



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-105843

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

COMPUESTOS FARMACEUTICOS QUE INCLUYEN UNA SAL DE MIRTAZAPINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/55//A61P25/24.

71. SOLICITANTE

N.V. ORGANON

DOMICILIO

5349 ABOSS, HOLANDA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 deUsaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

19/10/2006.

SS

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 05-105843-00000-0000

Fee: 2006-10-19 17:23:47 Dep. 2020 NUECREACIONES n

Tra. 11 PATENTEYII

Eve: 379 FASENACIONALII

Act 411 PRESENTACION

Folios: 08

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL** 91-11-06**SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: N.V. ORGANON
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de HolandaDirección: Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
HolandaDomicilio: 5349 AB Oss
Holanda**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camvp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)1. Sytke Hyke MOOLENAAR
N.V. Organon, P.O. Box 20
5340 BH Oss
Holanda3. Kees VAN DER VOORT
MAARSCHALK
N.V. Organon, P.O. Box 20
5340 BH OSS
Holanda2. Gerardus Johannes KEMPERMAN
N.V. Organon, P.O. Box 20
5340 BH Oss
Holanda

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/051714Fecha: 19 de abril de 2005Publicación Internacional No. WO 2005/102352 A1Fecha: 3 de noviembre de 2005

6

Título (54)**COMPUESTOS FARMACEUTICOS QUE INCLUYEN UNA SAL DE MIRTAZAPINA**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/55// A61P25/24

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

21 de abril de 2004

(31) Número de Solicitud

04101664.3

9

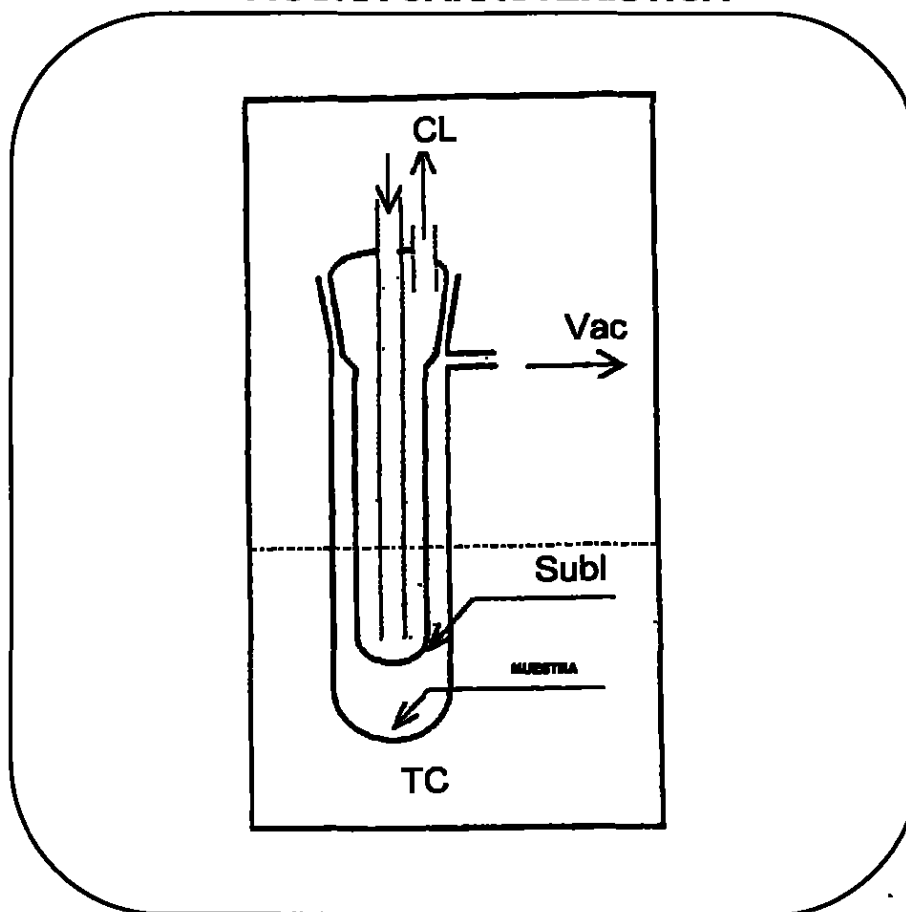
Comprobante de pago No.: 06-77.857**Fecha:** 9 de octubre de 2006

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

Emilio Ferrero

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/102352 A1
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.
4. ☒ Traducción de los anexos del IPER

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a. No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

For patents, designs, trademarks, service marks,
commercial names, ensigns.

Para patentes, modelos, dibujos, marcas de
fábrica y de servicio, nombres comerciales y
enseñas.

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)
N.V. Organon

domiciliado (s) en Kloosterstraat 6, 5349
AB OSS, Países Bajos

por el presente conferimos poder a GERMAN
CAVELIER, GONZALO PERDOMO y ERNESTO
CAVELIER, domiciliados en Carrera 4a. No.
72-35, Bogotá, Colombia, para

y para obtener la protección de mi (nuestra)
propiedad industrial, y contra la competencia
desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos
apoderados para que me(nos) represente(n) ante
cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no
jurisdicción, especialmente ante las del orden
administrativo, contencioso-administrativo y ju-
dicial, en todo lo concerniente a los siguientes
asuntos: a) Obtención de patentes de invención,
modelos y dibujos industriales; el registro de
marcas de fábrica, colectivas, defensivas y de
servicio; el depósito de nombres comerciales y
enseñas; su renovación, traspaso, cambio de
nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el
registro de licencias de uso de esos derechos;
b) las acciones de oposición, cancelación, nuli-
dad, medidas cautelares, concesión de licencias
y en general los procesos civiles, penales, admi-
nistrativos o contencioso-administrativos rela-
cionados con estos derechos; acciones y procesos
que promovamos o se nos promuevan; y c) para
que en todos los asuntos arriba determinados,
puedan sustituir este poder, transigir, desistir,
cancelar, recibir, renunciar, aceptar notifica-
ciones nombrar apoderados judiciales y extraju-
diciales, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y firmado hoy 5 de noviembre de
1986

en Arnhem

I (we), the undersigned
N.V. Organon

of Kloosterstraat 6, 5349 AB OSS,
the Netherlands

hereby grant to GERMAN CAVELIER, GONZA-
LO PERDOMO and ERNESTO CAVELIER, do-
micated at Carrera 4a. No. 72-35, Bogotá, Colom-
bia, Power of Attorney to

and to obtain the protection of my (our) indus-
trial property and against unfair competition,
for which purpose I (we) authorize the said
attorneys to represent us before any authorities
or persons, with or without jurisdiction, special-
ly those administrative, administrative conten-
tious and judicial, in all matters concerning
the following: a) Obtainment of patents, models
and designs; the registration of trademarks,
collective, defensive and service marks; the de-
posit of commercial names and ensigns; its
renewal, assignment, change of name or domi-
cile, voluntary cancellation; and the registration
of licenses of use of the above rights; b) actions
of opposition, cancellation, nullity, infringement,
granting of licenses; and in general the civil,
penal, and administrative suits relating to those
rights; actions and suits instigated by or
or against me (us); and that in all the above
matters they may substitute this Power of
Attorney, compromise, desist, cancel, receive,
renounce, accept notifications, appoint attorneys
in-fact in or out of Court, and ratify the acts
made by agents without power of attorney.

Given and signed this 5th day of November 1986

N.V. Organon

J. Werkman

J.M.H. de Carpentier Wolf

firmas
proxyholders

signature

LEGALIZATION

05 NOV. 1986

TRADUCCION OFICIAL No. 281/86
FICHA 0001
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 2155, ABRIL 17, 1986
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

NOTARIO (S)
PABLO MENDEZ SARAJAS
18 OCT 2006



„Makelaar” in Trade
Marks to the Court of
Appeal in Amsterdam,
do hereby certify:

the signatures in retro, to be
of Mr. Jan WEROMAN and Mr.
Jan Hilbrand Hendrik de
CARPENTIER WOLF, procurists of
Organon.

TRADUCCION OFICIAL No. 281/86
AL FIA GHOUT
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 2183, ABRIL 17, 1986
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA.

CONSULADO DE COLOMBIA

FECHA: 11 NOV. 1986

No. 1594

El suscrito, CONSUL DE COLOMBIA en LA HAYA-HOLANDA-

CERTIFICA:

1º. Que el señor PIERRE HENRI MARIE KEESOM-----
quien autoriza el documento anterior, ejercia legalmente en la fecha
alli indicada, las funciones de OFICIAL DE AUTENTICACIONES ANTE LA CORTE
DE APELACION DE HOLANDA-----

y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son
los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

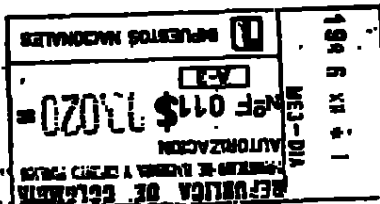
2º. Que tuvo a la vista las pruebas de que la Compania N.V. ORGANON-----
existe legalmente.

que actualmente ejerce su objeto social y que el señor J. WEROMAN y H. H. DE
en su carácter de representantes oficiales-----
está autorizado para representarla en este acto.
Este certificado se relaciona con la parte formal del documento y el
suscrito no asume responsabilidad alguna por su contenido.

Usado en La Haya, a los once (11) días del mes de Noviembre de mil novecientos
ochenta y seis (1986)-----



[Signature]
Rafael Cuervo Castañeda
CONSUL DE COLOMBIA
LA HAYA



CAVEJER - ABOGADOS

121100

TRADUCCION OFICIAL No. 281/86
AL FIA GHOUT
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 2183, ABRIL 17, 1986
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA.

Consular legalization is necessary.
 NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL COLOMBIANO: Según los artículos 65 del C. de P. C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Consul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social, que quien confiere el poder es su representante y puede ejercer el poder, segundamente autenticar la firma de éste.

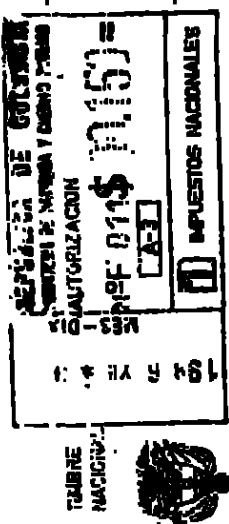
COMO NOTARIO JEFTE (N) DEL CIRCUITO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA
 18 OCT 2006
 PABLO MENDEZ
 NOTARIO

TRADUCCION OFICIAL No. 281/86
 AL CIA CROOY
 INTERPRETE OFICIAL
 RESOLUCION No. 3193, ABRIL 17, 1989
 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

2 DIC. 1986
 HACE CONSTAR 184600
 Con el señor
Mano Cuervo C.
 cuyo firma aparece el presente documento, desempeñando en las funciones allí indicadas.

EDUARDO H. PEREZ RIVERA
 Jefe de Negocios Generales
 Embajada Colombia

6



TRADUCCION OFICIAL No. 281/86 de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del traductor lo mismo que la presente. ----- Autenticaciones que se hallan a continuación de un Poder, escrito en Inglés y en Español, otorgado por la sociedad N. V. ORGANON, a los doctores GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO y ERNESTO CAVELIER.

Dado y firmado el día 5 de noviembre de 1986, en Arnhem.

N. V. Organon

(firmado) (firma ilegible) (firmado) (firma ilegible)

J. Werkman

J.H.H. de Carpentier Wolf

Apoderados

Al dorso, dice: _

LEGALIZACION-

Noviembre 6 de 1986

REINO DE LOS PAISES BAJOS

Legalización entre otros ex Sección 69 Código de Comercio.

Yo, Pierre Henri Marie KEESOM, "Makelaar" (comerciante) en

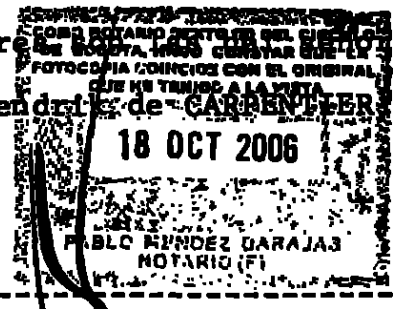
Marcas de la Corte de Apelaciones de Amsterdam, por el pre-

sente certifico que las firmas anteriores son las de

Jan WERKMAN y del señor Jan Hilbrand Hendrik de CARPENTIER

WOLF, procuradores de N.V. Organon.

(firmado) Keesom



En español, legalizaciones de la firma de Pierre Henri Marie Keesom, así como de la existencia legal de la sociedad N.V. Organon, y de las firmas de J. Werkman y J.H.H. de Carpentier Wolf, como sus representantes oficiales, hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de la República de Colombia, bajo el Número 184600, de fecha 2 de diciembre de 1986.

TRADUCCION OFICIAL No. 281/86
AUSTIA GODOY
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 2105, ABRIL 17, 1985
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA.

374875
374876

AG/c.

Alicia Groot

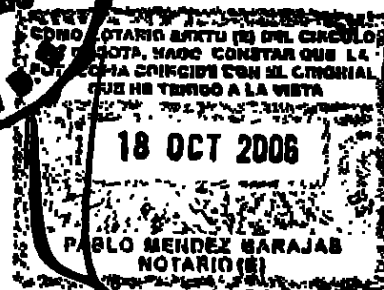
THE EQUINE

2001: AL FIAN QUE LA FIRMA QUE
 ANTONIA DE DOCUMENTO Y QUE
 6/10/62

AMERICA

www.pearsoned.com

05 DEC 1986



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MAR 8 A 11:49

JEFE DE REALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
221711
221711

8

CAVELIER
AB GADOS

WEB SITE: www.caveller-ahogados.cnm
E-MAIL: cavelier@colnmsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: N.V. ORGANON

Poder conferido el: 05-11-86

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 238.777-924 de Bogotá

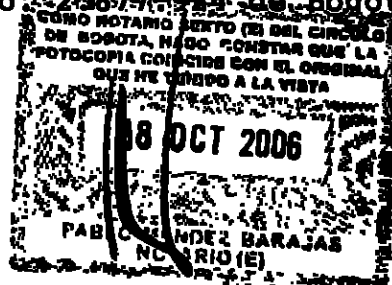
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Señor(a) Donde D. C.

