxido de sodio en solución acuosa al 30 por ciento.

- 5 Se transfiere la fase orgánica a otro recipiente. Se lava el primer recipiente, el separador y las líneas de suministro, con una cantidad suficiente de acetato de isopropilo/metanol 9:1 (en volumen/volumen).

10 Se combina la fase orgánica con el lavado y se concentra a presión reducida, hasta un volumen aproximado de 330 L.

Se enfría el concentrado a 25-30°C y, de ser necesario, se siembra la solución con cristales de 3-(5-metoxi-1H-indol-3-il-metilen)-N-pentilcarbазimidamida.

- 15 A continuación se enfría a 0-2°C y se agita a esa temperatura durante al menos una hora.

Se transfiere la suspensión a un filtro y se recogen los sólidos. Se enjuaga el recipiente y las líneas de conexión y se lava la torta en varias porciones con suficientes cantidades de acetato de isopropilo.

A continuación se lava además la torta en varias porciones con suficiente cantidad de agua. Se desecha el filtrado y se lava la solución y se seca la 3-(5-metoxi-1H-indol-3-

il-metilen)-N-pentilcarbазimidamida a una temperatura no superior a los 70°C, bajo presión reducida.

EJEMPLO 2

5 Preparación de la modificación A de la sal maleato de 3-(5-metoxi-1H-indol-3-il-metileno)-N-pentilcarbазimidamida

Se disuelve 60.3 g de 3-(5-metoxi-1H-indol-3-il-metilen)-N-pentilcarbазimidamida en una mezcla de 11.67 g de acetato de etilo y saturada con agua, es decir, 33 g (o sea, 2.8 por ciento en peso de agua, con base en el peso total de la mezcla; mezcla = solución de cristalización), a 60-65°C, mientras se agita. Se enfría la solución obtenida a 50-55°C y se añade 1.2 g de carbón activado. Se filtra la solución y después de esto se lava con 120 g de acetato de etilo/agua (2.8 por ciento en peso de agua, con base en el peso total de la mezcla). A continuación se añade una solución A que contiene 23.9 g de ácido maleico y 35.8 g de agua, a 50-55°C, durante un periodo de 20-30 minutos. Se forma una suspensión. Se agita la suspensión durante 15 a 30 minutos a 50-55°C, y a continuación se agita durante dos horas a 68-70°C. Posteriormente se enfría la suspensión a 20-25°C durante un periodo de 1.5 a 2 horas. Se aísla el producto (la modificación A de la sal maleato ácido

de 3-(5-metoxi-1H-indol-3-il-metilen)-N-pentilcarbазimidamida) mediante filtración, y se obtiene el producto en un rendimiento de alrededor de 80.8 g.

5

EJEMPLO 3

Preparación de una mezcla de la modificación A y la modificación B, el solvato de acetona y el solvato de etanol de la modificación B de la sal maleato de 3-(5-metoxi-1H-indol-3-il-metilen)-N-pentilcarbазimidamida

10

La mezcla de las modificaciones A y B:

Se disuelven 30.0 g de 3-(5-metoxi-1H-indol-3-il-metilen)-N-pentilcarbазimidamida en 450 mL de acetona a 20-30°C, se añade 0.6 g de carbón activado y se agita la suspensión durante 30 minutos. Se filtra la suspensión y se lava con 30 mL de acetona. Se calienta el filtrado a 50-54°C y se añade 11.55 g de ácido maleico en 80 mL de acetona, durante 15 minutos. Se forma una suspensión que se agita durante otros 15 minutos. Se enfría la suspensión a 0-5°C y se agita durante dos horas a esta temperatura. Se aísla el producto (la mezcla de la modificación A y la modificación B de la sal maleato ácido de 3-(5-metoxi-1H-indol-3-il-metilen)-N-pentilcarbазimidamida) mediante filtración, y se lava con 70 mL

de acetona a 0-5°C. Al secar al vacío a 80°C se obtiene el producto en un rendimiento aproximado de 39.6 g.

La modificación B:

- 5 Se cristaliza el producto obtenido arriba, en tetrahidrofurano y metanol. A continuación se recrystaliza con etanol y éter, a 90°C.

El solvato de acetona:

- 10 Se cristaliza el producto obtenido arriba, a 60°C mediante cristalización rápida (por ejemplo, mediante evaporación) en una solución caliente saturada de acetona. Se seca al aire.

- 15 **El solvato de etanol:**

Se cristaliza el producto obtenido más arriba, a 60°C, mediante cristalización rápida (por ejemplo, mediante evaporación), en una solución caliente saturada de etanol. Se seca al aire.

○ 20

El solvato de isopropanol:

Se cristaliza el producto obtenido más arriba, a 60°C, mediante cristalización rápida (por ejemplo, mediante

evaporación), en una solución caliente, saturada, de isopropanol. Se seca al aire.

EJEMPLO 4

5 Se puede preparar una formulación para tableta de 2 mg de la modificación A, como se describe a continuación

a) Preparación del material granulado:

Paso de premezclado:

- 10 1. Se mezclan 4.432 kg de la modificación A de la sal maleato ácido de 3-(5-metoxi-1H-indol-3-il-metilen)-N-pentilcarbazimidamida y 28.688 kg de monohidrato de lactosa, con un mezclador intensivo (Colette Gral® 300 1 de Fielder®; reglaje de velocidad del mezclador: 1; reglaje de velocidad del
- 15 triturador: 1) durante aproximadamente 1.5 minutos, o con un mezclador de caída libre (Turbula®, Soneco® o Röhnrاد®).

2. A continuación se tamiza la premezcla del paso 1 (granulador oscilatorio, por ejemplo, Frewitt® o Erweka®; tamaño de malla: 0.8 milímetros).

- 20 3. Se divide la premezcla en dos porciones de 16.560 kg.

Preparación de la solución de granulación:

4. Se pesa aproximadamente 40 kg de agua purificada.
5. Se añade 3.600 kg de metilhidroxipropilcelulosa (3
-
-

maps) al agua purificada del paso 4, y se agita esto hasta que se disuelva.