Año 1998 Mes JUN Día 10

Notario(a) Donde D. C.

Con la(s) persona(s) personalmente

quien(es) con la(s)

en

y la(s) libreta(s) minuta

El presente documento

se otorga en

la ciudad de

la fecha de

del año

del presente

del presente

del presente

del presente

del presente

del presente

del presente

del presente

del presente

del presente

del presente

del presente

del presente

del presente

del presente

del presente

del presente

del presente

del presente

del presente

del presente

del presente

del presente

del presente

10 JUN 1998

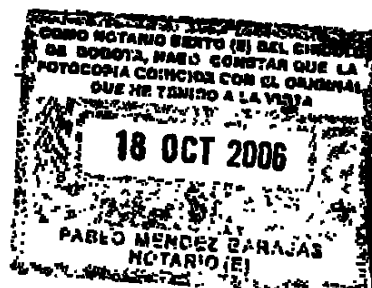
[Handwritten signature]

2877924

438019

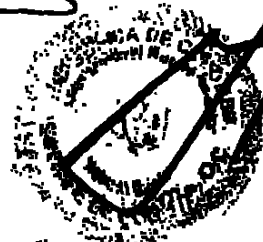
880 = 882

31428



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



37849

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 7235
BOGOTÁ, C-COLOMBIA

374

2004.837 CO

CESSION

ASSIGNMENT

Yo, (nosotros) abajo firmado (a)

I (we), the undersigned

MOOLENAAR,
Sytske, Hyke

KEMPERMAN,
Gerardus, Johannes

VAN DER VOORT MAARSCHALK,
Kees

domiciliado(s) en

of

All Residing at:

N.V. Organon
P.O. Box 20
5340 BH OSS
The Netherlands

declaro(s) bajo juramento ser el/los(a) y verdadero(a) inventor(es) de la
invención:

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING A SALT OF MIRTAZAPINE

declaro(s) así mismo que cedo(s) y transfiero(s), sin
limitación, a favor de la sociedad

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

- N.V. ORGANON

constituida y existente de conformidad con las leyes de

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

domiciliada en
Kloosterstraat 8
5349 AB OSS
The Netherlands

domiciled in

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda
facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en
la República de Colombia.

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby
is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the
Republic of Colombia

Dado y firmado hoy! Given and signed this

on/in

Firma

Signature

MOOLENAAR,
Sytske, Hyke

KEMPERMAN,
Gerardus, Johannes

VAN DER VOORT MAARSCHALK,
Kees

20

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de
200____ ante mí, Notario Público de _____
compareció(aron) personalmente _____

à quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s)
firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad
legal para otorgarlo.

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)

On this 3 day of October, 2006
before me, a Notary Public of The Hague
personally appeared _____

to me known, and known to me to be the person(s) who executed that
foregoing document, and who has (have) legal capacity to execute it.

Notario Público / Notary Public _____



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

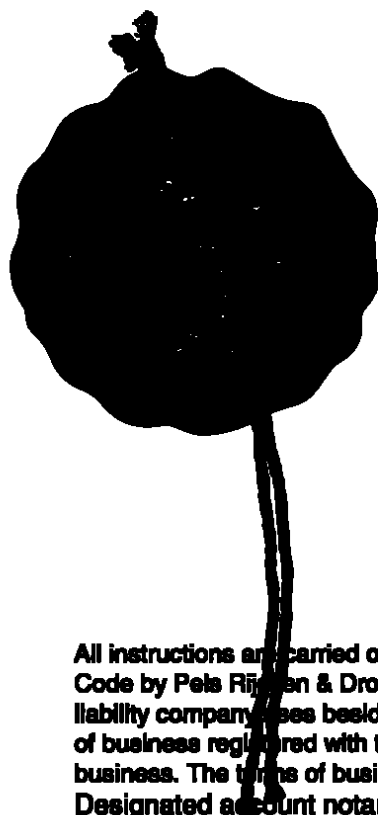
Certified

- | | |
|---------------------|---------------------|
| 5. at | 6. the |
| 7. by | |
| 8. No. | |
| 9. Seal/stamp | 10. Signature |

Seen by me, mr. Robbert Alexander Gallas, civil-law notary practising in The Hague, for the authentication of the signatures on the attached document of:

- Mrs Sytske Hyke Moolenaar, born on the seventeenth day of November nineteenhundred seventy-three in Zoetermeer, The Netherlands, residing at Nijmegen, The Netherlands, holder of a Dutch passport, number NB4932109; and
- Mr Kees van der Voort Maarschalk, born on the first day of November nineteenhundred sixty-five in Den Ham, The Netherlands, residing at Wijchen, The Netherlands, holder of a Dutch passport, number NB2875833,

The Hague, the third day of October twothousandsix.



All instructions are carried out on the basis of an agreement as meant in Section 400 of Book 7 of the Dutch Civil Code by Pels Rijcken & Droogleever Fortuijn N.V., a public limited liability company (NV). The public limited liability company uses besides its statutory name, the name Pels Rijcken. The agreement is subject to the terms of business registered with the District Court at The Hague. A limitation of liability is included in these terms of business. The terms of business will be provided on request. These can also be accessed at www.pelsrijcken.nl. Designated account notaries: 21.30.13.495.

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 10.13/06b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia, registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de Cesión escrito en inglés y español por medio del cual MOOLENAR, Sytske, Hyke; KEMPERMAN, Gerardus, Johannes; VAN DER VOORT MAARSCHALK, Kees, todos domiciliados en N.V. Organon, P.O. Box 20, 5340 BH OSS, Países Bajos; declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención: "COMPUESTOS FARMACÉUTICOS QUE INCLUYEN UNA SAL DE MIRTAZAPINA" y declaran así mismo que ceden y transfieren, sin limitación, a favor de N.V. ORGANON, una sociedad constituida y existente y domiciliada en Kloosterstraat 6, 5349 AB OSS, Países Bajos, todos los derechos inherentes a dicha invención y que dicha Compañía queda facultada para solicitar a su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

14-9-2006
Firma Ilegible
MOOLENAAR,
Sytske, Hyke

22 Sep 2006
Firma Ilegible
VAN DER VOOR MAARSCHALK,
Kees

AUTENTICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO) por medio de la cual se certifican las firmas anteriores en el documento.

Firma Ilegible

Sello de oblea ilegible

(Anexo)

Membrete de Pels Rijcken & Droogleever Fortuijn

Visto por mí, el señor Robbert Alexander Gallas, notario civil ejerciendo en La Haya para la autenticación de las firmas en el adjunto documento de:

- La señora Sytske Hyke Moolenar, nacida el diecisiete de noviembre de mil novecientos setenta y tres en Zoetermeer, Países Bajos, domiciliada en Nijmegen, Países Bajos, portadora del pasaporta holandés número NB4932109; y
- El señor Kees van deer Voort Maarschalk, nacido el primero de noviembre de mil novecientos sesenta y cinco en Den Ham, Países Bajos, domiciliado en Wijchen, Países Bajos, portador del pasaporte holandés número NB2875833,

La Haya, el tres de octubre de dos mil seis.

Firma Ilegible

Sello de oblea ilegible

Todas las instrucciones se realizan basadas en un acuerdo, como se establece en la Sección 400 del Libro 7 del Código Civil Holandés por parte de Pels Rijcken & Droogleevers Fortuijn, N.V. una compañía pública de responsabilidad limitada (N.V.). La compañía pública de responsabilidad limitada usa además de su nombre legal el nombre Pels Rijcken. El acuerdo está sujeto a los términos comerciales registrados ante el Tribunal del Distrito en La Haya. Se incluye una limitación de responsabilidad en estos términos comerciales. Los términos comerciales serán suministrados a petición. Estos también pueden ser consultados en www.pelsrijcken.nl. Cuenta de notarios designada: 21.30.13.495

(RESPALDO)

A P O S T I L L A

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: PAÍSES BAJOS
Este documento público
2. ha sido firmado por el señor **R.A. Gallas**
3. actuando en calidad de Notario en '**s-Gravenhage**
4. lleva el sello/estampilla del susodicho Notario

Certificado

5. en La Haya
6. el 3 de octubre de 2006
7. por el Secretario de la Corte (Rechtbank)

8. No. 2006-4630/2

9. Sello/Estampilla

10. Firma

J.M. vas der Burg

Sello

Firma Ilegible

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ//ID-008194/WPCL002G/COLO 00299-841-003-5

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

ENLIZA 32 08
08:11:30 08/11/2006
P2:11 A F I TCO 0001
2006/11/08 11:30:32
2006/11/08

70 0193210114
... 23/01/2013
F I P 402
13 03 2006/11/08 11:30:32
2006/11/08 11:30:32
2006/11/08 11:30:32

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
 BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE
Diego Felipe Vergara Zuluaga
 COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
 EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
 SANTAFE DE BOGOTA. 17 OCT 2006



NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
 2006 OCT 17 A 11:59
 JCS
 JEFE DE LEGALIZACIONES
 MINERIA S.C.

MINISTERIO DE
 RELACIONES EXTERIORES
 504917
 Diego Bargas
 CUYA FIRMA VALE EL
 DERECHO DE EMPLEO
 LAS FUNCIONES INDICADAS

3784 15

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 7235
BOGOTÁ, C- COLOMBIA

374

2004.837 CO

CESTION

ASSIGNMENT

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

I (we), the undersigned

MOOLENAAR,
Sytske, Hyke

KEMPERMAN,
Gerardus, Johannes

VAN DER VOORT MAARSCHALK,
Kees

domiciliado(s) en

of

All Residing at

N.V. Organon
P.O. Box 20
5340 BH OSS
The Netherlands

declaro(s) bajo juramento ser el/los inventor(es) de la

invención(es) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

invención:

PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING A SALT OF MIRTAZAPINE

declaro(s) así mismo que cedo(s) y transfero(s), sin
limitación, a favor de la sociedad

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

- N.V. ORGANON

constituida y existente de conformidad con las leyes de

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

domiciliada en

Kloosterstraat 8
5349 AB OSS
The Netherlands

domiciled in

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda
facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en
la República de Colombia.

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby
is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the
Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/ Given and signed this

en/ta

Firma

Signature

14-Sept-2006

MOOLENAAR,
Sytske, Hyke

KEMPERMAN,
Gerardus, Johannes

VAN DER VOORT MAARSCHALK,
Kees



128

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A las _____ días del mes de _____ de
200 _____ ante mí, Notario Público de _____
compareció(n) personalmente _____

a quien(s) doy fe de conocer y me consta que en(son) la(s) persona(s)
firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad
legal para otorgarlo.

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)

On this 3 day of October, 2006
before me, a Notary Public of The Hague
personally appeared _____

to me known, and known to me to be the person(s) who executed the
foregoing document, and who has (have) legal capacity to execute it.

Notario Público / Notary Public _____



[Handwritten signature]

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: _____
This public document
2. has been signed by _____
3. acting in the capacity of _____
4. bears the seal/stamp of _____

Certified

5. at _____ 6. the _____
7. by _____
8. No. _____
9. Seal/stamp 10. Signature

.....

Geboortw Babylon
Kantoren A
Koningin Julianaplein 30
2595 AA Den Haag

Postbus 11756
2502 AT Den Haag
telefoon (070) 515 30 00
www.pelsrijcken.nl

Pels Rijcken
& Droogleever
Fortuijn *advocaten*
en notarissen

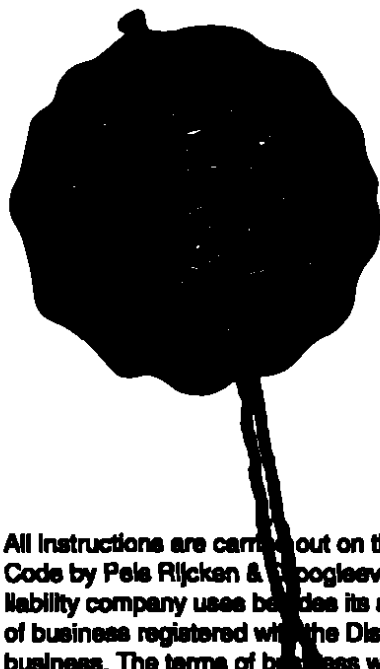
F123/F123/G056/30008008

98

Seen by me, mr. Robbert Alexander Gallas, civil-law notary practising in The Hague, for the authentication of the signatures on the attached document of:

- Mr Gerardus Johannes Kemperman, born on the fourteenth day of June nineteenhundred seventy-three in Hulssen, The Netherlands, residing at Hulssen, The Netherlands, holder of a Dutch driver licence, number 3317931505,

The Hague, the third day of October twothousandsix.



All instructions are carried out on the basis of an agreement as meant in Section 400 of Book 7 of the Dutch Civil Code by Pels Rijcken & Droogleever Fortuijn N.V., a public limited liability company (NV). The public limited liability company uses besides its statutory name, the name Pels Rijcken. The agreement is subject to the terms of business registered with the District Court at The Hague. A limitation of liability is included in these terms of business. The terms of business will be provided on request. These can also be accessed at www.pelsrijcken.nl. Designated account number: 21.30.13.495.

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 10.13/06c realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia, registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de Cesión escrito en inglés y español por medio del cual MOOLENAR, Sytske, Hyke; KEMPERMAN, Gerardus, Johannes; VAN DER VOORT MAARSCHALK, Kees, todos domiciliados en N.V. Organon, P.O. Box 20, 5340 BH OSS, Países Bajos; declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención: "COMPUESTOS FARMACÉUTICOS QUE INCLUYEN UNA SAL DE MIRTAZAPINA" y declaran así mismo que ceden y transfieren, sin limitación, a favor de N.V. ORGANON, una sociedad constituida y existente y domiciliada en Kloosterstraat 6, 5349 AB OSS, Países Bajos, todos los derechos inherentes a dicha invención y que dicha Compañía queda facultada para solicitar a su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

14-SEPT-2006
Firma Ilegible
KEMPERMAN,
Gerardus, Johannes

AUTENTICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO) por medio de la cual se certifican las firmas anteriores en el documento.

Firma Ilegible

Sello de oblea ilegible

(Anexo)

Membrete de Pels Rijcken & Droogleever Fortuijn

Visto por mí, el señor Robbert Alexander Gallas, notario civil ejerciendo en La Haya para la autenticación de las firmas en el adjunto documento de:

- El señor Gerardus Johannes Kemperman, nacido el catorce de junio de mil novecientos setenta y tres en Huissen, Países Bajos,

domiciliado en Huissen, Países Bajos, portador del pasaporte de la licencia de conducción holandesa número 3317931505, La Haya, el tres de octubre de dos mil seis.

Firma Ilegible

Sello de oblea ilegible

Todas las instrucciones se realizan basadas en un acuerdo, como se establece en la Sección 400 del Libro 7 del Código Civil Holandés por parte de Pels Rijcken & Droogleevers Fortuijn, N.V. una compañía pública de responsabilidad limitada (N.V.). La compañía pública de responsabilidad limitada usa además de su nombre legal el nombre Pels Rijcken. El acuerdo está sujeto a los términos comerciales registrados ante el Tribunal del Distrito en La Haya. Se incluye una limitación de responsabilidad en estos términos comerciales. Los términos comerciales serán suministrados a petición. Estos también pueden ser consultados en www.pelsrijcken.nl. Cuenta de notarios designada: 21.30.13.495

(RESPALDO)

A P O S T I L L A

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. País: PAÍSES BAJOS
- Este documento público
- 2. ha sido firmado por el señor R.A. Gallas
- 3. actuando en calidad de Notario en 's-Gravenhage
- 4. lleva el sello/estampilla del susodicho Notario

Certificado

- 5. en La Haya
- 6. el 3 de octubre de 2006
- 7. por el Secretario de la Corte (Rechtbank)
- 8. No. 2006-4630/3
- 9. Sello/Estampilla
- 10. Firma
- J.M. vas der Burg
- Sello
- Firma Ilegible

RECEIVED
NOTARY
2006 OCT 11 11:20 AM
NOTARY
2006 OCT 11 11:20 AM
RECEIVED
NOTARY
2006 OCT 11 11:20 AM
RECEIVED
NOTARY
2006 OCT 11 11:20 AM

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ//ID-008195/WPCL002G/COLO 00299-841-003-5

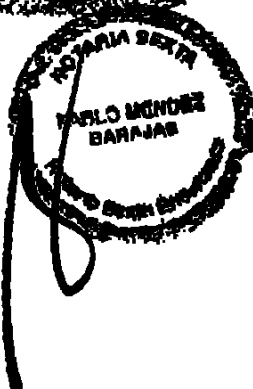
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMAS DE

Diego Felipe Lopez

Josef Zeller

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA. 17 OCT 2006



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2006 OCT 17 A 11:59
JCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
504915
Diego Barajas
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESAMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 November 2005 (03.11.2005)

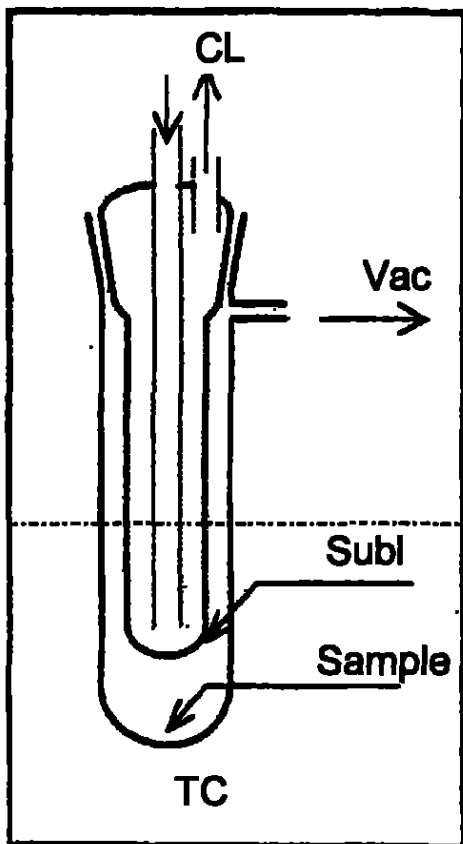
PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/102352 A1

- (51) International Patent Classification?: A61K 31/55, C07D 471/22
- (21) International Application Number: PCT/RP2005/051714
- (22) International Filing Date: 19 April 2005 (19.04.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 04101664.3 21 April 2004 (21.04.2004) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US): AKZO NOBEL N.V. [NL/NL]; Volperweg 76, NL-6824 BM Arnhem (NL).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (for US only): MOOLENAAR, Sytze, Hyke [NL/NL]; N.V. Organon, P.O. Box 20, NL-5340 BH OSS (NL). KEMPERMAN, Gerardus, Johannes [NL/NL]; N.V. Organon, P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL). VAN DER VOORT MAARSCHALK, Kees [NL/NL]; N.V. Organon, P.O. Box 20, NL-5340 BH OSS (NL).
- (74) Agent: KRAAK, H.; P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL).
- (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, KM, 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, SM, SY,

[Continued on next page]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING A SALT OF MIRTAZAPINE



(57) Abstract: The invention provides for a pharmaceutically suitable non-sublimating and solid salt of an enantiomer of mirtazapine, in particular, a mirtazapine salt selected from the list of the salt of maleic acid, hydrobromic acid and fumaric acid, for use in the manufacture of a pharmaceutical composition comprising a salt of S- or R-mirtazapine.

PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING A SALT OF MIRTAZAPINE

The invention relates to pharmaceutical formulations comprising a pure enantiomer of mirtazapine.

Mirtazapine is a widely used drug with several therapeutic uses. The form of the drug which is available in pharmaceutical compositions for prescribing to patients is the base of the compound as racemic mixture. In view of new uses of the drug and the different pharmacological properties of the enantiomers it is needed to make the separate single S- and R-enantiomers available for pharmaceutical compositions. Pharmaceutical compositions for oral use of enantiomers were implied to be available according to the publication of Fink and Irwin (Psychopharmacology, Vol 78, pp. 44-48, 1982) who describe the administration of the S-enantiomer and the R-enantiomer of mirtazapine to human volunteers for research purposes. The compounds were given in the form of the free base of an S- or R- enantiomer of mirtazapine.

It was found that such formulations suffer from problems caused by sublimation of the mirtazapine. It was found that the pure bases of S- and R-mirtazapine are slowly sublimating compounds at ambient temperature and that some, but not all salts of S- and R-mirtazapine do not have this disadvantage. Thus, the usefulness of such a pharmaceutical composition comprising an enantiomer of mirtazapine in solid form can be improved, according to this invention, by selecting a pharmaceutically suitable non-sublimating and solid salt of an enantiomer of mirtazapine for use as the form of mirtazapine in the composition. The invention also provides for a method for the manufacture of a pharmaceutical formulation comprising a pure enantiomer of mirtazapine in a solid form, whereby the solid form is a pharmaceutically suitable non-sublimating salt of S- or R-mirtazapine.

Other desirable properties for a pharmaceutical ingredient, such as ease in preparation or purification or chemical or physical stability in capsules and/or tablets can also be obtained by use of a salt according to this invention. Improved physical stability can be due to reduced migration of compound out of the formulation and improved chemical stability can be due to reduced degradation of mirtazapine. Non-sublimating and solid salts of S-mirtazapine as well as R-mirtazapine are found to be a.o. the maleic acid, the hydrochloric acid, the hydrobromic acid, the fumaric acid and the methanesulfonic acid salts of mirtazapine. The maleic acid salt is particularly advantageous, because it has a high melting point, readily forms crystals, for which there form no other polymorphs and it is not hygroscopic. Also, methanesulfonic acid salt is a very useful salt for an enantiomer

of mirtazapine, in view of non-sublimation and non-hygroscopicity. A trifluoroacetic acid salt of S- or R-mirtazapine is an example of a salt which showed sublimation. Moreover, the latter salt is not a pharmaceutically suitable salt.

The property of sublimation can be observed and quantified with known methods to measure sublimation. For example, sublimation can be measured in an apparatus with a chamber in which the test compound is placed in its solid state and maintained in that state by controlled temperature. The gas phase in the chamber, optionally under low pressure, can be analyzed for content of test compound. It is also possible to continuously clear the test compound in the gas phase from the chamber either by a continuous renewal stream of a gas or by creating a sink for the test compound out of the gas phase, for example by a cold surface. The amount of material collected from sublimation or escaped from the sample by sublimation can be analyzed. The degree of sublimation is expressed as the fraction (as percentage) of the initial sample size.

The term 'non-sublimating salt' is defined to be a salt of S- or R-mirtazapine, from which less than 1 % of the mirtazapine is sublimating from the sample, calculated on the basis of the amount of the base, when a sample of approximately 10 mg (for example an amount between 8-12 mg) is placed for the duration of 72 hours under standard conditions of 150 mBar pressure and 60 °C temperature.

Pharmaceutically suitable acids approved for use to provide for the anion in a salt of a medicinally active compound are hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, maleic acid, fumaric acid, methylsulfonic acid, acetic acid, and other acids mentioned in the article of Phillip L. Gould (International Journal of Pharmaceutics, Vol. 33, (1986), pp. 201-207. This publication provides for the limiting and defined list of acids, which can be tested according to prescribed procedures in this description to obtain a salt according to the invention.

The term 'solid' in this description means that the amorphous or crystalline compound remains in a solid state at room temperature.

The term mirtazapine refers to the compound 1,2,3,4,10,14b-hexahydro-2-methyl-pyrazino[2,1-a]pyrido[2,3-c][2]benzazepine as active ingredient for a pharmaceutical formulation. The term is used here to refer to the free base as separate compound or to the base component in a mirtazapine salt.

Reference to a formulation comprising an enantiomer of mirtazapine refers to a formulation in which an enantiomerically purified form of mirtazapine was used in the preparation, contrary to a formulation for which the racemic form of mirtazapine was used. Purification in this paragraph is meant to implicate one or more steps in the preparation of mirtazapine, which are aimed at obtaining some degree of separation of the two enantiomers. Preferably a pure enantiomer of 90%, or preferably better up to 95%, 98%, 99%, 99.5% or 99.8% purity over the other enantiomer is used.

Mirtazapine, 1,2,3,4,10,14b-hexahydro-2-methyl-pyrazino[2,1-a]pyrido[2,3-c][2]benzazepine, can be prepared by known methods. Synthesis of racemic mirtazapine is described, for example, in US4062848 wherein a four stage synthetic scheme is disclosed starting from a 2-substituted nicotinitrile. Further modifications to various stages of this route have subsequently been described in WO 00/62782, WO 01/23345 and US 6,376,668.

The preparation of enantiomerically pure mirtazapine has been addressed in US 4062848, WO 00/62782 and Selditz *et. al.*, 1998 (J. Chromatography, 1998, vol 803, pp 169-177). By the method disclosed in US 4062848, enantiomerically pure mirtazapine is obtained by fractional crystallisation of the diastereoisomeric salts formed by reaction of racemic mirtazapine with enantiomerically pure dibenzoyltartaric acid in ethanol followed by regeneration of the free base by treatment with aqueous ammonia. Other methods of forming pure mirtazapine by recrystallisation of crude mirtazapine are disclosed in WO 00/62782. Selditz *et. al.* describe a chromatographic method to separate the enantiomers.

Pharmaceutical compositions are made with an active ingredient, which is a salt of S- or R-mirtazapine in this context, to which carriers and other excipients are added. The characteristics of the salts according to the invention make them most suitable for manufacture and use in various pharmaceutical formulations for dosaged administration to a subject. Such forms are adapted to use for particular routes of administration, such as oral, rectal or transdermal.

For making dosage forms, such as pills, tablets, suppositories, (micro-)capsules, powders, emulsions, creams, ointments, implants, a patch, a gel, or any other preparation for sustained release, sprays, injection preparations in the form of a suspension, suitable auxiliaries such as fillers, binders, lubricants, dispersants, emulsifiers, stabilisers, surfactants, penetration enhancers, anti-oxidants, colorants, preservatives and the like can be used e.g. as described in the standard reference, Gennaro *et al.*, Remington; The

Science and Practice of Pharmacy; 20th ed., Publisher: Lippincott Williams & Wilkins; Baltimore; USA In Part 5) and the Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd edition, edited by Arthur H. Kibbe; Published by the American Pharmaceutical Association, Washington D.C. and The Pharmaceutical Press, London in 2000). In general any pharmaceutically acceptable auxiliary which does not interfere with the function of the active compound is suitable and can be used. The amount of S- or R-mirtazapine salt in the dosage form can be adapted to the particular circumstances. Generally, a dosage unit will contain between 0.05 and 90 mg of S- or R-mirtazapine salt, expressed on the basis of the amount of base.

Suitable fillers or carriers with which the compositions can be administered include agar, alcohol, fats, lactose, starch, cellulose derivatives, polysaccharides, polyvinylpyrrolidone, silica, sterile saline and the like, or mixtures thereof, used in suitable amounts.

Binders are agents used to impart cohesive properties to a pharmaceutical composition resulting in minimal loss from the pharmaceutical composition during production and handling. Binders are for example cellulose, starches, polyvinylpyrrolidone, and the like.

A suitable lubricant with which the active agent of the invention can be administered is, for example, magnesium stearate.