6. Se añade 1.440 kg de Poloxamer 188 a la solución del paso 5, mientras se agita, hasta que se disuelva.

5 Paso de granulación:

7. Se pesa 28.800 kg de Crospovidone, 10.080 kg de monohidrato de lactosa y 4.320 kg de monoestearato de glicerilo.

8. Se añade una porción de la premezcla del paso 3, a los excipientes del paso 7, y se mezcla esto con el mezclador intensivo, por ejemplo, Colette Gral® 300 I o Fielder® (reglaje de velocidad del mezclador: 1; reglaje de velocidad del triturador: 1) durante aproximadamente 2 minutos.

9. Se humecta la mezcla del paso 8 con la solución de granulación del paso 6, mientras se mezcla con el mezclador intensivo, por ejemplo, Colette Gral® 300 I o Fielder® (reglaje de velocidad del mezclador: 1; reglaje de velocidad del triturador: 0; velocidad de bombeo aproximada: 4 kg/minuto), durante aproximadamente 12 minutos.

10. Se pesa aproximadamente 2 kg de agua purificada.

11. Se enjuaga el recipiente del paso 6 con el agua purificada del paso 10, y se añade esto a la mezcla del paso 9, mientras se sigue mezclando.

12. Se granula la masa mezclando con el mezclador intensivo, Colette Gral® 300 I o Fielder® (reglaje de velocidad del mezclador: 1; reglaje de velocidad del triturador: 1) durante aproximadamente 2.5 minutos.

5 Paso de Secado:

13. Se seca el granulado del paso 12 en un secador con lecho de aire fluidizado (por ejemplo, Glatt® o Aeromatic®) durante aproximadamente 65 minutos (temperatura del aire de entrada, aproximadamente 70°C), para alcanzar la pérdida requerida por secado (LOD, acrónimo por su designación en inglés Loss On Drying) para la mezcla formadora de tabletas, es decir, hasta una LOD <4.4 por ciento).

14. Se le da tamaño al granulado tamizando (0.8 milímetros) con un granulador de tamiz oscilante, por ejemplo, Frewitt® o Erweka®.

15. Se repiten los pasos 4 a 14 con la otra porción del paso 3.

b) Preparación de la mezcla para formar tabletas

16. Se tamizan 8.640 kg de polietilenglicol 4000 y 5.760 kg de monoestearato de glicerilo (granulador oscilante, por ejemplo, Frewitt® o Erweka®; tamaño de malla: 0.8 milímetros).

17. Se añaden los ingredientes del paso 16 a la masa total de material granulado y se mezcla esto con un mezclador

de caída libre, por ejemplo, Soneco® o Röhnrاد®, durante alrededor de 20 minutos (10 rpm) para obtener la mezcla final deseada para formar las tabletas.

c) Paso de compresión:

5 18. Se prensa la mezcla para formar tabletas del paso 17 a tabletas, usando presiones de compresión de 11, 14 o 17 KN, en una máquina formadora de tabletas, rotatoria, por ejemplo, Fette®, Korsh®, Kellan® o Coarty® (temperatura <20°C; M (humedad relativa) <40 por ciento).

10

EJEMPLO 5

Composición de una tableta de 2 mg (1 mg de base
corresponde a 1.385 mg de la modificación A de la sal
maleato ácido de 3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-metilen)-N-

15

pentilcarbazimidamida

Modificación A de la sal maleato ácido de

3-(5-metoxi-1H-indol-3-il-metilen)-N-pentil-

carbazimidamida

2.77 mg (2 mg de

20 base)

Polyplassdone XL USP/NF

36.00 mg

Monoestearato de glicerilo USP/NF

9.00 mg

Poloxalkol

1.80 mg

Lactosa, 200 mallas	30.53 mg
HPMC 3cPs	4.50 mg
Polietilenglicol 4000	5.40 mg
Agua adsorbida	2.00 mg
5 Total	92 mg.

EJEMPLO 6

Se puede preparar una formulación de tableta de 6 mg de la modificación A, mediante el proceso de fabricación que se

10 describe a continuación:

a) Preparación del material granulado:

Preparación de la solución de granulación:

1. Se pesa aproximadamente 40 kg de agua purificada.
2. Se añade 3.600 kg de metilhidroxipropilcelulosa (3
15 maps) al agua purificada del paso 1, mientras se agita hasta que se disuelva.

3. Se añade 1.440 kg de Poloxamer 188 a la solución del
paso 2, mientras se agita hasta que se disuelva (tanque
mezclador con agitación).

20 Paso de Granulación:

4. Se pesan 4.787 kg de la modificación A de la sal maleato ácido de 3-(5-metoxi-1H-indol-3-il-metilen)-N-pentilcarbазimidamida y 28.800 kg de Crosspovidone, 21.853 kg

de monohidrato de lactosa y 4.320 kg de monoestearato de glicerilo.

5. Se mezclan los ingredientes del paso 4 con el mezclador intensivo, por ejemplo, Colette Gral® 300 l o Fielder® (reglaje de velocidad del mezclador: 1; reglaje de velocidad del triturador: 1), durante aproximadamente dos minutos.

6. Se humecta la mezcla del paso 5 con la solución de granulación del paso 3, mientras se mezcla con el mezclador intensivo, por ejemplo, Colette Gral® 300 l o Fielder® (reglaje de velocidad del mezclador: 1; reglaje de velocidad del triturador: 0; velocidad de bombeo, aproximadamente 4 kg/minuto) durante aproximadamente 12 minutos.

7. Se pesa aproximadamente 2 kg de agua purificada.

8. Se enjuaga el recipiente del paso 3 con el agua purificada del paso 7, y se añade esto a la mezcla del paso 6, mientras se está mezclando.

9. Se granula la masa mezclando con el mezclador intensivo, por ejemplo, Colette Gral® 300 l o Fielder® (reglaje de velocidad del mezclador: 1; reglaje de velocidad del triturador: 1) durante aproximadamente 2.5 minutos.

Paso de secado:

10. Se seca el granulado del paso 9 en un secador con lecho de aire fluidizado, por ejemplo, Glatt® o Aeromatic®

durante aproximadamente 65 minutos (temperatura de entrada del aire aproximadamente 70°C) para alcanzar la pérdida deseada, por secado (LOD) para la mezcla de formación de tabletas; es decir, hasta que la $LOD \leq 4.4$ por ciento.

- 5 11. Se da tamaño al granulado tamizando (0.8 milímetros) con un granulador de tamiz oscilante (Frewitt® o Erweka®).

12. Se repiten los pasos 1 a 11.

b) Preparación de la mezcla para formar tabletas

- 10 13. Se tamizan 8.640 kg de polietilenglicol 4000 y 56.760 kg de monoestearato de glicerilo, con un granulador de tamiz oscilante, por ejemplo, Frewitt® o Erweka® (0.8 milímetros).

- 15 14. Se añaden los ingredientes del paso 13 a la masa total de material granulado y se mezcla esto con un mezclador de caída libre, por ejemplo, Soneco® o Röhnrad®, durante aproximadamente 20 minutos (a 10 rpm) en la mezcla final deseada para la formación de tabletas.

c) Paso de compresión:

- 20 15. Se prensa la mezcla para formar tabletas, a tabletas, usando presiones de compresión de 13, 16 o 19 KN en una máquina formadora de tabletas giratoria, por ejemplo, Fette®, Korsh®, Kellan® o Coarly® (temperatura <200°C; M (humedad relativa) <40 por ciento).
-
-

43
A2

EJEMPLO 7

Composición de una tableta de 6 mg (1 mg de base
corresponde a 1.385 mg de la modificación A de la sal maleato
5 ácido de 3-(5-metoxi-1H-indol-3-il-metilen)-N-
pentilcarbазimidamida).

Modificación A de la sal maleato ácido
de 3-(5-metoxi-1H-indol-3-il-metilen)-N-
pentilcarbазimidamida 8.31 mg (6 mg de
10 base)

Polipassdone XL USP/NF	60.00 mg
Monoestearato de glicerilo USP/NF	12.50 mg
Poloxalkol	2.50 mg
Lactosa, 200 mallas	37.94 mg
15 HPMC 3cPs	6.25 mg
Polietilenglicol 4000	7.50 mg
Agua adsorbida	3.00 mg
Total	128 mg

20

EJEMPLO 8

**Formulaciones de la modificación A de la sal maleato de 3-
(5-metoxi-1H-indol-3-il-metilen)-N-pentilcarbазimidamida**

44.
A3

Se prepara una tableta de 6 mg usando compactación con rodillo (véase también el ejemplo 4 de WO 03/053432):

5

Componente	Cantidad (tableta de 125 mg) % en peso/peso
Modificación A del maleato ácido de Tagerod	6.65
Lactosa secada por aspersión	76.85
Crospovidone	10.00
Aerosil	0.50
Behenato de glicerilo	6.00

10 Se preparan composiciones mezclando maleato de tegaserod, lactosa, Crospovidone, Aerosol y behenato de glicerilo. Se compacta esta mezcla mediante compactación con rodillo, y se muele. Se forman tabletas por compresión.

EJEMPLO 9

15 **Otras composiciones (compresión directa)**

Se pueden obtener otras composiciones:

- 20 (i) preparando una mezcla de maleato de tegaserod (preparada como anteriormente se señaló aquí), diluyente y lubricante.
- (ii) tamizando la mezcla;
- (iii) añadiendo el desintegrador, el deslizante, el lubricante y, opcionalmente, aglutinante; y mezclando la mezcla tamizada del

48
44

paso (ii); y
(iv) formando tabletas por compresión directa.

Se puede añadir parte del lubricante en la mezcla del
paso (i); el resto en la mezcla final del paso (iii), o se puede
5 añadir la cantidad total de lubricante en la mezcla final del paso
(iii).

Se comprimen las mezclas de polvo resultantes del
paso (iii) ya sea en una prensa de un solo troquel (Korsh EKO),
en una prensa rotatoria de seis estaciones (Korsh PH106), en
10 una prensa rotatoria de 17 estaciones (Korsch PH 230) o en una
prensa rotatoria de 43 estaciones (Fette PT2090).

Se mezclan entre sí todos los componentes; se pasan
a través de un tamiz y se vuelven a mezclar. Luego se forman
las tabletas por compresión directa.

15 Se prepara una tableta de 6 mg usando el método de
compresión directa.

Componente	Cantidad (tableta de 125 mg) % en peso/peso
Modificación A de la sal maleato ácido de 3-(5-metoxi-1H-indol-3- il-metilen)-N-pentilcarbazimi- damida	6.65
Lactosa secada por aspersión	72.25
Hidroxipropilmetilcelulosa	5
Crospovidone	10.00
Aerosil	0.10
Behenato de glicerilo	6.00

20

46/15

Se forma una premezcla mezclando maleato de tegaserod, hidroxipropilmetilcelulosa, una parte del behenato de glicerilo y una parte de lactosa. Se mezcla esta premezcla con los excipientes restantes, excepto el behenato de glicerilo. Se 5 lubrica esta mezcla con la parte restante del behenato de glicerilo.

Se comprime la mezcla final usando una prensa rotatoria (Korsch PH 343 o Fette PT2090), equipada con troqueles superiores redondos de 7 mm.

10

47
16

REIVINDICACIONES

1.- Una modificación cristalina A del maleato ácido de tegaserod.

5 2.- Una modificación cristalina A del maleato ácido de tegaserod, caracterizada porque comprende la siguiente estructura cristalina característica, determinada por medio de análisis en un solo cristal, con rayos X:

		Sistema cristalino	triclínico
10		Grupo espacial	P-1
		a, Å	8.640
		b, Å	15.800
		c, Å	17.472
		α Å	68.67
15		β Å	88.10
		γ Å	88.02
		V, Å ³	2232
		Z	4
		D(calc.), g/cm ³	1.242.