Surfactants are agents facilitating the contact and migration of compounds in different physical environments such as hydrophilic and hydrophobic environments. Many surfactants are known in the art of making pharmaceutical compositions as for example described in chapter 21 of Gennaro *et al*, Remington; The Science and Practice of Pharmacy; 20th ed., Publisher: Lippincott Williams & Wilkins; Baltimore; USA). Surfactants that can be used during the process of preparing the pharmaceutical formulation are, for example, polyethylene glycol (PEG), and the like.

The salts according to the invention can be made with methods well-known in the art. The base is dissolved in a suitable solvent, such as methanol, ethanol, ethylacetate or acetone and acid is added either purely or dissolved in, for example ethanol, ethylacetate or acetone. The salt can be collected from the solvents by precipitation or crystallisation, which is, if needed, provoked by cooling the solution or evaporating the solvents.

Figure: Schematic presentation of the sublimation test equipment. A sample is placed on the bottom of a vessel, which is closed at the top by a vessel-shaped stopper into which cooling liquid (CL) is circulating and which vessel has an outlet connected to a vacuum

pump (Vac). The vessel is placed in a closed chamber under constant temperature control (TC). A sublimate (Subl) can accumulate against the surface of the stopper within the vessel.

Examples

In the examples S-mirtazapine is used. In view of the symmetry these can be directly copied to apply to R-mirtazapine as well, except for the example 8, in which case (-)-O,O-dibenzoyl-L-tartaric acid must be used for R-mirtazapine.

1. Crystallization of S-mirtazapine hydrochloric acid salt

To a solution of 3.01 g of S-mirtazapine in 5 ml of methanol was added at room temperature a solution of 939 µl of hydrochloric acid in 20 ml of ethyl acetate. Part of the solvent was evaporated and an oil was formed in the solution. Then the solution was cooled to 0 °C. A seed crystal was added whereupon crystallisation started. The white crystals were collected by filtration and were dried in a vacuum oven at 40 °C. This gave 1.96 g of white crystals of S-mirtazapine.hydrochloric acid salt (57%).

Endothermic peak (DSC): 275 °C; XRPD and ss-NMR: crystalline material of one polymorphic form, no amorphous material. The compound starts to sublime above 170 °C. Dynamic vapor sorption measurement demonstrated that the salt is very hygroscopic.

2. Crystallization of S-mirtazapine maleic acid salt

To a solution of 3.01 g of S-mirtazapine in 10 ml of ethanol was added at room temperature a solution of 1.32 g of maleic acid in 10 ml of ethanol. After stirring for several minutes crystallization started. After stirring for several hours at room temperature the white crystals were collected by filtration and were dried in a vacuum oven at 40 °C. This gave 3.98 g of white crystals of S-mirtazapine maleic acid salt (92%).

Endothermic peak (DSC): 206 °C; XRPD and ss-NMR: crystalline material; ratio mirtazapine/maleic acid: 1:1; one polymorphic form, no amorphous material. Dynamic vapor sorption measurement demonstrated that the salt is not hygroscopic.

3. Crystallization of S-mirtazapine fumaric acid salt

To a solution of 3.01 g of S-mirtazapine in 5 ml of methanol was added at room temperature 1.31 g of fumaric acid resulting in a quick precipitation. An additional of 5 ml of methanol and 20 ml of ethyl acetate were added to the suspension to redissolve the solid. Part of the solvent was evaporated to start the crystallization from a clear solution. After stirring for several hours, the white crystals were collected by filtration and were dried in a vacuum oven at 40 °C. This gave 3.76 g of white crystals of S-mirtazapine fumaric acid salt (87%). Endothermic peak (DSC): 178 °C; XRPD and ss-NMR: probably a

mixture of three polymorphic forms and some amorphous material. The fumaric acid salt attracts water from environmental air to form a hydrate, which can lose its water content upon drying.

4. Crystallization of S-mirtazapine hydrobromic acid salt

To a solution of 3.01 g of S-mirtazapine in 5 ml of methanol was added at room temperature a solution of 1290 µl of hydrobromic acid in 20 ml of ethyl acetate. Part of the solvent was evaporated, which resulted in the formation of an oil. The mixture was cooled to 0 °C whereupon crystallization started. The white crystals were collected by filtration and were dried in a vacuum oven at 40 °C. This gave 3.74 g white crystals of S-mirtazapine hydrobromide salt (95%). Endothermic peak (DSC): 253 °C; XRPD and ss-NMR: mainly one polymorphic form and some amorphous material. The HBr salt has a clear affinity for water and forms a monohydrate under ambient conditions. A water free drug substance sample attracts water when it comes in contact with environmental air, while it may lose water upon drying.

5. Crystallization of S-mirtazapine methanesulfonic acid salt

To a solution of 3.01 g of S-mirtazapine in 5 ml of methanol was added at room temperature a solution of 743 µl of methanesulfonic acid in 20 ml of ethyl acetate. After partly evaporation of the solvent, the crystallization started. The white crystals were collected by filtration and were dried in a vacuum oven at 40 °C. This gave 2.09 g white crystals of S-mirtazapine methanesulfonic salt (51%). Endothermic peak (DSC): 208 °C; XRPD and ss-NMR: crystalline material mainly one polymorph.

6. Crystallization of S-mirtazapine trifluoroacetic acid salt

To a solution of 0.50 g of S-mirtazapine in ethyl acetate was added a solution of 142 µl of trifluoroacetic acid in ethyl acetate. As crystallization did not start spontaneously the solvent was evaporated slowly. During evaporation of the solvent the salt started to crystallize. This yielded 0.65 g of S-mirtazapine trifluoroacetic acid salt. Endothermic peak: 185 °C. In experiments according to example 10, it was found that this salt was not a non-sublimating salt according to the definition of a non-sublimating salt in this description.

7. Solidification of S-mirtazapine formic acid salt, S-mirtazapine acetic acid salt, S-mirtazapine propionic acid salt and S-mirtazapine phosphoric acid salt did not succeed.

Example 8.

This is to demonstrate the first step in a manner of preparation of enantiomerically pure mirtazapine. The salt of this example is not approved for pharmaceutical use.

Crystallization of S-mirtazapine (+)-O,O-Dibenzoyl-D-Tartaric acid salt

23.33 g mirtazapine (Org 3770) was dissolved in 84 ml of ethanol at a temperature of 52 °C. A filtered solution of 33.08 g (+)-O,O-dibenzoyl-D-Tartaric acid hydrate in 132 ml of ethanol (100%) was added to the warm solution. Then the reaction mixture was cooled down to room temperature. A seed crystal was added to the reaction mixture to initiate crystallization. After stirring for 19 hours, the crystals were collected by filtration. The yield of the wet crystals was 25.7 g and the e.e. was 88.04%. The crystals were suspended in 880 ml of ethanol and dissolved at reflux temperature. The reaction mixture was cooled down and crystallisation started. After 16 hours the crystals were collected by filtration. The yield of the wet crystals was 20.4 g and the e.e. was 98.9%. The remaining mother liquor can be used to obtain R-mirtazapine by combining with (-)-O,O-Dibenzoyl-L-Tartaric acid

9. Assay for S-mirtazapine and degradation products by HPLC

Column	Hypersil ODS, 250 x 4.6 mm I.D., 5 µm or equivalent column
Column temperature	40 °C
Solution A	Methanol + acetonitrile + tetrahydrofuran, 36.2 + 42.5 + 21.3, V+V+V.
Mobile phase	Solution A + tetramethylammonium hydroxide pentahydrate solution 0.1 M (pH=7.4), 35 + 65, V+V
Flow rate	1.5 mL/min
Detection	S-mirtazapine: UV 290 nm Degr prod A: UV 240 nm Degr prod B: UV 240 nm Degr prod C: UV 240 nm Degr prod D: UV 240 nm
Injection volume	10 µL
Run time	27 minutes
Approximate retention times *	
S-mirtazapine	14.5 ≤ t _R ≤ 17.5 minutes
Degr prod A	23.1 minutes
Degr prod B	3.0 minutes

Degr prod C	5.6 minutes
Degr prod D	3.7 minutes

* If the retention time of the S-mirtazapine peak is not conform the system suitability criteria prior to analysis, the mobile phase should be adjusted by adding some solution A or tetramethylammonium hydroxide pentahydrate solution 0.1 M.

The detection limit of S-mirtazapine as free base or as active entity in its corresponding salt is below 0.02 mg.

Names:

Degr prod A: 2,3,4,4a-Tetrahydro-3-methylpyrazino[2,1-a]pyrido[2,3-c][2]benzazepine-9(1H)-one

Degr prod B: 1,2,3,4,10,14b-Hexahydro-2-methylpyrazino[2,1-a]pyrido[2,3-c][2]benzazepine-2-oxide dihydrate

Degr prod C: 3,4,10,14b-Tetrahydro-2-methylpyrazino[2,1-a]pyrido[2,3-c][2]benzazepin-1(2H)-one

Degr prod D: N-[2-(5,10-dihydro-10-oxo-11H-pyrido[2,3-c][2]benzazepin-11-yl)ethyl]-N-methyl-formamide

10. Sublimation tests

A sample (approximately 10 mg) was placed in a sample chamber of sublimation test equipment as illustrated in Figure 1. The temperature in the sample chamber is controllable. The sample holder has a reduced pressure, which was 150 mBar by default. The sample chamber also consists of a section with reduced temperature (the "cold finger"), where the temperature is approximately 5°C. The majority of material that sublimates in the test sample with high temperature will precipitate on the cold finger. The amount of material on the cold finger after a test period of 72 hrs has been quantified using HPLC analysis. The degree of sublimation is expressed as the fraction material on the cold finger (as percentage) of the initial sample size. Additionally, the sublimation of active compound from tablets "drug product" has been tested.

Results

Table 1 lists the sublimation results of the S-mirtazapine, S-mirtazapine.HBr, S-mirtazapine.maleic acid, S-mirtazapine.fumaric acid and tablets containing some of these compounds under several test conditions.

Table 1: Sublimation results

		Sublimate ^a
Temperature: 40°C Pressure: 150 mbar Test period: 72 hrs	Drug substance	
	S-mirtazapine Batch E	0.75%
	S-mirtazapine Batch J	0.88%
Temperature: 60°C Pressure: 150 mbar Test period: 72 hrs	Drug substance	
	S-mirtazapine Batch E	5.32%, 2.22%
	S-mirtazapine Batch J	4.28%
	S-mirtazapine.HBr	<DL
	S-mirtazapine.maleic acid	<DL
	S-mirtazapine.fumaric acid	<DL
	S-mirtazapine.HCl	0.2%
		0.2%
	S-mirtazapine.methanesulfonic acid	0.1%, 0.0%
	Drug product (tablets)¹	
	S-mirtazapine tablets ²	7.21%
	S-mirtazapine.HBr tablets	<DL
	S-mirtazapine.maleic acid tablets ¹	<DL

<DL = Below level of detection

^a If two values are mentioned these are results of replication experiments.¹ The composition of the tablets used for the sublimation test detailed in table 3.² Formulation C as in table 3.

Table 2: Stability results

Drug substance	Formulation ¹	Content (% of initial content)					
		T = 1 month					
		5°C/A	25°C/ 60%RH	30°C/ 60%RH	40°C/A	40°C/ 75%RH	60°C/A
S-mirtazapine	Formulation A		100.7			94.1	
S-mirtazapine	Formulation B		100.5			94.8	
S-mirtazapine	Formulation C		100.2			96.4	
S-mirtazapine	Formulation D		95.8			91.0	
S-mirtazapine. Maleic acid ²	Formulation F	99.8	98.8	99.0	99.5	100.2	99.3
S-mirtazapine. Maleic acid ²	Formulation G	98.9	99.3	99.1	99.9	99.9	100.0

Table 2 continued

Drug substance	Formulation ¹	Content (% of initial content)					
		T=3 months					
		5°C/A	25°C 60%RH	30°C/ 60%RH	40°C/A	40°C/ 75%RH	60°C/A
S-mirtazapine	Formulation A	100.6	101.0	96.3		90.5	18.0
S-mirtazapine	Formulation B	100.6	99.6	96.8		91.8	25.5
S-mirtazapine	Formulation C	101.1	98.5	95.3		91.3	43.0
S-mirtazapine	Formulation D	95.4	96.9	93.3		90.9	33.6
S-mirtazapine. Maleic acid ²	Formulation F	103.3	102.4	102.9	103.2	104.8	103.4
S-mirtazapine. Maleic acid ²	Formulation G	101.2	102.4	100.0	100.3	102.6	101.5

A = ambient humidity

RH = relative humidity

¹ All tablets, except some of the S-mirtazapine.maleic acid salt tablets, contain about 1 mg S-mirtazapine calculated on basis of the amount of the base. However, due to losses during the manufacturing process, the content may be lower. The formulations are shown in table 3.

² The first row shows the results from the 1 mg/65 mg tablets (formulation F; see table 3). The second row shows the results from the 10 mg/160 mg tablets (formulation G; see table 3).

Table 3: Composition of the tablets

Component	Quantity per tablet [mg]			
	Formulation A	Formulation B	Form. C	Form. D
S-mirtazapine ¹	1.0	1.0	1.0	1.0
S-mirtazapine.HBr ¹				
S-mirtazapine.maleic acid ¹				
Magnesium stearate	0.325	0.325	0.325	0.325
Sodium starch glycolate	1.95	1.95		
Maize starch			8.5	
Potato starch				5.1
Dicalcium phosphate		28.0		
Hydroxypropylcellulose			1.3	
Aerosil			0.975	
Povidone				15.4
Lactose monohydrate	To 65		To 65	43.5
Microcrystalline cellulose		To 65		
Total tablet weight	65	65	65	65

Table 3 continued

Component	Quantity per tablet [mg]		
	Formulation E	Formulation F	Formulation G
S-mirtazapine ¹			
S-mirtazapine.HBr ¹	1.305 ²		
S-mirtazapine.maleic acid ¹		1.437 ²	14.37 ³
Magnesium stearate	0.325	0.325 – 0.49	1.2
Sodium starch glycolate	1.95	1.95	4.8
Maize starch			
Potato starch			
Dicalcium phosphate			
Hydroxypropylcellulose			
Aerosil			
Povidone			
Lactose monohydrate	To 65	To 65	To 160
Microcrystalline cellulose			
Total tablet weight	65	65	160

Notes to Table 3

¹ Due to losses or other problems during the manufacturing process, the content may be lower or higher.