20 3.- Una modificación cristalina A del maleato ácido de tegaserod, caracterizada porque tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende las siguientes posiciones de pico características, a valores 2θ : $5.4 \pm 0.3^\circ$, $5.9 \pm 0.3^\circ$, $6.4 \pm 0.3^\circ$,

48
47

$10.8 \pm 0.3^\circ$, $16.2 \pm 0.3^\circ$, $19.3 \pm 0.3^\circ$, $21.7 \pm 0.3^\circ$ y $26.8 \pm 0.3^\circ$.

4.- Una modificación cristalina A del maleato ácido de tegaserod, caracterizada porque tiene, en el termograma de calorimetría de exploración diferencial, una señal endotérmica
5 aproximadamente a 190°C .

5.- La modificación cristalina de conformidad con las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada además porque está en forma esencialmente pura.

10 6.- Una modificación cristalina A del maleato ácido de tegaserod, caracterizada porque tiene, en el termograma de calorimetría de exploración diferencial, una señal térmica aproximadamente a 190°C .

7.- Una modificación cristalina A del maleato ácido de tegaserod, caracterizada porque consiste de la siguiente
15 estructura cristalina característica, determinada por medio de análisis de un solo cristal, con rayos X:

	Sistema cristalino	triclínico
	Grupo espacial	P-1
	a, Å	8.640
20	b, Å	15.800
	c, Å	17.472
	α Å	68.67
	β Å	88.10

47
A8

γ Å 88.02

$V, \text{\AA}^3$ 2232

Z 4

$D(\text{calc.}), \text{g/cm}^3$ 1.242.

5 8.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un portador o diluyente aceptable para uso farmacéutico, y una cantidad terapéuticamente efectiva de la modificación cristalina A del maleato ácido de tegaserod, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7.

10 9.- El uso de una modificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome de intestino irritable, la enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, constipación crónica o diarrea.

15 10.- Un método para tratar el síndrome de intestino irritable, la enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, constipación crónica o diarrea, caracterizado porque comprende administrar al sujeto que necesite de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de la modificación cristalina A del maleato ácido de tegaserod, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

11.- Un proceso para la preparación de una modificación cristalina A del maleato ácido de tegaserod de

acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque comprende el paso de cristalización o recristalización de cualquier forma, o de mezclas de cualesquiera formas, del maleato ácido de tegaserod, en una solución que consiste de solvente orgánico o una mezcla de solventes orgánicos, saturados con agua.

12.- El proceso de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque el solvente orgánico es un éster acetato.

10 13.- El proceso de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque el solvente orgánico es el éster acetato de etilo.

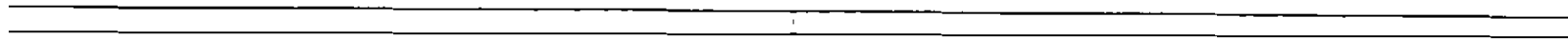
14.- El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, caracterizado además porque el agua está presente entre 0.01 y 5 por ciento en peso de agua, con respecto al peso total de la solución que consiste del solvente orgánico o la mezcla de solventes orgánicos y el agua.

15 15.- El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, caracterizado además porque está presente el agua en una cantidad en la que el agua es apenas soluble en la solución que comprende un solvente orgánico y agua.

16.- El proceso de conformidad con la reivindicación

30

13, caracterizado además porque el agua está presente aproximadamente a 2.8 por ciento en peso de agua, con respecto al peso total de la solución que comprende el solvente orgánico y el agua.



52
51

Figura 1: Difractograma de rayos X en polvo, de la modificación A del maleato ácido de tegaserod (eje X inferior: ° de difracción; eje Y derecha: % de señal)

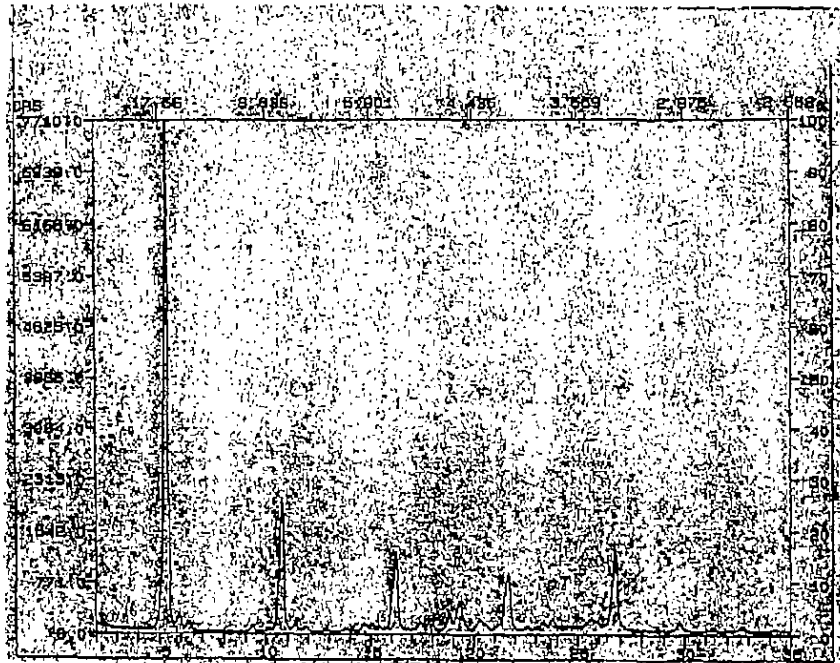
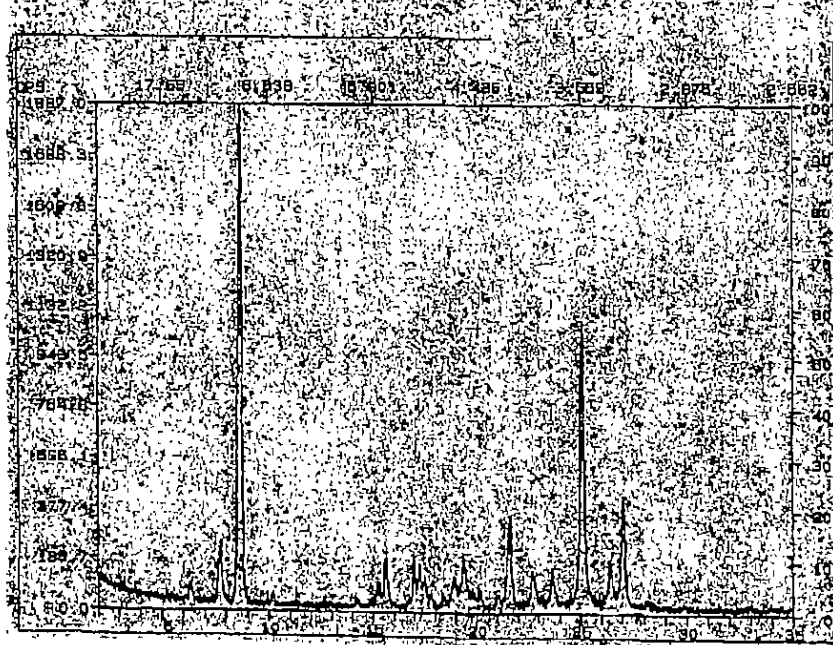