² Corresponds to 1 mg S-mirtazapine as base.

³ Corresponds to 10 mg S-mirtazapine as base.

The results of the sublimation test show that the free base S-mirtazapine sublimates at the conditions used. The S-mirtazapine hydrobromic acid salt, S-mirtazapine maleic acid salt, and S-mirtazapine fumaric acid salt do not sublimate. This difference is also seen in tablets containing S-mirtazapine, S-mirtazapine.HBr, or S-mirtazapine.maleic acid. The stability of tablets containing S-mirtazapine and S-mirtazapine.maleic acid was also measured (tables 2 and 4). It is clear that the S-mirtazapine content decreases in the tablets containing the free base S-mirtazapine. The decrease is probably caused by sublimation. In the tablets containing S-mirtazapine.maleic acid no decrease in the content was observed.

The chemical stability of the drug products was further analysed by determination of chemical degradation products. The assay values after storage are shown in table 4.

Table 4: Stability results assay and degradation products

Drug substance	Formulation ¹	T=3 months					
		5°C/A	25°C 60%RH	30°C/ 60%RH	40°C/A	40°C/ 75%RH	60°C/A
S-mirtazapine	Formulation A	100.6	101.0	96.3		90.5	18.0
Degradation products							
Degr prod A		<0.1%	<0.1%	<0.1%		<0.1%	0.53%
Degr prod B		<0.1%	<0.1%	<0.1%		0.16%	3.70%
Degr prod C		<0.1%	<0.1%	<0.1%		0.14%	1.06%
Degr prod D		<0.1%	0.11%	0.14%		0.35%	5.57%
S-mirtazapine.maleic acid	Formulation F	103.3	102.4	102.9	103.2	104.8	103.4
Degradation products		n.d.					n.d.
Degr prod A			<0.1%	<0.1%	<0.1%	<0.1%	
Degr prod B			<0.1%	<0.1%	<0.1%	0.18%	
Degr prod C			<0.1%	<0.1%	<0.1%	<0.1%	
Degr prod D			<0.1%	<0.1%	<0.1%	0.11%	

Notes to Table 4

¹ All tablets contain about 1 mg active entity (S-mirtazapine). However, due to losses during the manufacturing process, the active entity content may be lower. The formulations are shown in table 3.

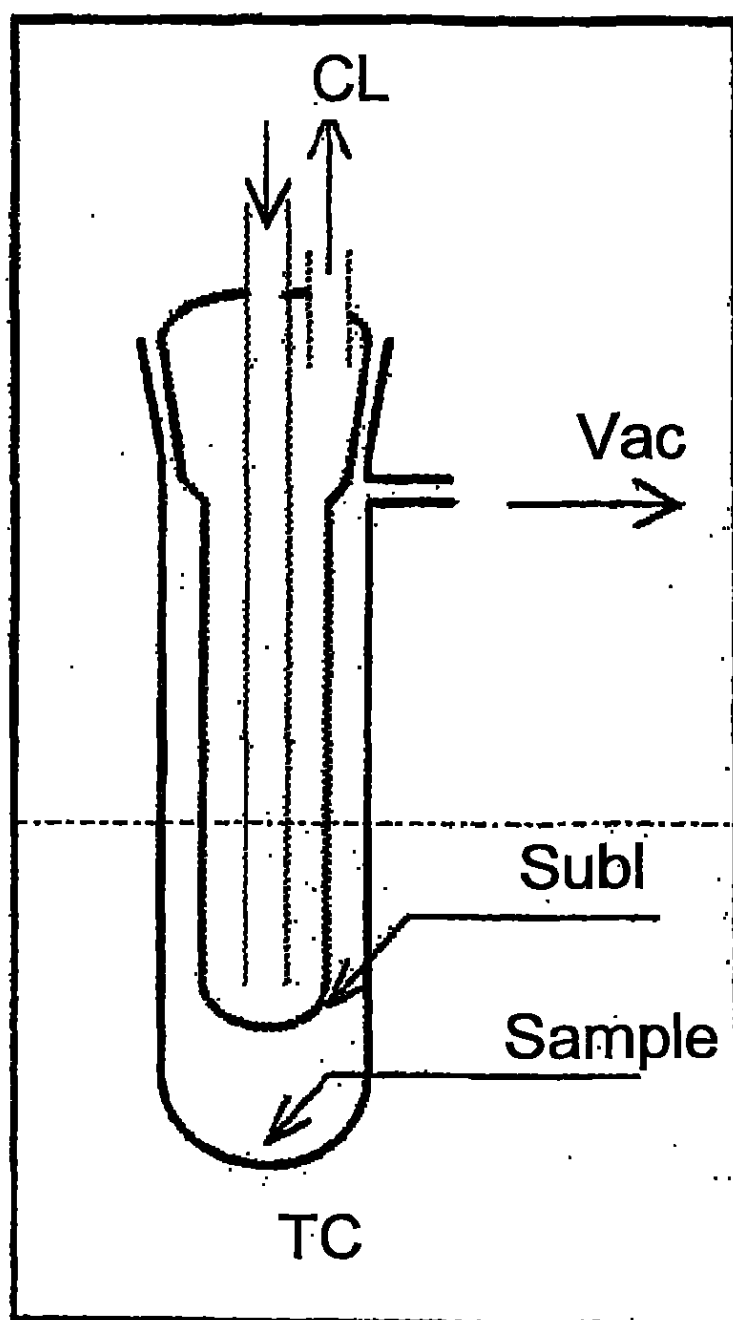
n.d. = not determined

A = ambient humidity

Note that in the tablets containing S-mirtazapine.maleic acid no decrease in the content was observed. Degradation products found in tablets containing S-mirtazapine or S-mirtazapine.maleic acid are provided in Table 4. The formulation of the tablets is similar (table 3). In tablets containing S-mirtazapine.maleic acid stored for 3 months at 40°/75%RH the concentration of the degradation products was lower than in tablets containing the free base S-mirtazapine that were stored during the same period. Losses under conditions of 60 °C at ambient temperature were not much more for the maleic acid salt, whereas for the formulation with the free base the degradation products already amount to about 11%.

Claims

1. A pharmaceutical formulation comprising an enantiomer of mirtazapine, characterised in that the mirtazapine is present as a pharmaceutically suitable non-sublimating and solid salt of mirtazapine.
2. The pharmaceutical formulation according to claim 1, characterised in that the salt is selected from the list consisting of the salt of maleic acid, hydrobromic acid, fumaric acid and methanesulfonic acid.
3. The pharmaceutical formulation according to claim 2, characterised in that the salt is of maleic acid or of methanesulfonic acid.
4. The pharmaceutical formulation salt according to any one of claim 1-3, characterised in that the enantiomer of mirtazapine is the S-enantiomer.
5. A method for the manufacture of a pharmaceutical formulation comprising an enantiomer of mirtazapine in a solid form, characterised in that the solid form is a pharmaceutically suitable non-sublimating salt of S- or R-mirtazapine.



COMPUESTOS FARMACEUTICOS QUE INCLUYEN UNA SAL DE MIRTAZAPINA

La invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que incluyen un enantiómero puro de mirtazapina.

La mirtazapina es una droga ampliamente usada con numerosos usos terapéuticos. La forma de la droga que está disponible en compuestos farmacéuticos para prescribir a los pacientes es la base del compuesto como una mezcla racémica. En vista de los nuevos usos de la droga y las diferentes propiedades farmacéuticas de los enantiómeros es necesario hacer que los enantiómeros singulares S y R estén disponibles para compuestos farmacéuticos. La disponibilidad del uso oral de enantiómeros en compuestos farmacéuticos fue planteado en la publicación de Fink e Irwin (Psychopharmacology), vol 78, pp. 44-48, 1982) quienes describen la administración de los S-enantiómero y R-enantiómero de mirtazapina a voluntarios humanos para propósitos de investigación. Los compuestos fueron dados en la forma de una base libre de un S- y R- enantiómero de mirtazapina.

Se encontró que tales formulaciones experimentan problemas causados por sublimación de la mirtazapina. Se encontró que las bases puras de S- y R- mirtazapina son compuestos lentamente sublimables a temperatura ambiente y que algunos, pero no todas las sales de S- y R- mirtazapina no tienen esta desventaja. Así, la utilidad de tal compuesto farmacéutico que incluye un enantiómero de mirtazapina en forma sólida puede ser mejorada, de acuerdo a esta invención, mediante la selección de sales sólidas que no se sublimen farmacéuticamente aceptables de un enantiómero de mirtazapina, para usar como la forma de mirtazapina en el compuesto. La invención también provee un método de manufactura de la formulación farmacéutica que incluye un enantiómero puro

de mirtazapina en forma sólida, donde la forma sólida es una sal de S- o R-mirtazapina que no se sublima farmacéuticamente aceptable.

Otras propiedades deseables para una ingrediente farmacéutico, tal como facilidad de preparación o purificación o estabilidad química o física en cápsulas y/o tabletas puede también ser obtenida por el uso de una sal de acuerdo a la invención. Una estabilidad física mejorada puede ser debida a una migración reducida del compuesto en la formulación y la estabilidad química mejorada puede ser debida a una reducida degradación de la mirtazapina. Las sales sólidas no sublimables de S-mirtazapina así como de R- mirtazapina se encuentra que son, por ejemplo, las sales de mirtazapina de ácido maleico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fumárico y ácido metanosulfónico. La sal de ácido maleico es particularmente ventajosa, porque ella tiene un alto punto de fusión, forma cristales fácilmente, por lo cual no forma otras polimorfos y no es higroscópica. También, la sal de ácido metanosulfónico es una sal muy útil para un enantiómero de mirtazapina, en vista de su no-sublimación y no-higroscopia. Una sal de ácido trifluoroacético de S-y R-mirtazapina es un ejemplo de una sal que muestra sublimación. Mas aún la última sal no es un sal farmacéuticamente aceptable.

La propiedad de sublimación puede ser observada y cuantificada con métodos conocidos para medir sublimación. Por ejemplo, la sublimación puede ser medida en un aparato con una cámara en la cual el compuesto ensayado es colocado en sus estado sólido y mantenido en ese estado mediante temperatura controlada. La fase gaseosa en la cámara, opcionalmente bajo presión, puede ser analizada para el contenido del compuesto ensayado. Es también posible continuamente limpiar el compuesto probado de la fase gaseosa de la cámara o por una corriente renovadora continua de gas o creando una sifón para la salida del compuesto probado de la fase gaseosa, por ejemplo mediante una superficie fría. La cantidad de material recogido de la sublimación o escapado de la muestra por sublimación

puede ser analizado. El grado de sublimación es expresado como la fracción (como porcentaje) del tamaño inicial de la muestra.

El término ' sal no-sublimable ' es definido como una sal de S-o R-mirtazapina, de la cual menos del 1 % de la mirtazapina se sublima de la muestra, calculada a partir de la cantidad de la base, cuando una muestra de aproximadamente 10 mg (por ejemplo una cantidad entre 8 – 12 mg) es colocada durante 12 horas bajo condiciones estándar de 150 mBar y 60 °C de temperatura.

Ácidos farmacéuticamente aceptables aprobados para uso para proveer el anión en una sal de un compuesto activo medicinalmente son: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido metanosulfónico, ácido acético, y otros ácidos mencionados en el artículo de Philip L- Gould (International Journal of Pharmaceutics, Vol 33, (1986), pp.201-207, Esta publicación provee la lista de ácidos limitantes y definida, que pueden ser ensayados de acuerdo a los procedimientos prescritos en esta descripción para obtener una sal de acuerdo a la invención.

El término ' sólido ' en esta descripción significa que el compuesto amorfo o cristalino permanece en la fase sólida a temperatura ambiente.

El término mirtazapina se refiere al compuesto 1,2,3,4,10,14b-hexhidro-2-metil-pirazino[2,1-a]pirido[2,3-c][2]benzazepina como ingrediente activo para una formulación farmacéutica. El término es usado aquí para referirse a la base libre como un compuesto separado o al componente base en un sal de mirtazapina.

Referencia a un formulación que incluye un enantiómero de mirtazapina hace relación con una formulación en la cual una forma purificada enantioméricamente de mirtazapina fue usada en la preparación, contrariamente a una formulación

para la cual la forma racémica de mirtazapina fue usada. Purificación en este párrafo es utilizada para implicar uno o mas pasos en la preparación de la mirtazapina, que están orientados a obtener algún grado de separación de los dos enantiómeros. Preferiblemente un enantiómero puro al 90%, o mejor preferiblemente hasta 95%, 98%, 99%, 99.5 % o 99.8 % de pureza sobre el otro enantiómero es usado.

La mirtazapina, 1,2,3,4,10,14b-hexhidro-2-metil-pirazino[2,1-a]pirido[2,3-c][2]benzazepina, puede ser preparada por métodos conocidos. La síntesis de mirtazapina racémica es descrita, por ejemplo, en US4062848 donde un esquema de síntesis de cuatro etapas es descubierto partiendo de un nicotinitrilo 2-sustituido. Modificaciones adicionales a varias etapas de esta ruta han sido subsecuentemente descritas en WO 00/62782, WO 01/23345 y US 6,376,668.