Figura 2: Difractograma de rayos X en polvo, de la modificación B del maleato ácido de tegaserod (eje X inferior: ° de difracción; eje Y derecha: % de señal).



53
52

Figura 3: Difractograma de rayos X en polvo, del solvato de isopropanol del maleato ácido de tegaserod (eje X inferior: ° de difracción; eje Y derecha: % de señal).

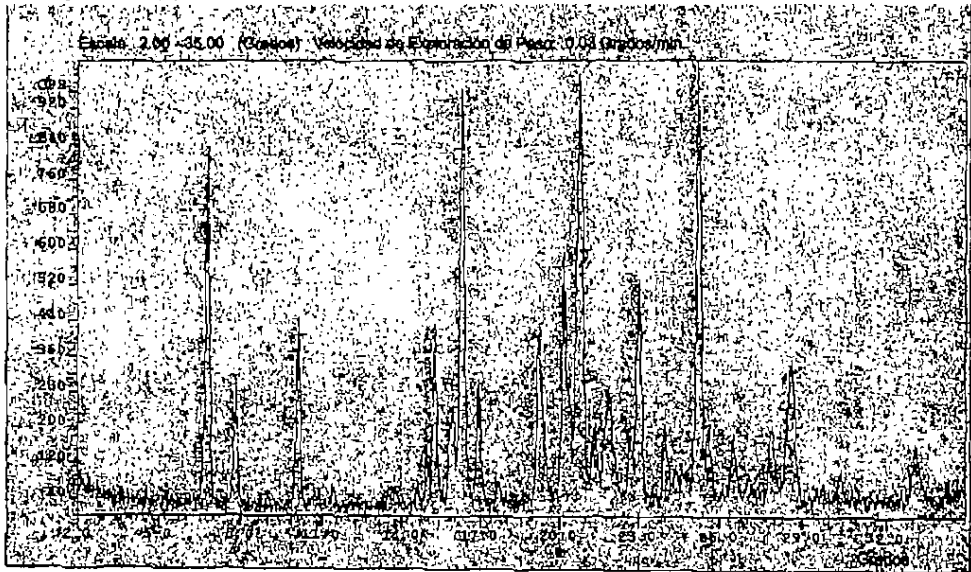
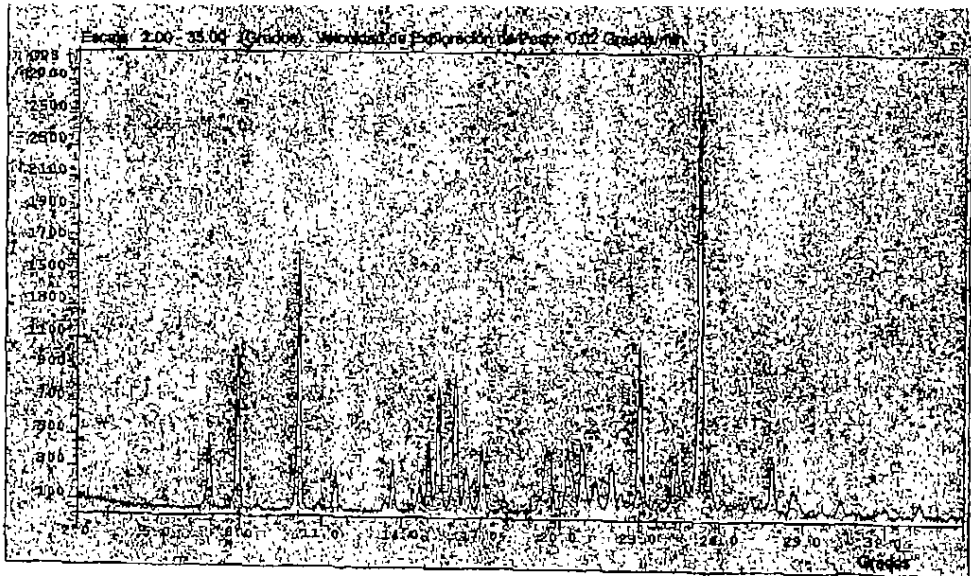
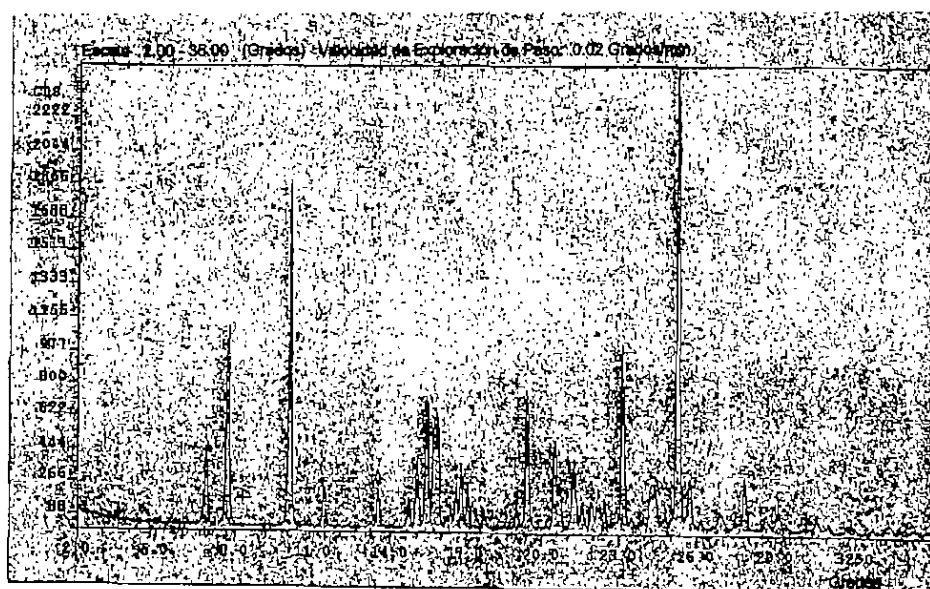