La preparación de mirtazapina pura enantioméricamente ha sido abordada en US 4062848, WO 00/62782 y Selditz et al, 1998 (J. Chromatography, 1998, vol 803, pp 169 – 177). Por el método descubierto en US 4062848, mirtazapina pura enantioméricamente es obtenida por cristalización fraccional de las sales diastereoisoméricas formadas por la reacción de mirtazapina racémica con ácido dibenzoiltartárico puro enantioméricamente en etanol seguido por regeneración de la base libre mediante el tratamiento con amonía acuosa. Otros métodos de formar mirtazapina pura por recristalización de mirtazapina cruda son descubiertos en WO 00/62782. Selditz et al, describe un método cromatográfico para separar los enantiómeros.

Compuestos farmacéuticos son preparados con un ingrediente activo, el cual es una sal de S- o R-mirtazapina en este contexto, a la cual vehículos y otros excipientes son adicionados. Las características de las sales de acuerdo a la invención las hacen más adecuadas para la manufactura y uso en varias

formulaciones farmacéuticas para administrar dosificadamente a un paciente. Tales formas son adaptadas para usar en formas particulares de administración, tales como oral, rectal o trasdermal.

Para preparar formas de dosificación, tales como píldoras, tabletas, supositorios (micro-)cápsulas, polvos, emulsiones, cremas, ungüentos, implantes, un parche, un gel, o cualquier otra preparación para una liberación sostenida, rociadores, preparaciones para inyección en la forma de suspensión, auxiliares adecuados tales como llenantes, aglutinantes, lubricantes, dispersantes, emulsificantes, estabilizadores, surfactantes, incrementadores de penetración, antioxidantes, colorantes y preservativos y similares pueden ser usados, por ejemplo, como se describe en la referencia estándar, Gennaro et al, Remington; The Science and Practice of Pharmacy; 20 th ed., Publisher. Lippincott Willimans & Wilkins; Baltimore; USA in Part 5) y el Handbook of Pharmaceutical Excipients (3nd edition editada por Arthur H Kibbe; Publicada por The American Pharmaceutical Association, Washington D.C y The Pharmaceutical Press, London en 2000). En general cualquier auxiliar farmacéuticamente aceptable que no interfiera con la función del ingrediente activo es adecuado para ser usado. La cantidad de sal de S- o R-mirtazapina en la forma de dosificación puede ser adaptada a las circunstancias particulares. Generalmente, una unidad de dosificación contendrá entre 0.05 y 90 mg de sal de S- o R-mirtazapina, expresada a partir de la cantidad de base.

Llenantes adecuados o vehículos con los cuales el compuesto puede ser administrado incluyen agar, alcohol, grasas, lactosa, almidón, derivados de celulosa, polisacáridos, polivinilpirrolidona, sílica, solución salina estéril y similares, o mezclas de ellos, usados en cantidades adecuadas.

Los aglutinantes son agentes usados para impartir propiedades cohesivas a una composición farmacéutica lo que lleva a una pérdida mínima de la composición farmacéutica durante producción y manipulación. Los aglutinantes son por ejemplo celulosa, almidones, polivinilpirrolidona y similares.

Un lubricante adecuado con el cual el ingrediente activo de la invención puede ser administrado es, por ejemplo, estereato de magnesio.

Los surfactantes son agentes que facilitan el contacto y migración de compuestos en diferentes ambientes físicos tales como ambientes hidrofílicos o hidrofóbicos. Muchos surfactantes son conocidos en el arte de la preparación de composiciones farmacéuticas como se describe por ejemplo en el capítulo 21 de Gennaro et al, Remington; The Science and Practice of Pharmacy; 20 th ed., Publisher. Lippincott Williams & Wilkins; Baltimore; USA). Los surfactantes que pueden usarse durante el proceso de preparación de la formulación farmacéutica son, por ejemplo, polietileno glicol (PEG) y similares.

Las sales de acuerdo a la invención pueden ser hechas con métodos bien conocidos en el arte. La base es disuelta en un solvente adecuado, tal como metanol, etanol, etilacetato o acetona y el ácido es adicionado o puro o disuelto en, por ejemplo etanol, etilacetato o acetona. La sal puede ser recogida de los solventes por precipitación o cristalización, la cual es, si se necesita, provocada por enfriamiento de la solución o evaporando el solvente.

Figura Presentación esquemática del equipo de prueba de sublimación. Una muestra es colocada sobre el fondo de un contenedor, el cual es cerrado en la parte superior por un tapón en forma de contenedor dentro del cual el líquido enfriador (CL) es circulado y ese contenedor tiene una salida conectada a una bomba de vacío (Vac). El contenedor es colocado en una cámara cerrada bajo un

control de temperatura constante (TC). Un sublimado (Subl) puede acumularse contra la superficie del tapón dentro del contenedor.

Ejemplos

En los ejemplos S-mirtazapina es usada, en vista de la simetría estos pueden ser directamente copiados para aplicar a R-mirtazapina también, excepto el ejemplo 8, en cuyo caso ácido (-)-O,O-dibenzoil-L-tartárico debe ser usado para R-mirtazapina.

1. Cristalización de sal del ácido clorhídrico de S-mirtazapina

A una solución de 3.01 g de S-mirtazapina en 5 ml de metanol fue adicionada a temperatura ambiente una solución de 939 µl de ácido clorhídrico en 20 ml de acetato de etil. Parte del solvente fue evaporado y un aceite se formó en la solución. Luego la solución fue enfriada a 0 °C. Un cristal semilla fue adicionado a partir del cual la cristalización se inició. Los cristales blancos fueron recogidos por filtración y fueron secados en un horno de vacío a 40 °C. Esto dio 1.96 g de cristales blancos de sal del ácido clorhídrico de S-mirtazapina (57 %).

El pico endotérmico (DSC): 275 °C; XRPD y ss-NMR: material cristalino de una forma polimórfica, no material amorfo. El compuesto se empieza a sublimar sobre los 170 °C. Medidas de sorción de vapor dinámicas demostraron que la sal es muy higroscópica.

2. Cristalización de sal del ácido maleico de S-mirtazapina

A una solución de 3.0 1g de S-mirtazapina en 10 ml de etanol fue adicionada a temperatura ambiente una solución de 1.32 mg. de ácido maleico en 10 ml de etanol. Después de agitación por varios minutos la cristalización se inicio. Después de agitación por muchas horas a temperatura ambiente los cristales blancos fueron recogidos por filtración y fueron secados en un horno de vacío a 40 °C.

Esto dio 3.98 g de cristales blancos de sal del ácido maleico de S-mirtazapina (92%).

El pico endotérmico (DSC): 206 °C; XRPD y ss-NMR: material cristalino, relación mirtazapina/ácido maleico 1:1, una forma polimórfica, no material amorfo. El compuesto se empieza a sublimar sobre los 170 °C. Medidas de sorción de vapor dinámicas demostraron que la sal no es higroscópica.

3. Cristalización de sal del ácido fumárico de S-mirtazapina

A una solución de 3.01 g de S-mirtazapina en 5 ml de metanol fue adicionada a temperatura ambiente una solución de 1.31 mg de ácido fumárico resultando en una rápida precipitación. Una adición de 5 ml de metanol y 20 ml de acetato de etil fueron agregados a la suspensión para re-disolver el sólido. Parte del solvente fue evaporado para iniciar la cristalización de una solución clara. Después de agitación por muchas horas los cristales blancos fueron recogidos por filtración y fueron secados en un horno de vacío a 40 °C. Esto dio 3.76 g de cristales blancos de sal del ácido fumárico de S-mirtazapina (87%).

El pico endotérmico (DSC): 178 °C; XRPD y ss-NMR: probablemente una mezcla de tres formas polimórficas y algún material amorfo. La sal de ácido fumárico atrae agua del ambiente para formar un hidrato, el cual puede perder su contenido de agua al secarse.

4. Cristalización de sal del ácido bromhídrico de S-mirtazapina

A una solución de 3.01 g de S-mirtazapina en 5 ml de metanol fue adicionada a temperatura ambiente una solución de 1290 µl de ácido bromhídrico en 20 ml de acetato de etil. Parte del solvente fue evaporado, lo cual resultó en la formación de un aceite. La mezcla fue enfriada a 0 °C a partir del cual la cristalización se inició. Los cristales blancos fueron recogidos por filtración y fueron secados en un horno de vacío a 40 °C. Esto dio 3.74 g de cristales blancos de sal del ácido bromhídrico de S-mirtazapina (95%). El pico endotérmico (DSC): 253 °C; XRPD y ss-NMR:

principalmente una forma polimórfica y algún material amorfo. La sal HBr tiene una clara afinidad por el agua y forma un monohidrato bajo condiciones ambientales. Una sustancia para droga libre de agua atrae el agua cuando se pone en contacto con el aire del ambiente, y puede perderla al ser secada.

5. Cristalización de sal del ácido metasulfónico de S-mirtazapina

A una solución de 3.01 g de S-mirtazapina en 5 ml de metanol fue adicionada a temperatura ambiente una solución de 743 µl de ácido metasulfónico en 20 ml de acetato de etil. Después de evaporación parcial del solvente, la cristalización se inició. Los cristales blancos fueron recogidos por filtración y fueron secados en un horno de vacío a 40 °C. Esto dio 2.09 g de cristales blancos de sal del ácido metasulfónico de S-mirtazapina (51%). El pico endotérmico (DSC): 208 °C; XRPD y ss-NMR: principalmente material cristalino una polimorfa.

6. Cristalización de sal del ácido trifluoroacético de S-mirtazapina

A una solución de 0.50 g de S-mirtazapina en acetato de etil fue adicionada una solución de 142 µl de ácido trifluoroacético en acetato de etil. Como la cristalización no se inició espontáneamente el solvente fue evaporado lentamente. Durante la evaporación del solvente la sal se empezó a cristalizar. Esto rindió 0.65 g de sal del ácido trifluoroacético de S-mirtazapina. El pico endotérmico (DSC): 185 °C. En experimentos de acuerdo al ejemplo 10, se encontró que esta sal no fue una sal sublimable de acuerdo a la definición de no sublimable de esta descripción.

7. Solidificación de sal del ácido fórmico de S-mirtazapina, sal del ácido acético de S-mirtazapina, sal del ácido propiónico de S-mirtazapina y sal del ácido fosfórico de S-mirtazapina no fueron exitosas

Ejemplo 8

Este es para demostrar el primer paso de una manera de preparación de mirtazapina pura enantioméricamente. La sal de este ejemplo no es una sal farmacéuticamente aprobada.

Cristalización de sal del ácido (+)-O,O-dibenzoil-D-tartárico de S-mirtazapina

23.33 g de mirtazapina (Org 3770) fueron disueltos en 94 ml de etanol a una temperatura de 52 °C. Una solución filtrada de 33.06 g de hidrato de ácido (+)-O,O-dibenzoil-D-tartárico en 132 ml de etanol (100 %) fue adicionado a la solución tibia, Luego la mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente. Un cristal semilla fue adicionado a la mezcla de reacción para iniciar la cristalización. Después de agitación durante 19 horas, los cristales fueron recogidos por filtración. El rendimiento de los cristales húmedos fue 25.7 g y el e.e fue 88.04%. Los cristales fueron suspendidos en 880 ml de etanol y disueltos a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción fue enfriada al recrystalización comenzó. Después de 16 horas los cristales fueron recogidos por filtración. El rendimiento de los cristales húmedos fue 20.4 y el e.e. fue 98.9 %. El licor madre remanente puede ser usado para obtener R-mirtazapina combinando con ácido (-)-O,O-dibenzoil-L-tartárico-

9. Prueba de S-mirtazapina y productos de degradación por HPLC

Columna	Hipersil ODS, 250 X 4.6 mm I.D., 5 µm o columna equivalente
Temperatura de la Columna	40 °C
Solución A	Metanol+acetonitrilo+tetrahidrofuran, 36,2+42.5+21.3, V+V+V
Fase móvil	Solución A+pentahidrato de hidróxido de tetrametilamonio 0.1 M (pH=7.4) 35+65, V+V

Rata de Flujo	1.5 mL/min
Detección	S-mirtazapina: UV 290 nm Prod. Degr. A: UV 240 nm Prod. Degr. B: UV 240 nm Prod Degr. C: UV 240 nm Prod Degr. D: UV 240 nm
Volumen de Inyección	10 µL
Tiempo de Carrera	27 minutos
Tiempos de retención aproximados*	
S- mirtazapina	$14.5 \leq t_R \leq 17.5$ minutos
Prod. Degr. A	23.1 minutos
Prod. Degr. B	3.0 minutos
Prod. Degr. C	5.6 minuto
Prod. Degr. D	3.7 minutos

* Si el tiempo de retención del pico de S-mirtazapina no está conforme al criterio de adecuabilidad del sistema antes del análisis, la fase móvil debe ser ajustada adicionando mas solución A o solución de pentahidrato de hidróxido de tetrametilamonio 0.1 M.

El limite de detección de S-mirtazapina como una base libre o como una entidad libre en su correspondiente sal es inferior a 0.02 mg.

Nombres

Prod. Degr. A: 2,3,4,4a-Tetrahidro-3-metilpirazino[2,1-a]pirido[2,3-c][2]benzazepina-9(1H)-uno

Prod. Degr. B: 1,2,3,4,10,14b-Hexahidro-2-metilpirazino[2,1-a]pirido[2,3-c][2]benzazepina-1(2H)-uno.

Prod. Degr. C: 3,4,10,14b-Tetrahidro-3-metilpirazino[2,1-a]pirido[2,3-c][2]benzazepin-1(2H)-uno

Prod. Degr. D: N-[2-(5,10-dihidro-10-oxo-11H-pirido[2,3-c][2]benzazepin-11-il)etil]-N-metil-formamida.

10. Pruebas de Sublimación

Una muestra (aproximadamente 10 mg) fue colocada en una cámara de muestra del equipo de prueba de sublimación como se ilustra en la Figura 1. La temperatura en la cámara de muestra es controlable. El retenedor de la muestra tiene un presión reducida, que fue 150 mBar por defecto. La cámara de muestra también incluye una sección de temperatura reducida (el "dedo frío"), donde la temperatura es aproximadamente 5 °C. La mayoría del material que se sublima en la muestra de prueba con alta temperatura se precipitará en el dedo frío. La cantidad de material en el dedo frío después de 72 horas ha sido cuantificada usando análisis HPLC. El grado de sublimación es expresado como la fracción de material en el dedo frío (como porcentaje) del tamaño inicial de material. Adicionalmente, la sublimación de compuesto activo en tabletas "droga producto" ha sido probada.