Figura 4: Difractograma de rayos X en polvo del solvato de acetona del maleato ácido de tegaserod (eje X inferior: ° de difracción; eje Y derecha: % de señal).



5A
53

Figura 5: Difractograma de rayos X en polvo del solvato de etanol del maleato ácido de tegaserod (eje X inferior: ° de difracción; eje Y derecha: % de señal).



PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/EP 2004 / 008281
International Application No.

23 JUL 2004 (23.07.04)
International Filing Date

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION
Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) PA/4-33291A/USN.

Box No. I TITLE OF INVENTION Stable modifications of tegaserod hydrogen maleate	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	
Telephone No. +41 61 324 11 11	
Facsimile No. +41 61 322 75 32	
Teleprinter No.	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	
This person is: ☒ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) GRUBB, Philip Novartis AG Corporate Intellectual Property 4002 Basel CH	
Telephone No. +41 61 324 11 11	
Facsimile No. +41 61 322 75 32	
Teleprinter No.	
Agent's registration No. with the Office	
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> PFEFFER, Sabine Beethovenstrasse 16 79576 Weil am Rhein DE	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: DE	State <i>(that is, country)</i> of residence: DE
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> VITZLING, Christian 39, rue de Pommard 75012 Paris FR	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: FR	State <i>(that is, country)</i> of residence: FR
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Supplemental Box

If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.

1. If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(f) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:
- (i) if more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;
- (ii) if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;
- (iii) if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;
- (iv) if, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;
- (v) if, in Box No. VI, there are more than three earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.
2. If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in certain designated States, as an application for a patent of addition, certificate of addition, inventor's certificate of addition or utility certificate of addition: in such a case, write the name or two-letter code of each designated State concerned and the indication "patent of addition," "certificate of addition," "inventor's certificate of addition" or "utility certificate of addition," the number of the parent application or parent patent or other parent grant and the date of grant of the parent patent or other patent grant or the date of filing of the parent application (Rules 4.11(a)(iii) and 49bis.1(a) or (b)).
3. If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in the United States of America, as a continuation or continuation-in-part of an earlier application: in such a case, write "United States of America" or "US" and the indication "continuation" or "continuation-in-part" and the number and the filing date of the parent application (Rules 4.11(a)(iv) and 49bis.1(d)).

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

Continuation of Box No. III

Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only.

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.

However,

- ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection
- ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection
- ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection

(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 24 July 2003 (24.07.03)	60/489638	US		
item (2)				
item (3)				

- ☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

- ☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA / EP

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

- | | | |
|---|--|---|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:

(a) In paper form, the following number of sheets:

request (including declaration sheets) : 5
 description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) : 19
 claims : 3
 abstract : 1
 drawings : 3

Sub-total number of sheets : 31

sequence listing :
tables related thereto :

(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)

Total number of sheets : 31

(b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i))

(i) ☐ sequence listing
 (ii) ☐ tables related thereto

(c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii))

(i) ☐ sequence listing
 (ii) ☐ tables related thereto

Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the

☐ sequence listing:
☐ tables related thereto:

(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)

This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):

1. ☒ fee calculation sheet : 1
 2. ☒ original separate power of attorney : 1
 3. ☐ original general power of attorney :
 4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV.36671 + 46171 : 2
 5. ☐ statement explaining lack of signature :
 6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1) : 1
 7. ☐ translation of international application into (language): :
 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material :
 9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers)
 (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) :
 (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter :
 (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column :
 10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listing (indicate type and number of carriers)
 (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) :
 (ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) :
 (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column :
 11. ☐ other (specify): :

Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the international application:

English

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

In the name of the applicants, the representative



GRUBB, Philipp AV 36671 + 46171

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:	(23.07.04) 23 JUL 2004	2. Drawings: ☒ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 February 2005 (17.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/014544 A1

(51) International Patent Classification²: C07D 209/14;
A61K 31/404

(74) Agent: GRUBB, Philip; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/008281

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 23 July 2004 (23.07.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/489,638 ✓ 24 July 2003 (24.07.2003) ✓ US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

(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): PFEFFER, Sabine [DE/DE], Beethovenstrasse 16, 79576 Weil am Rhein (DE); VITZLING, Christian [FR/FR]; 39, rue de Pom-mard, F-75012 Paris (FR).

Published:

— with international search report

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.

(54) Title: STABLE MODIFICATIONS OF TEGASEROD HYDROGEN MALEATE

(57) Abstract: The present invention relates to crystalline forms of tegaserod hydrogen maleate, their use, in pharmaceutical compositions useful in the treatment of irritable bowel syndrome, gastro-esophageal reflux disease, functional dyspepsia, chronic constipation or diarrhea, and their production.

WO 2005/014544 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/008281

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/14 A61K31/404

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 A61K C07D

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2004/085393 A (PARTHASARADHI REDDY BANDI ; RAJI REDDY RAPOLU (IN); HETERO DRUGS LTD () 7 October 2004 (2004-10-07) claims	1,9
A	WO 00/10526 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ; NOVARTIS AG (CH); ZUEGER OTHMAR (CH); P) 2 March 2000 (2000-03-02) cited in the application the whole document	1,9
A	EP 1 321 142 A (NOVARTIS AG) 25 June 2003 (2003-06-25) the whole document	1,9
-/--		



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.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 October 2004

Date of mailing of the international search report

08/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fanni, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PC1/EP2004/008281

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GRAUL A ET AL: "TEGASEROD MALEATE" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 24, no. 1, 1999, pages 38-44, XP000874672 ISSN: 0377-8282 the whole document	1,9
A	RIVKIN, A.: "Tegaserod Maleate in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Clinical Review" CLINICAL THERAPEUTICS, vol. 25, no. 7, 2003, pages 1952-1974, XP002302632 the whole document	1,9
A	EP 0 505 322 A (SANDOZ AG ; SANDOZ LTD (CH); SANDOZ AG (DE)) 23 September 1992 (1992-09-23) cited in the application example 13 claim 1	1,9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No.
PCT/EP2004/008281

62
61

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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.: 10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 10 is 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 III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC1/EP2004/008281

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004085393	A	07-10-2004	WO 2004085393 A1	07-10-2004
WO 0010526	A	02-03-2000	AU 762829 B2	03-07-2003
			AU 5623299 A	14-03-2000
			BG 105257 A	30-11-2001
			BR 9913135 A	08-05-2001
			CA 2338794 A1	02-03-2000
			CN 1323200 T	21-11-2001
			EE 200100104 A	17-06-2002
			WO 0010526 A2	02-03-2000
			EP 1104289 A2	06-06-2001
			FR 2799123 A1	06-04-2001
			FR 2782454 A1	25-02-2000
			FR 2784899 A1	28-04-2000
			HR 20010123 A1	28-02-2002
			HU 0103431 A2	28-01-2002
			ID 28510 A	31-05-2001
			IT MI991826 A1	19-02-2001
			JP 2002523351 T	30-07-2002
			NO 20010863 A	26-03-2001
			NZ 509832 A	28-11-2003
			PL 346764 A1	25-02-2002
			SK 2432001 A3	11-09-2001
			TR 200100361 T2	21-06-2001
			TR 200102259 T2	21-06-2002
			US 2003236183 A1	25-12-2003
			ZA 200101095 A	08-05-2002
EP 1321142	A	25-06-2003	EP 1321142 A1	25-06-2003
			CA 2470668 A1	03-07-2003
			WO 03053432 A1	03-07-2003
			EP 1458377 A1	22-09-2004
EP 0505322	A	23-09-1992	AT 170838 T	15-09-1998
			AU 651442 B2	21-07-1994
			AU 1309292 A	24-09-1992
			BR 1100237 A3	25-07-2000
			CA 2063671 A1	23-09-1992
			CS 9200858 A3	14-10-1992
			DE 69226894 D1	15-10-1998
			DE 69226894 T2	18-02-1999
			DK 505322 T3	07-06-1999
			EP 0505322 A1	23-09-1992
			ES 2121836 T3	16-12-1998
			FI 921222 A	23-09-1992
			FI 971545 A	11-04-1997
			FI 20010060 A	11-01-2001
			HK 1011028 A1	19-05-2000
			HU 64023 A2	29-11-1993
			HU 9500315 A3	30-10-1995
			IE 920895 A1	23-09-1992
			IL 101312 A	18-03-1997
			JP 2593022 B2	19-03-1997
			JP 5086026 A	06-04-1993
			KR 198018 B1	15-06-1999
			MX 9201244 A1	01-01-1993
			NO 921104 A ,B,	23-09-1992
			NZ 242069 A	24-02-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PC1/EP2004/008281

63
62

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0505322	A	RO 109194 B1	30-12-1994
		SG 43221 A1	17-10-1997
		SK 279214 B6	05-08-1998
		RU 2095347 C1	10-11-1997
		US 5510353 A	23-04-1996
		ZA 9202071 A	20-09-1993

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PA/4-33291A/USN	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP2004/008281	International filing date (day/month/year) 23/07/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 24/07/2003
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

- a. With regard to the **language**, the International search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box II).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box III).

4. With regard to the **title**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1-5

☒ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/008281

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D209/14 A61K31/404

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 A61K C07D

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2004/085393 A (PARTHASARADHI REDDY BANDI ; RAJI REDDY RAPOLU (IN); HETERO DRUGS LTD () 7 October 2004 (2004-10-07) claims	1,9
A	WO 00/10526 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ; NOVARTIS AG (CH); ZUEGER OTHMAR (CH); P) 2 March 2000 (2000-03-02) cited in the application the whole document	1,9
A	EP 1 321 142 A (NOVARTIS AG) 25 June 2003 (2003-06-25) the whole document	1,9
-/--		



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.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 October 2004

Date of mailing of the international search report

08/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fahni, S

66
65

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GRAUL A ET AL: "TEGASEROD MALEATE" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 24, no. 1, 1999, pages 38-44, XP000874672 ISSN: 0377-8282 the whole document -----	1,9
A	RIVKIN, A.: "Tegaserod Maleate in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Clinical Review" CLINICAL THERAPEUTICS, vol. 25, no. 7, 2003, pages 1952-1974, XP002302632 the whole document -----	1,9
A	EP 0 505 322 A (SANDOZ AG ; SANDOZ LTD (CH); SANDOZ AG (DE)) 23 September 1992 (1992-09-23) cited in the application example 13 claim 1 -----	1,9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/008281

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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.: 10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 10 is 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 III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/008281