Resultados

La tabla 1 lista los resultados de sublimación de la S-mirtazapina, S-mirtazapina.HBr, S-mirtazapina.ácido maleico, S-mirtazapina.ácido fumárico y las tabletas que contienen algunos de estos compuestos bajo varias condiciones de prueba

Tabla 1: Resultados de Sublimación

		Sublimato ^a
Temperatura 40 °C	Sustancia de Droga	
Presión : 150 mbar	S-mirtazapina cochada E	0.75 %
Periodo de prueba 72 horas	S-mirtazapina cochada J	0.88 %
Temperatura 60 °C	Sustancia de Droga	

Presión : 150 mbar	S-mirtazapina cochada E	5.32 %, 2.22 %
Periodo de prueba 72 horas	S-mirtazapina cochada J	4.29%
	S-mirtazapina.HBr	< DL
	S-mirtazapina.acido maleico	< DL
	S-mirtazapina.acido fumárico	< DL
	S-mirtazapina.HCl	0.2 %
		0.2 %
	S-mirtazapina.acido metanosulfónico	0.1 %, 0.0 %

Droga Producto (tabletas) ¹	
Tabletas de S-mirtazapina ²	7.21 %
Tabletas de S-mirtazapina.HBr	< DL
Tabletas de S-mirtazapina.acido maleico ¹	< DL

< DL = por debajo del nivel de detección

² Si dos valores son mencionados estos son resultados de experimentos de réplica

¹ La composición de las tabletas usadas para la prueba de sublimación detallada en la tabla 3

² Formulación C de la tabla 3.

Tabla 2 Resultados de Estabilidad

Sustancia de Droga	Formulación ¹	Contenido (% de contenido inicial)					
		T = 1 mes					
		5°C/A	25°C/A	30°C/A	40°C/A	40°C/A	60°C/A
			60 %RH	60 %RH		75 %RH	
S-mirtazapina	Formulación A		100.7			94.1	
S-mirtazapina	Formulación B		100.5			94.8	
S-mirtazapina	Formulación C		100.2			96.4	
S-mirtazapina	Formulación D		95.8			91.0	
S-mirtazapina	Formulación F	99.8	98.8	99.0	99.5	100.2	99.3
Ácido maleico ²							
S-mirtazapina	Formulación G	98.9	99.3	99.1	99.9	99.9	100.0

Ácido maleico ²							
----------------------------	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 2 continuación

Sustancia de Droga	Formulación ¹	Contenido (% de contenido inicial)					
		T = 3 meses					
		5°C/A	25°C/A	30°C/A	40°C/A	40°C/A	60°C/A
			60 %RH	60 %RH		75 %RH	
S-mirtazapina	Formulación A	100.6	101.0	96.3		90.5	18.0
S-mirtazapina	Formulación B	100.6	99.6	96.8		91.8	25.5
S-mirtazapina	Formulación C	101.1	98.5	95.3		91.3	43.0
S-mirtazapina	Formulación D	95.4	96.9	93.3		90.9	33.6
S-mirtazapina	Formulación F	102.4	102.4	102.9	103.2	104.8	103.4
Ácido maleico ²							
S-mirtazapina	Formulación G	102.4	102.4	100.0	100.3	102.6	101.5
Ácido maleico ²							

A= humedad ambiental

RH = humedad relativa

¹ Todas las tabletas, excepto algunas de las tabletas de S-mirtazapina.ácido maleico, contienen cerca de 1 mg de S-mirtazapina calculada a partir de la cantidad de base. Sin embargo, debido a perdidas durante el proceso de manufactura, el contenido puede ser mas bajo. Las formulaciones son mostradas en la Tabla 3.

² La primera fila muestra los resultados de tabletas de 1 mg/65 mg (Formulación F, ver tabla 3). La segunda fila muestra los resultados de tabletas de 10 mg/160 mg (formulación G; ver tabla 3).

Tabla 3: Composición de las Tabletass

Componente	Cantidad por Tableta [mg]			
S-mirtazapina ¹	Formulación A	Formulación B	Form. C	Form. D
S-mirtazapina.HBr ¹	1.0	1.0	1.0	1.0

S-mirtazapina.acido maleico ¹				
Estereato de Magnesio	0.325	0.325	0.325	0.325
Glicolato de almidón de sodio	1.95	1.95		
Almidón de maíz			6.5	
Almidón de papa				5.1
Fosfato dicalcio		26.0		
Hidroxipropilcelulosa			1.3	
Aerosil			0.975	
Povidona				15.4
Monohidrato de Lactosa	A 65		A 65	
Celulosa Microcristalina		A 65		
Peso total de la Tableta	65	65	65	65

Tabla 3 Continuación

Componente	Cantidad por Tableta [mg]		
S-mirtazapina ¹	Formulación E	Formulación F	Formulación G
S-mirtazapina.HBr ¹	1.305 ²		
S-mirtazapina.acido maleico ¹		1.437 ²	1.437 ²
Estereato de Magnesio	0.325	0.325 -0.49	1.2
Glicolato de almidón de sodio	1.95	1.95	4.8
Almidón de maíz			
Almidón de papa			
Fosfato dicalcio			
Hidroxipropilcelulosa			
Aerosil			
Povidona			

Monohidrato de Lactosa	A 65	A 65	A 160
Celulosa Microcristalina			
Peso total de la Tableta	65	65	160

Notas a la Tabla 3

¹ Debido a pérdidas u otros problemas durante el proceso de producción, el contenido puede ser mas bajo o mas grande.

² Corresponde a 1 mg. de S-mirtazapina como base.

³ Corresponde a 10 mg. de S-mirtazapina como base.

Los resultados de las pruebas de sublimación muestran que la base libre de S-mirtazapina se sublima en las condiciones usadas. La sal del ácido bromhídrico de S-mirtazapina, la sal del ácido maleico de S-mirtazapina, la sal del ácido fumárico de S-mirtazapina no se subliman. Esta diferencia también es vista en las Tabletas que contienen S-mirtazapina, S-mirtazapina.HBr o S-mirtazapina.ácido maleico. La estabilidad de las tabletas que contienen S-mirtazapina y S-mirtazapina.ácido maleico fue también medida (tablas 2 y 4). Es claro que el contenido de S-mirtazapina decrece en las tabletas que contienen la base libre de S-mirtazapina. El decrecimiento es probablemente causado por sublimación. En las tabletas que contienen S-mirtazapina.ácido maleico no se observó una disminución del contenido.

La estabilidad química de los productos de droga fue además analizada mediante la determinación de los productos de degradación química. Los valores de ensayo después de almacenamiento son mostrados en la tabla 4.

52

Tabla 4: Resultados ensayos de Estabilidad y productos de degradación

Sustancia de Droga	Formulación ¹	T = 3 meses					
		5°C/A	25°C/A 60 %RH	30°C/A 60 %RH	40°C/A	40°C/A 75 %RH	60°C/A
S-mirtazapina	Formulación A	100.6	101.0	96.3		90.5	18.0
Productos de Degradación							
Prod. Degr. A		<0.1	<0.1 %	<0.1 %		<0.1 %	<0.1 %
Prod. Degr. B		<0.1	<0.1 %	<0.1 %		0.16 %	3.70 %
Prod. Degr. C		<0.1	<0.1 %	<0.1 %		0.14 %	1.06 %
Prod. Degr. D		<0.1	<0.1 %	<0.1 %		0.35 %	5.57 %
S-mirtazapina. Ácido maleico	Formulación F		102.4	102.9	103.2	104.8	103.4
Productos de Degradación		n.d					n.d
Prod. Degr. A			<0.1 %	<0.1 %	<0.1 %	<0.1 %	
Prod. Degr. B			<0.1 %	<0.1 %	<0.1 %	0.18 %	
Prod. Degr. C			<0.1 %	<0.1 %	<0.1 %	<0.1 %	
Prod. Degr. D			<0.1 %	<0.1 %	<0.1 %	0.11 %	

Notas de la Tabla 4

¹ Todas las tabletas contienen cerca de un 1 mg. de la entidad activa (S-mirtazapina). Sin embargo, debido a perdidas durante el proceso de manufactura, el contenido de ingrediente activo puede ser ma bajo. Las formulaciones son mostradas en la tabla 3.

n.d = no determinado

A = humedad ambiental

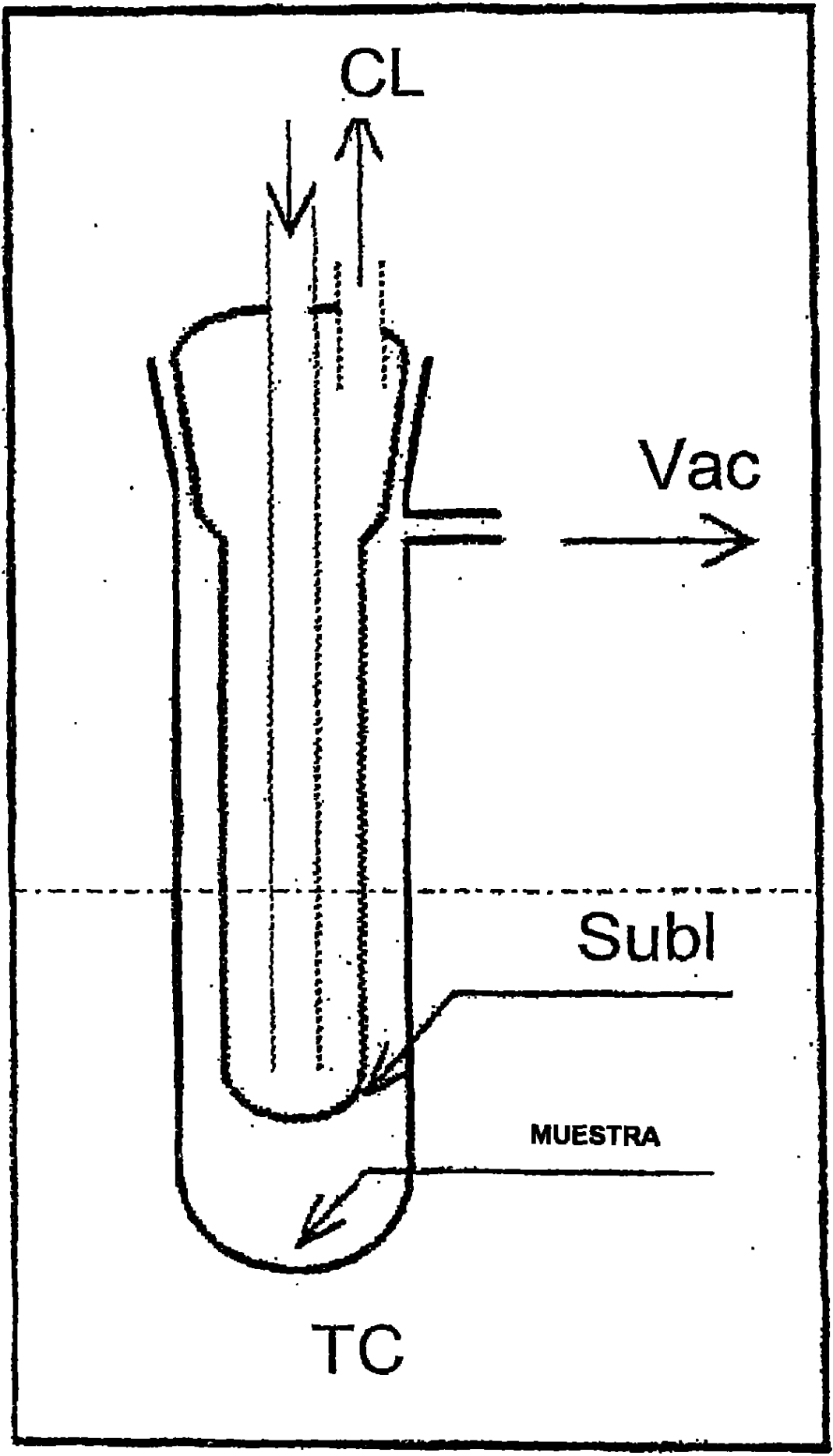
Nótese que en las tabletas que contienen S-mirtazapina.ácido maleico no se observó un decrecimiento en el contenido. Los productos de degradación encontrados en las tabletas que contienen S-mirtazapina o S-mirtazapina.ácido maleico son indicados en la Tabla 4. La formulación de las tabletas es similar (tabla 3). En las tabletas que contiene S-mirtazapina.ácido maleico almacenadas

pro tres meses a 40 %/75 % RH la concentración de los productos de degradación fue mas baja que en las tabletas que contienen la base libre de S-mirtazapina que fueron almacenadas durante el mismo período. Las perdidas bajo condiciones de 60 °C a temperatura ambiente no fueron mucho mas para la sal de ácido maleico, mientras que para la formulación con la base libre los productos de degradación sumaron cerca del 11 %.

57
54

Reivindicaciones

1. Una formulación farmacéutica que incluye un enantiómero de mirtazapina, caracterizada por qué la mirtazapina esta presente como un sal sólida y no sublimable farmacéuticamente aceptable de mirtazapina.
2. La formulación farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizada por qué la sal es seleccionada de una lista consistente de sales de ácido maleico, ácido bromhídrico, ácido fumárico y ácido metanosulfónico.
3. La formulación farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 2, caracterizada por qué la sal es de ácido maleico o de ácido metanosulfónico.
4. La de formulación farmacéutica de acuerdo a las reivindicaciones 1–3, caracterizada por qué el enantiómero de mirtazapina es el S-enantiómero.
5. Un método para la manufacturación de una formulación farmacéutica que incluye un enantiómero de mirtazapina en forma sólida, caracterizado por qué la forma sólida es una sal farmacéuticamente aceptable no sublimable de S- o R-mirtazapina.