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004085393 A	07-10-2004	WO 2004085393 A1	07-10-2004
WO 0010526 A	02-03-2000	AU 762829 B2	03-07-2003
		AU 5623299 A	14-03-2000
		BG 105257 A	30-11-2001
		BR 9913135 A	08-05-2001
		CA 2338794 A1	02-03-2000
		CN 1323200 T	21-11-2001
		EE 200100104 A	17-06-2002
		WO 0010526 A2	02-03-2000
		EP 1104289 A2	06-06-2001
		FR 2799123 A1	06-04-2001
		FR 2782454 A1	25-02-2000
		FR 2784899 A1	28-04-2000
		HR 20010123 A1	28-02-2002
		HU 0103431 A2	28-01-2002
		ID 28510 A	31-05-2001
		IT MI991826 A1	19-02-2001
		JP 2002523351 T	30-07-2002
		NO 20010863 A	26-03-2001
		NZ 509832 A	28-11-2003
		PL 346764 A1	25-02-2002
		SK 2432001 A3	11-09-2001
		TR 200100361 T2	21-06-2001
		TR 200102259 T2	21-06-2002
		US 2003236183 A1	25-12-2003
		ZA 200101095 A	08-05-2002
EP 1321142 A	25-06-2003	EP 1321142 A1	25-06-2003
		CA 2470668 A1	03-07-2003
		WO 03053432 A1	03-07-2003
		EP 1458377 A1	22-09-2004
EP 0505322 A	23-09-1992	AT 170838 T	15-09-1998
		AU 651442 B2	21-07-1994
		AU 1309292 A	24-09-1992
		BR 1100237 A3	25-07-2000
		CA 2063671 A1	23-09-1992
		CS 9200858 A3	14-10-1992
		DE 69226894 D1	15-10-1998
		DE 69226894 T2	18-02-1999
		DK 505322 T3	07-06-1999
		EP 0505322 A1	23-09-1992
		ES 2121836 T3	16-12-1998
		FI 921222 A	23-09-1992
		FI 971545 A	11-04-1997
		FI 20010060 A	11-01-2001
		HK 1011028 A1	19-05-2000
		HU 64023 A2	29-11-1993
		HU 9500315 A3	30-10-1995
		IE 920895 A1	23-09-1992
		IL 101312 A	18-03-1997
		JP 2593022 B2	19-03-1997
		JP 5086026 A	06-04-1993
		KR 198018 B1	15-06-1999
		MX 9201244 A1	01-01-1993
		NO 921104 A ,B,	23-09-1992
		NZ 242069 A	24-02-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/008281

68

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0505322	A	RO 109194 B1	30-12-1994
		SG 43221 A1	17-10-1997
		SK 279214 B6	05-08-1998
		RU 2095347 C1	10-11-1997
		US 5510353 A	23-04-1996
		ZA 9202071 A	20-09-1993

PATENT COOPERATION TREATY

30
69

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2004/008281

International filing date (day/month/year)
23.07.2004

Priority date (day/month/year)
24.07.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D209/14, A61K31/404

Applicant
NOVARTIS AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA.



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Fanni, S

Telephone No +49 89 2399-8712



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/008281

74
70

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/008281

22
71

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:

☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(a)).

☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/008281

87
72

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and Industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 10

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 10
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- | | |
|----------------------------|--|
| the written form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
| the computer readable form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

74
73

Re Item III.

Claim 10 relates 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 this claim (Article 34(4)(a)(I) PCT). See also the paragraph on : "Industrial applicability" in item V below.

Re Item V.

1 The following documents are referred to in this communication:

D1 : WO 00/10526 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ; NOVARTIS AG (CH); ZUEGER OTHMAR (CH); P) 2 March 2000 (2000-03-02)

D2 : EP 1 321 142 A (NOVARTIS AG) 25 June 2003 (2003-06-25)

D3 : GRAUL A ET AL: "TEGASEROD MALEATE" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 24, no. 1, 1999, pages 38-44, XP000874672 ISSN: 0377-8282

D4 : RIVKIN, A.: "Tegaserod Maleate in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Clinical Review" CLINICAL THERAPEUTICS, vol. 25, no. 7, 2003, pages 1952-1974, XP002302632

D5 : EP 0 505 322 A (SANDOZ AG ; SANDOZ LTD (CH); SANDOZ AG (DE)) 23 September 1992 (1992-09-23)

The present subject matter is directed towards a crystalline form of tegaserod maleate and its use as partial agonist of 5-HT₄ receptors.

Tegaserod Maleate and its ability to bind to 5-HT₄ receptors are disclosed in D1-D4. The synthesis of the free base is disclosed in D5. However, none of documents D1-D4 refers to crystalline forms of Tegaserod Maleate, neither is the synthesis of Tegaserod Maleate disclosed in said documents. Thus it appears that the present application disclosed for the first time the provision of a crystalline form of Tegaserod Maleate. Thus, novelty and inventive step can be acknowledged for the present subject matter (Article 33(2) and 33(3) EPC).

INDUSTRIAL APPLICABILITY (Article 33(4) PCT)

For the assessment of the present claim 10 on the question whether it is industrially

25
74

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/008281

applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

folios 76 y 77 PARA TARJETERO.

78
75

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 06016978 00000000

Folios: 77

Fecha (AMD): 2006-02-21 14:51:46

Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ()

USUARIO
()

RADICADOR
()

-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.

()

☒

-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 se presenta la solicitud.

()

()

-Representación gráfica y 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 se solicita el registro de Diseño Industrial.

()

()

-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.

()

()

-Representación gráfica del Esquema Trazado.

()

()

-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.

()

()

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

()

()

Firma Responsable:

Fecha:

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 06 - 016978

Fecha: 21 DE FEBRERO DE 2.006

Se certifica que:

Desde fecha 16 de abril de 1997,
del folio 90.643 al folio 90.650 del libro de
Protocolo N° 311, obra el poder N° 17.398
conferido por NOVARTIS AG (NOVARTISSA)
(NOVARTIS INC.) domiciliado(a) en Basilea - Suiza al
doctor JIMENA ESCOBAR URIBE y/o IGNACIO
ESCOBAR URIBE.

Representante en Bogotá D.C. : Los mismos.

Facultad para desistir y sustituir: SI.

Revisado iramos.

Carra 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Commutador: 334 12 21-2-3-4
Fax 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

77

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 80

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	06 16978
	Solicitud internacional	EP2004/008281
	Fecha inicio fase nacional	24/02/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	870
	Folios	1

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 la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

- 5 JUL. 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

jramos

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 06-016978

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **568**

DE FECHA **29 DE SEPTIEMBRE DEL 2006** EL TERMINO HABIL SEÑALADO

POR LA LEY EXPIRA EL **29 DE DICIEMBRE DEL 2006**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI X

NO

Bogotá D.C, ENERO DE 2007