56

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/051714

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/55 C07D471/22

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)

EP0-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, SCISEARCH, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/00196 A (SHEEHAN DAVID V ; UNIV SOUTH FLORIDA (US); WEITZNER MICHAEL A (US)) 4 January 2001 (2001-01-04) page 1, line 7 - line 11 page 4, line 9 - line 14 page 4, line 30 - page 5, line 2 page 6, line 26 - line 31 page 7, line 3 - line 9 -/-	1-5

☒ 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 doubt 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

20 June 2005

Date of mailing of the international search report

01/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Hornich, E

58

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/051714

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 062 848 A (VAN DER BURG WILLEM JACOB) 13 December 1977 (1977-12-13) cited in the application- column 6, line 47 - line 68 example I column 11, line 10 - line 12 column 11, line 28 - line 33 example VIII column 16, line 32 - line 43 example XIX	1-5
X	EP 0 813 873 A (AKZO NOBEL NV) 29 December 1997 (1997-12-29) column 2, line 1 - line 32	1-5
X	WO 01/19371 A (RICHTER VIRGINIA PACT ; GIDUZ THOMAS (US); RICHTER REED (US); HULTQUIS) 22 March 2001 (2001-03-22) page 5, paragraph 2 page 11 page 12, paragraph 5 - page 14, paragraph 1	1-5
Y	US 6 114 324 A (TULLY ROBERT EDWARD ET AL) 5 September 2000 (2000-09-05) column 2, line 3 - line 8	1-5
Y	FINK M ET AL: "PHARMACO-EEG STUDY OF 6-AZAMIANSERIN (ORG 3770): DISSOCIATION OF EEG AND PHARMACOLOGIC PREDICTORS OF ANTIDEPRESSANT ACTIVITY" PSYCHOPHARMACOLOGY, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE, vol. 78, no. 1, 1982, pages 44-48, XP009032494 ISSN: 0033-3158 cited in the application abstract	1-5
Y	GOULD P L: "SALT SELECTION FOR BASIC DRUGS" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, AMSTERDAM, NL, vol. 33, no. 1/3, 1986, pages 201-217, XP002074725 ISSN: 0378-5173 cited in the application the whole document	1-5

58

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/051714

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0100196	A	04-01-2001	AU	5764900 A	31-01-2001
			WO	0100196 A2	04-01-2001
US 4062848	A	13-12-1977	NL	7504075 A	07-10-1976
			AU	1236176 A	29-09-1977
			BE	840362 A1	04-10-1976
			CA	1076571 A1	29-04-1980
			CH	622261 A5	31-03-1981
			DE	2614406 A1	14-10-1976
			DK	142676 A ,B,	06-10-1976
			ES	446634 A1	01-11-1977
			ES	459348 A1	16-03-1978
			FI	760884 A ,B,	06-10-1976
			FR	2305986 A1	29-10-1976
			GB	1543171 A	28-03-1979
			HU	179401 B	28-10-1982
			IE	42969 B1	19-11-1980
			JP	1265274 C	27-05-1985
			JP	51122099 A	25-10-1976
			JP	59042678 B	16-10-1984
			LU	74680 A1	11-11-1976
			NL	940007 I1	01-06-1994
			SE	422941 B	05-04-1982
			SE	7603931 A	06-10-1976
			ZA	7601756 A	30-03-1977
EP 0813873	A	29-12-1997	EP	0813873 A1	29-12-1997
			AT	213159 T	15-02-2002
			AU	727851 B2	04-01-2001
			AU	2612997 A	08-01-1998
			BR	9703624 A	01-09-1998
			CA	2208199 A1	19-12-1997
			CN	1173330 A ,C	18-02-1998
			CZ	9701870 A3	14-01-1998
			DE	69710390 D1	21-03-2002
			DE	69710390 T2	14-08-2002
			DK	813873 T3	27-05-2002
			ES	2172744 T3	01-10-2002
			HK	1006081 A1	31-05-2002
			HU	9701068 A2	28-08-1998
			ID	17051 A	04-12-1997
			IL	121076 A	31-10-2000
			JP	10067663 A	10-03-1998
			NO	972816 A	22-12-1997
			NZ	328113 A	29-09-1999
			PL	320628 A1	22-12-1997
			PT	813873 T	28-06-2002
			RU	2181287 C2	20-04-2002
			SG	60073 A1	22-02-1999
			TR	9700522 A2	21-01-1998
			US	5977099 A	02-11-1999
			ZA	9705335 A	26-01-1998
WO 0119371	A	22-03-2001	US	6281207 B1	28-08-2001
			AU	7584400 A	17-04-2001
			EP	1223938 A1	24-07-2002
			JP	2003509371 T	11-03-2003
			WO	0119371 A1	22-03-2001

59

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/051714

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0119371	A	US 2002035057 A1	21-03-2002
US 6114324	A	05-09-2000	
		AT 254918 T	15-12-2003
		AU 747975 B2	30-05-2002
		AU 3604899 A	25-10-1999
		BR 9909357 A	12-12-2000
		CA 2326356 A1	14-10-1999
		DE 69913116 D1	08-01-2004
		DE 69913116 T2	03-06-2004
		DK 1067934 T3	29-03-2004
		WO 9951237 A1	14-10-1999
		EP 1067934 A1	17-01-2001
		ES 2212550 T3	16-07-2004
		HK 1032012 A1	19-03-2004
		PT 1067934 T	31-03-2004
		US 6040301 A	21-03-2000
		US 2004060071 A1	25-03-2004

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 2004.837_WO	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEAA16	
International application No. PCT/EP2005/051714	International filing date (day/month/year) 19.04.2005	Priority date (day/month/year) 21.04.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K31/55 C07D471/22		
Applicant AKZO NOBEL N.V. et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of 1 sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ 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 Article 35(2) 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		
Date of submission of the demand 25.10.2005	Date of completion of this report 17.07.2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80288 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523658 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Hornich, E Telephone No. +49 89 2399-8721 	

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

To: VAN WEZENBEEK, P.M.G.F. P.O. Box 20 NL-5340 BH Oss PAYS-BAS	19 JUL 2006 Behandeld door CKP Adm. opgenomen J Bericht d.d. J aan: Beantw. d.d. Afliegen	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%;">Date of mailing (day/month/year)</td> <td style="width: 40%; text-align: center;">17.07.2006</td> </tr> </table>	Date of mailing (day/month/year)	17.07.2006
Date of mailing (day/month/year)	17.07.2006			
Applicant's or agent's file reference 2004.837_WO		IMPORTANT NOTIFICATION		
International application No. PCT/EP2005/051714	International filing date (day/month/year) 19.04.2005	Priority date (day/month/year) 21.04.2004		
Applicant AKZO NOBEL N.V. et al.				

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

4. REMINDER

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

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

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

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

Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80288 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Senkel, H Tel. +49 89 2399-8071
---	--

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/051714

61

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on (replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):

Description, Pages

1-13 as originally filed

Claims, Numbers

1-5 received on 25.10.2005 with letter of 21.10.2005

Drawings, Sheets

1 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/051714

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-5
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-5
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-5
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

SECTION V

1. References

D1: WO 01/00196

D2: US4062848

D3: EP0813873

D4: WO 01/19371

2. Novelty (Art. 33(2) PCT)

- 2.1 D1 discloses the use of a pharmaceutically acceptable salt of an enantiomer of 1,2,3,4,10,14b-hexahydro-2-methyl-pyrazino [2,1-a] pyrido [2,3-c] [2] benzazepine (ORG 3770, Mirtazapine), wherein said enantiomer is selected from the group consisting of (R), (S), and a mixture thereof ('Summary of the Invention').

Already in this passage there is a clear and unambiguous association of the enantiomers and the salts. Figure 1 illustrates the two enantiomers (see p. 5, l. 33 / 34; p. 6, l. 17-19.) In the passage on p. 7, § 1, reference is made to the compounds of Figure 1 which may be administered as salts. The following phrases define the salts: 'Examples of pharmaceutically acceptable salts are organic acid addition salts formed with acids which form a physiological acceptable anion, for example, tosylate, methanesulfonate, acetate, citrate, malonate, tartrate, succinate, benzoate, ascorbate, alpha-ketoglutarate, and alpha-glycerophosphate.'

'Suitable inorganic salts may also be formed, including hydrochloride, sulfate, nitrate, bicarbonate, and carbonate salts' (p. 7, l. 3-9).

Thus, the teaching of this passage is that the enantiomers of mirtazapine may be administered in the form of salts. The various salts which are mentioned are thus considered forming *one list*. Therefore, a particular salt of an enantiomer of mirtazapine, eg the methanesulfonate, is the result of the choice from one list only.

N.B.: the methanesulfonate of the mirtazapine enantiomers is defined as a very useful salt in the present application.

D1 therefore *anticipates* the subject-matter of claims 1-5.

- 2.2 D2 discloses the enantiomers of mirtazapine (example 19) as well as particular salts of racemic mirtazapine (e.g. ex. 1, hydrochloride; ex. 8, maleate). In example 19, the enantiomers of mirtazapine have been crystallized with O,O-dibenzoyl-L-tartaric acid. Acid addition salts of the compounds are also disclosed in D2: suitable acids are e.g. hydrochloric acid, sulphuric acid, ..., acetic acid, maleic acid, fumaric acid ...¹.

The salts of the separate enantiomers of mirtazapine with (+/-)-O,O-dibenzoyl-L-tartaric acid have been disclosed in D2. This salt appears not to be pharmaceutically acceptable. D2 does not clearly disclose other salts of the enantiomers of mirtazapine. D2 is not considered to anticipate the subject-matter of the present claims.

- 2.3 D3 discloses a combination comprising mirtazapine or a pharmaceutically acceptable salt and an SSRI. The invention includes the stereoisomers within its scope and each of the individual (R) and (S) enantiomers of the compounds and their salts' (col. 2, l. 21-28). The use of the enantiomeric form of mirtazapine salts is therefore clearly disclosed. The respective salts may be chosen from a list:
Suitable salts include acid addition salts, for example, hydrochloric, fumaric, maleic, citric or succinic acid.

D3 is therefore considered *prejudicial* to the novelty of claims 1-5.

- 2.4 D4 discloses mirtazapine for medical use. The S(+)-enantiomer is specifically disclosed; 'the invention contemplates the use of the racemic mixture mirtazapine, as well as the use of substantially pure enantiomeric components thereof, e.g. produced by chiral synthesis or by appropriate racemic separation technique, as well as the use of non-racemic mixtures of the respective D- and L-racemic forms' (p. 11).
Salts are encompassed within the scope (p. 12, last paragraph and p. 13, last paragraph - p. 14, first paragraph).
There is no direct disclosure of the salts of the enantiomerically pure forms.

3. Industrial Applicability (Art. 33(4) PCT)

Amended claim set

1. A pharmaceutical formulation comprising an enantiomer of mirtazapine, characterised in that the mirtazapine is present as a pharmaceutically suitable non-sublimating and solid salt of mirtazapine.
2. The pharmaceutical formulation according to claim 1, characterised in that the salt is selected from the list consisting of the salt of maleic acid, hydrobromic acid, fumaric acid and methanesulfonic acid.
3. The pharmaceutical formulation according to claim 2, characterised in that the salt is of maleic acid or of methanesulfonic acid.
4. The pharmaceutical formulation salt according to any one of claim 1-3, characterised in that the enantiomer of mirtazapine is the S-enantiomer.
5. A method to prevent sublimation of mirtazapine from a pharmaceutical formulation comprising an enantiomer of mirtazapine in a solid form, characterised by selecting a pharmaceutically suitable non-sublimating salt of S- or R-mirtazapine during manufacturing the pharmaceutical formulation.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/051714

The requirement of industrial applicability is fulfilled for the subject-matter of claims 1-5.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

PARA EFECTUAR

EXAMEN DE PATENTABILIDAD



Grupo de Reivindicaciones Enmendadas

- 1. Una formulación farmacéutica que incluye un enantiómero de mirtazapina, caracterizada por qué la mirtazapina esta presente como un sal sólida y no sublimable farmacéuticamente aceptable de mirtazapina.**
- 2. La formulación farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizada por qué la sal es seleccionada de una lista consistente de sales de ácido maleico, ácido bromhídrico, ácido fumárico y ácido metanosulfónico.**
- 3. La formulación farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 2, caracterizada por qué la sal es de ácido maleico o de ácido metanosulfónico.**
- 4. La de formulación farmacéutica de acuerdo a las reivindicaciones 1 -3, caracterizada por qué el enantiómero de mirtazapina es el S-enantiómero.**
- 5. Un método para prevenir la sublimación de mirtazapina de una formulación farmacéutica que incluye un enantiómero de mirtazapina en una forma sólida, caracterizado por la selección de una sal farmacéuticamente aceptable no sublimable de S- o R-mirtazapina durante la manufactura de la formulación farmacéutica**

66

 Industrias Comerciales		FORMATO DE DIGITALIZACION		 Royal Technologies S.A. Software House - Puntarenas 2004	
		RELACION DE ANEXOS			
Expediente No		06105843		No de Folia	
Item		No de Unidades			
1	CD				
2	DVD				
3	REVISTA				
4	LIBRO				
5	PERIODICO				
6	DISQUETES				
7	SOBRE DE MANILA				
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA				
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	1			
10	OTROS:				
Observaciones: Acto Final					

68
67

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-105843- -00000-0000
Fec: 2006-10-10 17:23:47 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE IVI
Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act 411 PRESENTACION Folios: 68

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 77,857
FECHA : OCTUBRE 9 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54739445	09/10/2006	54,005,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REMISIVO	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. _____ 06 00299-841-003-5

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica 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 un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma/Responsable

Fecha Oct. 19 / 06

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia