



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-099050- -00006-0000

Fecha: 2009-12-28 12:38:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve. 1 REGDEPOSITO
Act. 400 OPOSIOBSERVIER Folios: 21

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

- | | |
|--|--|
| ☒ Patente de Invención. | ☐ Marca Colectiva. |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad: | ☐ Marca de Certificación. |
| ☐ Diseño Industrial. | ☐ Lema Comercial. |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios. | |

②

SOLICITUD PUBLICADA

Número del expediente: 07-099.050

Solicitante: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

Apoderado: JIMENA ESCOBAR URIBE

Título de la nueva creación o denominación del signo: TRATAMIENTO DE
PACIENTES PSIQUIÁTRICOS CON MENOR FUNCIÓN HEPÁTICA CON PALIPERIDONA

Gaceta: 608

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE

Nombre: GYNOPHARM S.A.

Dirección: Carrera 14 N° 94-44 Piso 7 Torre b

Nacionalidad o Domicilio:

Lugar de Constitución: COLOMBIA
BARRANQUILLA

Teléfono: 2 36 84 95 Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☒

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 802,006,279-4

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CIELO ANGELA PEÑA
RODRIGUEZ

Dirección: CARRERA 13 No. 119-95

Teléfono: (571)213 12 13 Fax: (571)612 19 79

E-mail: negocios@optimum-co.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 51.940.252 TP 82701

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor: _____

Justificación: _____

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo
revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la
misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

⑤ Comprobante de pago No. _____

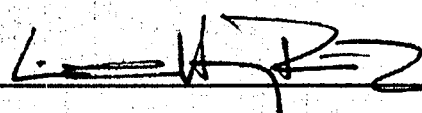
Fecha _____

⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ

FIRMA: 

C.C. 51.940.252

TP. 82701



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 07 099050 ✓
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"TRATAMIENTO DE PACIENTES PSIQUIÁTRICOS CON
MENOR FUNCIÓN HEPÁTICA CON PALIPERIDONA."
Solicitante : JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
Opositora : GYNOPHARM S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 608 del 30 de septiembre de 2009 ✓

Yo, **CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 82701 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **GYNOPHARM S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "TRATAMIENTO DE PACIENTES PSIQUIÁTRICOS CON MENOR FUNCIÓN HEPÁTICA CON PALIPERIDONA", cuyo titular es **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular PALIPERIDONA. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

- 2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 24 de septiembre de 2007 reivindicando prioridad bajo la solicitud US20060534623 del 2006-09-22; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 608 del 30 de septiembre de 2009, cuya publicación europea corresponde a la EP1902715 del 2008-03-26.
- 2.2. La solicitud colombiana 07 099050 objeto de la presente oposición, se refiere a un método para el tratamiento de pacientes psiquiátricos que tienen o que están en riesgo de deterioro hepático, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de paliperidona, sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables, formas enantioméricas y ésteres de la misma a dicho

paciente psiquiátrico en necesidad del mismo; donde comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de paliperidona, sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables, formas enantioméricas y ésteres de la misma a dicho paciente psiquiátrico en necesidad del mismo, además porque el paciente psiquiátrico esta en necesidad de tratamiento para psicosis, además porque el paciente psiquiátrico está en necesidad de tratamiento para esquizofrenia, y además porque el paciente psiquiátrico está en necesidad de tratamiento para trastorno bipolar.

2.3. En primera instancia, se debe advertir que algunas reivindicaciones también se refieren a un uso y a un método de tratamiento y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...)”*, los usos no están contemplados como patentables; y, Artículo 20.- *“No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”*. Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz de la norma, dicha materia referente al uso y a un método de tratamiento no sería patentable.

2.4. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: US2002082245 publicada el 27 de junio de 2002.

2.5. Además que la presente no comprende el requisito de aplicación industrial por no se objeto de reproducción a escala, tampoco cumple con el requisito de novedad, toda vez que la anterioridad D1 se antepone a la materia revelada pues define métodos y composiciones que utilizan compuestos representados por la Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable de eso, para el tratamiento y la prevención de psicosis útiles para el tratamiento y la prevención de síndromes de retirada y emesis. Como tal, el documento D1 enseña el empleo de paliperidón para el tratamiento de esquizofrenia y otros desórdenes o trastornos psiquiátricos. Así las cosas, como lo evidencia dicho documento D1, la presente solicitud no es novedosa pues lo revelado ya se encontraba en el estado de la técnica

2.6. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 07 099050 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.7. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.7.1. **CARECE DE NOVEDAD:** Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”* A la fecha de prioridad, 22 de septiembre de 2006 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, a un método para el tratamiento de

pacientes psiquiátricos, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.7.2. CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman el método terapéutico y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos y métodos terapéuticos, no cumplen con el requisito de la aplicación industrial.

2.8. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*. La solicitud pretendida no cumple con los tres requisitos de patentabilidad.

2.9. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y en consecuencia negar el registro a la solicitud de patente titulada **“TRATAMIENTO DE PACIENTES PSIQUIÁTRICOS CON MENOR FUNCIÓN HEPÁTICA CON PALIPERIDONA”**, cuyo titular es **JANSSEN**

PHARMACEUTICA N.V, solicitud Colombiana que apareció publicada en la
Gaceta de la Propiedad Industrial N° 608 del 30 de septiembre de 2009.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener
como prueba en este asunto los siguientes:

- US2002082245 publicada el 27 de junio de 2002.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

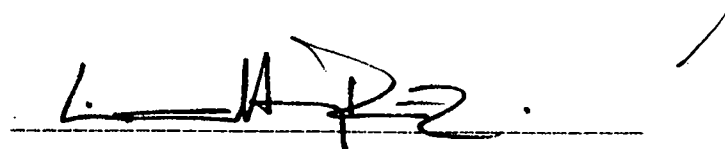
1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de GYNOPHARM S.A.

3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
 4. Copias de los documentos:
- US2002082245 publicada el 27 de junio de 2002.

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,



CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ
C.C. 51'940.252 de Bogotá
T.P.A. 82701 del C.S. de la J.



PODER ESPECIAL

Yo, **LUIS PALACIOS ARAGÓN**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **GYNOPHARM S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 82701 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para presentar ante ese Despacho una oposición a la solicitud de patente No. 07 099.050, titulada "TRATAMIENTO DE PACIENTES PSIQUIÁTRICOS CON MENOR FUNCIÓN HEPÁTICA CON PALIPERIDONA", cuyo titular es **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, publicada en la gaceta No. 608 del 30 de septiembre de 2009.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de dicha oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

16 DIC 2009

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los ____ días del mes de ____ de 2009.

GYNOPHARM S.A.

Cédula de Extranjería: No. 319788.

NIT: 802.906.279-4

Representante Legal

Acepto:

CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ

C.C. 51'940.252 de Bogotá

T.P.A. 82701 del C.S. de la J.

DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO

En la Ciudad de Bogotá D.C. de 16 de Diciembre de 2009

Compareció ante la Notaria Primera del Circulo de Bogotá

Quien se identificó con la Cédula de Ciudadanía

Número: 319788

expedida en Bogotá

y Declaró que la firma y huella que aparecen en el presente documento son suyas y que el contenido del mismo es cierto.

El declarante,



NOTARIA PRIMERA



DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
003663219





01



* 8 7 9 1 6 4 0 6 *

90

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2009/11/26

HORA: 16:41:00

OPERACION: 02C041126325

PAGINA: 1

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,551 del 17 de Dic/bre de 1997, otorgada en la Notaria 3a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 18 de Dic/bre de 1997 bajo el No. 72,965 del libro respectivo, fue constituida la sociedad-----
anonima denominada GYNOPHARM S.A. -----

C E R T I F I C A

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/o documentos privados:

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
532	1999/03/25	Notaria 3a. de Barranquilla	80,373	1999/04/13

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) arriba citada(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

GYNOPHARM S.A.-----

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 802.006.279-4.

MATRICULA MERCANTIL: 245,470.

C E R T I F I C A

Direccion para notificaciones judiciales:

CR 49 C No 80 - 125 OF 512.

De la ciudad de Barranquilla.

C E R T I F I C A

DURACION: El término de duración de la sociedad se fijó hasta el 16 de Dic/bre de 2047.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: a) La fabricacion de capsulas y otro productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, para

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2009/11/26

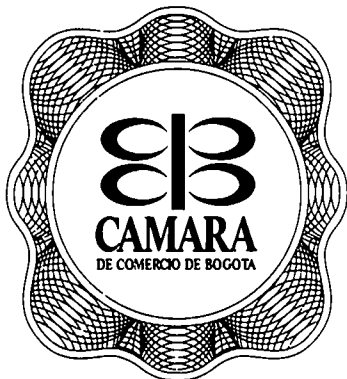
HORA: 16:41:00

OPERACION: 02C041126325

PAGINA: 2

uso y consumo humano y veterinario. b) La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal. c) La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados. d) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos, medicos, quirurgicos, odontologicos y hospitalarios para la salud humana y animal. e) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualesquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c) y d) antes transcritos. f) Prestar los servicios de asesoria y consultoria en las areas administrativa, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de GYNOPHARM S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o industrial. g) Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresas o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista, socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto; comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto; celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de titulos valores e instrumentos negociables; comprar, vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles; designar representantes o apoderados en el pais y en el exterior y, en

*** CONTINUA ***



01



* 8 7 9 1 6 4 0 7 *

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2009/11/26

HORA: 16:41:00

OPERACION: 02C041126325

PAGINA: 3

general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor proteccion de sus intereses corporativos o lo de sus socios.-----

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acción
Autorizado		
\$*****4,000,000,000	*****4,000,000	*****1,000
Suscrito		
\$*****2,672,646,000	*****2,672,646	*****1,000
Pagado		
\$*****2,672,646,000	*****2,672,646	*****1,000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: Seran funciones de la junta directiva, entre otras:
Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al equivalente en pesos Colombianos a cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000.00), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion y para enajenar o gravar bienes inmuebles y demas activos fijos de la sociedad, cualquiera que sea la cuantia de la transaccion. Las demas que le sean propias y no esten atribuidas a otro organo social y las que le correspondan en virtud de la ley. la sociedad tendra un Gerente General, quien ejercera la administracion y representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones, entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos Colombianos a cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000.00), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto. Para enajenar, a cualquier titulo, bienes inmuebles de la sociedad o constituir gravámenes sobre los mismos, debera obtener la aprobacion de la junta directiva, cualquiera que sea la cuantia de la transaccion; o las demas funciones que le corres-

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2009/11/26

HORA: 16:41:00

OPERACION: 02C041126325

PAGINA: 4

pondan como representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la junta directiva. El Gerente General tendra un suplente, designado por la junta directiva, quien lo reemplazara con identicas facultades en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal.-----

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 15 del 18 de Febrero de 2008 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Bogota, de la sociedad:

GYNOPHARM S.A.-----

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 25 de Febrero de 2008 bajo el No. 137,919 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE: JUNTA DIRECTIVA

Principales

1. Llobet Poal Manuel	CC.*****14,670,196
2. Zanatta Reheman Leonardo Andres	CC.*****2,760,271
3. Munoz Marroquin Diego	CC.*****7,688,292
4. Montealegre Gonzalez Andres Leonardo	CC.*****79,950,262

Suplentes

1. Agudelo Pelaez Luis Hernando	CC.*****14,238,997
2. Aroca Almanza Arleth Ayelina	CC.*****36,718,415
3. Penaranda Urbina Adriana Paola	CC.*****53,120,683
4. tovar Vasquez Ruth	CC.*****52,175,756

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 18 del 30 de Octubre de 2003 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 06 de Nov/bre de 2003 bajo el No. 107,783 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Gerente General.	

Palacios Aragon Luis Alberto	CE.*****319,788
------------------------------	-----------------

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 49 del 03 de Marzo de 2008 correspondiente a la

*** CONTINUA ***



01



* 8 7 9 1 6 4 0 8 *

92

13

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2009/11/26

HORA: 16:41:00

OPERACION: 02C041126325

PAGINA: 5

Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 11 de Marzo de 2008 bajo el No. 138,342 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Gerente.	
Mollajoli Centurion Andres Fernando	CE.*****351,283

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 19 del 30 de Abril de 2009 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 27 de Mayo de 2009 bajo el No. 149,314 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Revisor Fiscal.	
PENALOSA AUDITORES & ASOCIADOS S.A.	Ni.*****830,095,635

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 11 de Mayo de 2009, otorgado en Bogota por Peñalosa Auditores & Asociados S.A. inscrito en esta Cámara de Comercio, el 27 de Mayo de 2009 bajo el Nro 149,315 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Designado: Revisor Fiscal Ppal	
Padilla Romero Ivan Dario	CC.*****80,025,798
Designado: Revisor Fiscal Suplente	
Gomez Preciado Clara Judith	CC.*****52,544,226

C E R T I F I C A

Que según Documento Privado de fecha 10 de Octubre del 2.000, inscrito en esta Camara de Comercio el 23 de Noviembre del 2.000 bajo el No. 1.872 del libro repectivo, consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK C.C. No. 7.463.982, actuando como Presidente y representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A., otorga Poder Especial, Amplio y Suficiente a KAREN JENNIFER FIGUEROA GARCIA C.C. No. 32.-732.070, para que en nombre y representacion de la sociedad suscriba todas las declaraciones cambiarias a que esta obligada GYNOPHARM

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2009/11/26

HORA: 16:41:00

OPERACION: 02C041126325

PAGINA: 6

S.A., en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

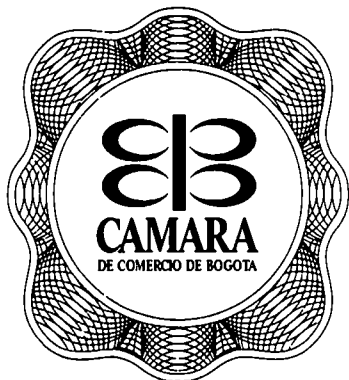
Que segun Documento Privado de fecha 10 de Octubre del 2.000, inscrito en esta Camara de Comercio el 12 de junio del 2.002, bajo el 2.164 del libro respectivo, consta que el señor JORGE CASTELLANOS MARTINEZ, identificado con C.C.No.19.460.089, actuando como representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A, otorga Poder Especial Amplio y Suficiente a KAREN FIGUEROA GARCIA, identificada con la cedula de ciudadanía No.32.732.070 de Barranquilla, mediante documento privado de octubre 10/2000, inscrito en la Camara de Comercio de Barranquilla bajo el No.1.872 del libro respectivo, para que en representacion de GYNOPHARM S.A, suscriba las declaraciones cambiarias a los que esta obligada GYNOPHARM S.A. en el giro ordinario de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 2,404 del 28 de Mayo de 2009, otorgada en la Notaria la. de Bogota cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 02 de Julio de 2009 bajo el No. 3,948 del libro respectivo,-----
consta que el señor LUIS ALBERTO PALACIOS ARAGON con CE No.319788, en su calidad de Representante legal de GYNOPHARM S.A., manifesto que confiere poder general, amplio y suficiente a la Doctora -----
CAROLINA MARIA ROMERO CERON, identificada con cedula de ciudadanía numero 52.352.190, para que en nombre de la sociedad GYNOPHARM -----
S.A., promueva y defienda los intereses de la sociedad judicial y extrajudicialmente, en toda especie de gestiones y actuaciones ante las autooridades administrativas o jurisdiccionales en especial ----
para: a) Recibir notificaciones de cualesquiera tipo de actos -----
emanados de las autoridades administrativas o judiciales. b) -----
Presentar recursos por la via administrativa o judicial, renunciar a terminos, desistir, conciliar, transigir y modificar. c) Elevar peticiones y solicitar informacion a las autoridades -----
administrativas y jurisdiccionales. d) Presentar demandas ante las autoridades administrativas y judiciales.-----

C E R T I F I C A

*** CONTINUA ***



01



* 8 7 9 1 6 4 0 9 *

93

19

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2009/11/26

HORA: 16:41:00

OPERACION: 02C041126325

PAGINA: 7

Que en esta Cámara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores de documentos referentes a reforma, disolución, liquidación o nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

C E R T I F I C A

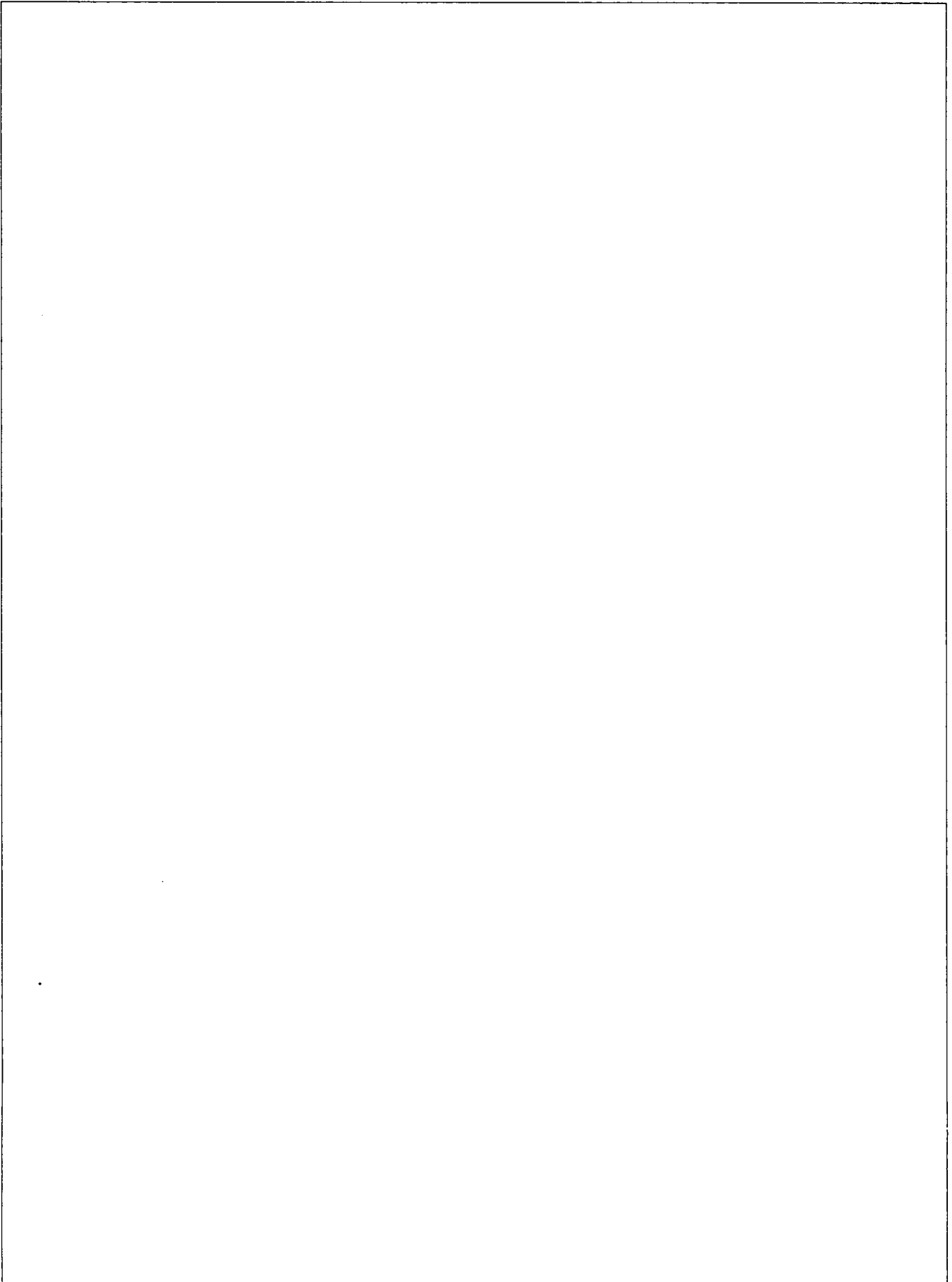
Que su última Renovación fue el: 31 de Marzo de 2009.

La información sobre embargos de establecimiento se suministra en Certificados de Matrícula, la de contratos sujetos a registro, en Certificados Especiales.

C E R T I F I C A

Que los actos de registro aquí certificados quedan en firme cinco días hábiles después de la correspondiente inscripción, siempre que, dentro de dicho término, no sean objeto de los recursos de reposición ante esta entidad, y/o de apelación para ante la Superintendencia de Industria y Comercio.

mka...



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-099050- -00006-0000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha: 2009-12-28 12:38:54 Dep: 2020 DIR NULVASOR
Tra: 2 PATENTES Eve: 1 REGDLEPOSIO
Act: 400 OPOSIOBSERVIER Folios: 21

NIT : 8001.

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 93,298
FECHA : DICIEMBRE 11 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GYNOFARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	44571240	09/12/2009	287.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
12		MARCAS Y LEYAS COMERCIALES	287,000.00
		TOTAL :	\$ 287,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



US 20020082245A1

(19) **United States**
 (12) **Patent Application Publication** (10) **Pub. No.: US 2002/0082245 A1**
 Yelle (43) **Pub. Date: Jun. 27, 2002**

(54) **USE OF HYDROXYRISPERIDONE FOR THE MANUFACTURE OF A MEDICAMENT FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF PSYCHOSES, EMESIS AND SYMPTOMS OF WITHDRAWAL FROM ALCOHOL AND NICOTINE**

(52) U.S. Cl. 514/90; 514/259.41

(57) **ABSTRACT**

(75) **Inventor:** William E. Yelle, Littleton, MA (US)
Correspondence Address:
HESLIN ROTHENBERG FARLEY & MESTI
PC
5 COLUMBIA CIRCLE
ALBANY, NY 12203 (US)

Methods and compositions utilizing compounds represented by Formula III.

(73) **Assignee:** Sepracor Inc., Marlborough, MA

(21) **Appl. No.:** 10/013,142

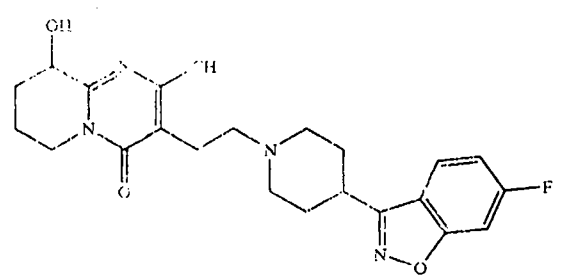
(22) **Filed:** Dec. 10, 2001

Related U.S. Application Data

(63) Continuation of application No. 09/762,968, filed on Feb. 15, 2001, now patented, which is a 371 of international application No. PCT/US99/18631, filed on Aug. 17, 1999, which is a non-provisional of provisional application No. 60/113,118, filed on Dec. 21, 1998, and which is a non-provisional of provisional application No. 60/097,004, filed on Aug. 16, 1998.

Publication Classification

(51) **Int. Cl.⁷** A61K 31/675; A61K 31/519



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment and prevention of psychoses in humans are disclosed. Compounds of the present invention exhibit fewer side effects than risperidone, a lessened liability toward drug-drug interactions than risperidone and a more predictable dosing regimen than risperidone. Compounds of the invention are also useful for the treatment and prevention of emesis and withdrawal syndromes.

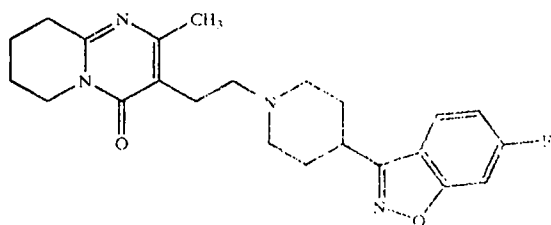
USE OF HYDROXYRISPERIDONE FOR THE MANUFACTURE OF A MEDICAMENT FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF PSYCHOSES, EMESIS AND SYMPTOMS OF WITHDRAWAL FROM ALCOHOL AND NICOTINE

FIELD OF THE INVENTION

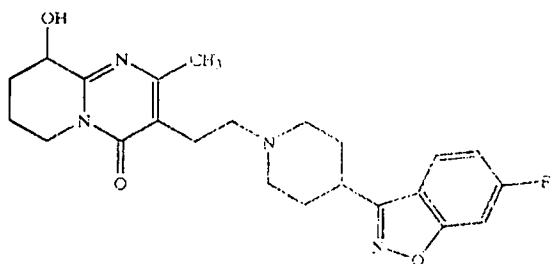
[0001] This invention relates to compositions of matter containing hydroxyrisperidone. The invention also relates to methods of treating and preventing psychoses, emesis and symptoms of withdrawal from alcohol and nicotine.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] Risperidone I is an orally active, potent antipsychotic agent commercially available in the form of Risperdal® tablets and oral solution from Janssen Pharmaceutica.



[0003] The C_{max} of risperidone in humans is at about 3 to 9 hours after oral administration, and the serum half-life is about 2 to 22 hours; both of these parameters are highly variable, depending on the subject's age, liver function, and CYP 2D6 phenotype, as will be discussed below. The major metabolite in human serum is 9-hydroxyrisperidone II (hereinafter, "hydroxyrisperidone")



[0004] The hydroxylation of risperidone to its active metabolite, hydroxyrisperidone, is catalyzed in vivo by the hepatic cytochrome P450 enzyme, CYP2D6, an enzyme that is involved in the metabolism of numerous other drugs, including tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. CYP2D6 is polymorphically expressed in the human population and the mutant allele constitutes the recessive trait. Homozygous carriers of the mutation completely lack CYP2D6 and are referred to as poor metabolizers (PM's); persons homozygous for the "normal" allele are extensive metabolizers (EM's); heterozygotes appear to be intermediate in metabolic capacity.

[0005] It would be desirable to find a compound that has the advantages of risperidone while providing a more predictable dosage regimen in the patient population and decreasing the chances for drug-drug interactions.

[0006] Risperidone is known to give rise to several side effects, and in particular, to extrapyramidal effects such as tardive dyskinesia. The most frequently observed adverse reactions include orthostatic hypotension and dizziness, drowsiness, palpitations, weight gain, erectile dysfunction, and a significant increase in rhinorrhea and rhinitis.

[0007] The following adverse events have been reported in risperidone-treated patients:

[0008] Psychiatric disorders—insomnia, agitation, anxiety, somnolence, aggressive reaction, increased dream activity, diminished desire, nervousness, depression, apathy, catatonic reaction, euphoria, increased libido, amnesia, emotional lability, nightmares, delirium, withdrawal syndrome, yawning.

[0009] Central and Peripheral Nervous system disorders—extrapyramidal symptoms (including tremor, dystonia, hypokinesia, hypertonia, hyperkinesia, oculogyric crisis, ataxia, abnormal gait, involuntary muscle contractions, hyperreflexia, akathisia, increased sleep duration, dysarthria, vertigo, stupor, paraesthesia, confusion, aphasia, cholinergic syndrome, hypoesthesia, tongue paralysis, leg cramps, torticollis, hypotonia, coma, migraine, hyperreflexia and choreoathetosis.

[0010] Gastrointestinal system disorders—constipation, nausea, dyspepsia, vomiting abdominal pain, increased salivation, anorexia, toothache, reduced salivation, flatulence, diarrhea, increased appetite, stomatitis, melena, dysphagia, hemorroids, gastritis, fecal incontinence, eructation, gastroesophageal reflux gastroenteritis, esophagitis, tongue discoloration, cholelithiasis, tongue edema, diverticulitis, gingivitis, discolored feces, GI hemorrhage, hematemesis

[0011] Body as a whole/General disorders—back pain, chest pain, fever, fatigue, edema, rigors, malaise, influenza-like symptoms, pallor, enlarged abdomen, allergic reaction, ascites, sarcoidosis, flushing

[0012] Respiratory system—rhinitis, coughing, sinusitis, pharyngitis, dyspnea, hyperventilation, bronchospasm, pneumonia, stridor, asthma, increased sputum, aspiration

[0013] Dermatological—rash, dry skin, seborrhea, increased pigmentation, photosensitivity, increased sweating, acne, decreased sweating, alopecia, hyperkeratosis, pruritus, skin exfoliation, bullous eruption, skin ulceration, aggravated psoriasis, furunculosis, verruca, dermatitis like eczema, hypertrichosis, genital pruritus, and urticaria.

[0014] Vision Disorders—abnormal accommodation, xerophthalmia, diplopia, eye pain, blepharitis, photopsia, photophobia, and abnormal lacrimation.

[0015] Metabolic and Nutritional Disorders—hyponatremia, weight increase, creatine phosphokinase increase, thirst, weight decrease, diabetes mellitus, decreased serum iron, calcium, dehydration, hypokalemia, hypoproteinemia, hypophosphatemia, hypertriglyceridemia, hyperuricemia, and hypoglycemia.

[0016] Urinary System Disorders—polyuria/polydipsia, urinary incontinence, hematuria, dysuria, urinary retention, cystitis, and renal insufficiency.

[0017] Musculo-Skeletal Disorders—arthralgia, myalgia, arthrosis, synostosis, bursitis, arthritis, and skeletal pain.

[0018] Reproductive Disorders—(Female) menorrhagia, orgasmic dysfunction, dry vagina, nonpuerperal lactation, amenorrhea, female breast pain, leukorrhea, vaginal hemorrhage, dysmenorrhea, female perineal pain, mastitis, and intermenstrual bleeding; (Male) erectile dysfunction and ejaculation failure.

[0019] Liver and Biliary System Disorders—increased SGOT, increased SGPT, hepatic failure, cholestatic hepatitis, cholecystitis, cholelithiasis, hepatitis, and hepatocellular damage.

[0020] Endocrine Disorders—gynecomastia, male breast pain, and antidiuretic hormone disorder.

[0021] White Cell and Resistance Disorders—leukocytosis, lymphadenopathy, leukopenia, and Pelger-Huet anomaly.

[0022] Red Blood Cell Disorders—anemia, hypochromic anemia, and normocytic anemia.

[0023] Platelet, Bleeding and Clotting Disorders—epistaxis, purpura, hemorrhage, superficial phlebitis, thrombophlebitis, and thrombocytopenia.

[0024] Hearing and Vestibular Disorders—tinnitus, hyperacusis, and decreased hearing.

[0025] Cardiovascular—tachycardia, orthostatic hypotension, palpitation, hypertension, AV block, myocardial infarction, ventricular tachycardia, angina pectoris, premature atrial contractions, T wave inversions, ventricular extrasystoles, ST depression, myocarditis, angiodema, atrial fibrillation, pulmonary embolism and cardiopulmonary arrest.

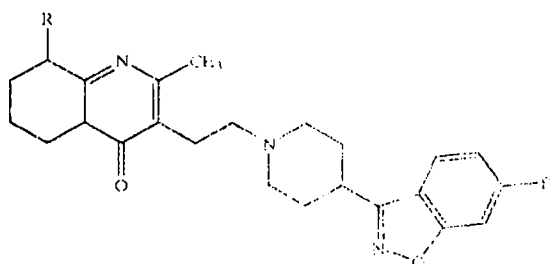
[0026] Risperidone and hydroxyrisperidone have also been implicated in a prolongation of QT interval, a condition associated with torsades de pointes, a life-threatening arrhythmia.

[0027] Accordingly, an antipsychotic having the efficacy of risperidone, but causing fewer side effects, would be desirable.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0028] Compounds used in the methods and compositions of the present invention are represented by Formula III,

III



[0029] wherein R is chosen from $-\text{OH}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ and $-\text{SO}_3\text{H}$ or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compounds possess potent activity in the treatment of psychotic disorders (e.g., schizophrenia) and other conditions, including those that would benefit from an antidiarrheal, an inhibitor of gastro-esophageal reflux and/or an antiemetic, especially in cancer patients receiving chemotherapy and radiation. Compounds of Formula III may also be used in combating autism, hypertension, vascular disorders, obesity, and the withdrawal symptoms associated with cessation of drinking and smoking. Compounds of Formula III provide a more predictable comp. regimen in the patient population and decrease the chances for drug-drug interactions by avoiding oxidative metabolism for which the cytochrome P-450 2D6 enzyme system is required.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0030] The active compounds of the present compositions and methods are represented by Formula III, above. Throughout this application, various references are referred to, often, although not always, within parentheses or square brackets. The disclosures of all of these publications in their entirety are hereby incorporated by reference as if written herein.

[0031] Compounds of Formula III possess a center of asymmetry at the carbon to which R is attached (C-9), thereby giving rise to two enantiomers. The present invention envisions the use of either pure enantiomer or a mixture of the two enantiomers in any proportion. Thus, the term "hydroxyrisperidone," for example, as used herein means that particular composition contains from 100% by weight of (+)-hydroxyrisperidone to 100% by weight of (−)-hydroxyrisperidone, and all intermediate mixtures. A preferred racemic mixture is disclosed. The registry number of racemic hydroxyrisperidone is 144598-754.

[0032] The term "adverse effects" includes, but is not limited to, prolonged QT effect, extrapyramidal effects such as tardive dyskinesia, orthostatic hypotension and dizziness, dryness, palpitations, weight gain, erectile dysfunction, rashes and rhinitis. The term is intended to encompass at least all of the adverse effects reported in risperidone-treated patients as previously described herein.

[0033] The literature describes a close resemblance in the pharmacological profiles of risperidone and its 9-hydroxy metabolite, and they have been shown to exhibit similar effects. Megens and Aveniers [*Drug Development Research*, 33:399-421 (1994)], concluded that "[a]s metabolic conversion of risperidone to 9-hydroxyrisperidone does apparently not result in any marked change in activity profile, its major consequence seems to be a prolongation of duration of action." Van der Aart et al. [*Psychopharmacology*, 145:31-2 (1997)] similarly concluded that the pharmacological properties of the hydroxy metabolite are comparable to the parent compound, both in respect of the pharmacological interaction with various neurotransmitters and its potency, activity, and onset and duration of action."

[0034] It has now been discovered that compounds of Formula III are superior agents for treating psychoses and other disorders in that they provide effective treatment while exhibiting fewer or less severe adverse effects than risperidone, less potential for drug-drug interactions than risperi-

done, as well as a more predictable dosing regimen than risperidone. Compounds of Formula III also provide more predictable elimination and clearance in elderly patients and patients with impaired renal function.

[0035] The present invention encompasses a method of treating psychoses, which comprises administering to a human in need of such therapy, an amount of a compound of Formula III, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is sufficient to alleviate the symptoms of psychosis. The present invention further encompasses a method of treating diarrhea, gastro-esophageal reflux and emesis. The present invention yet further encompasses a method of treating autism, hypertension, vascular disorders, obesity, and the withdrawal symptoms associated with cessation of drinking and smoking.

[0036] Preferably, the methods of the present invention are practiced by administering a pharmaceutical composition in the form of a tablet, capsule, or liquid comprising between about 1 and 20 mg of a compound of Formula III.

[0037] Utilizing compounds of Formula III provides enhanced dosage predictability and an improved therapeutic index as compared to risperidone. In particular, the compounds exhibit less variation in the patient population between so-called extensive metabolizers and poor metabolizers than does risperidone.

[0038] The magnitude of a prophylactic or therapeutic dose of a compound of Formula III required for the acute or chronic management of disease will vary with the severity of the condition to be treated and the route of administration. The dose and perhaps the dose frequency will also vary according to the age, body weight and response of an individual patient. In general, the total daily dose range for compounds of Formula III for the conditions described herein is from about 1 mg to about 20 mg in single or, preferably, divided doses. A preferred daily dose range is about 1 mg to about 10 mg in two divided doses. In managing a particular patient, the therapy should be initiated at a lower dose, perhaps at about 1 mg, and then increased up to about 10 mg or higher, depending upon the patient's global response. It is further recommended that children and patients over 65 years of age, as well as those with impaired renal or hepatic function, initially receive low doses, and that they be titrated based upon individual response(s) and blood level(s). It may be necessary to use dosages outside the indicated ranges in some cases, as will be apparent to those skilled in the art. Further, it is noted that the clinician or treating physician will know how and when to interrupt, adjust, or terminate therapy in conjunction with individual patient response. The terms "an amount sufficient to treat psychoses," "an amount sufficient to alleviate the symptoms of emesis," "an amount sufficient to treat diarrhea," and "an amount sufficient to treat withdrawal," are encompassed by the above-described dosage amounts and dose frequency schedule.

[0039] The relative activity, potency and specificity of compounds of Formula III may be determined by a pharmacological study in animals according to the method of Nyberg et al. [*Psychopharmacology*, 115:346-348 (1995)]. The method provides an estimate of relative activity, potency and, through a measure of specificity, an estimate of therapeutic index. Although the differential metabolism among patient populations can be determined by a clinical study in humans, less expensive and time-consuming substitutes are provided by the methods of Kerr et al. [*Biochem. Pharmacol.*, 47:1969-1979 (1994)] and Karam et al. [*Drug*

Metab. Dispos., 24:1081-1087 (1995)]. The potential for drug-drug interaction may be assessed clinically according to the methods of Lech et al. [*J. Pharmacol.*, 37:1100-1106 (1996)], or in vitro according to the methods of Kerr et al. [*Supra*] and Turner and Renon [*Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 67:181-183 (1989)].

[0040] Any suitable route of administration may be employed for providing the patient with an effective dosage of a compound of Formula III. Suitable routes of administration may include, for example, oral, rectal, nasal, buccal, vaginal, such as, intravenous, subcutaneous, intramuscular, intracranial, intracardiac, intrathecal, intraleisional, intranasal, intra-articular, and intra-synovial, transdermal, and the like. Due to their ease of administration, oral dosage forms, such as, for example, tablets, troches, dispersions, suspensions, solutions, capsules, soft gelatin capsules, and the like, may be preferred.

[0041] Pharmaceutical compositions of the present invention comprise a compound of Formula III, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as the active ingredient, and may contain a pharmaceutically acceptable carrier, as well as other therapeutic ingredients. The terms "pharmaceutically acceptable salts," and "a pharmaceutically acceptable salt thereof" refer to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic acids or bases. Salts of compounds of Formula III are more stable than either risperidone or hydroxyrisperidone and are therefore well-suited for parenteral, and in particular, intravenous administration.

[0042] Since the hydroxy compound of Formula III is basic, salts may be prepared from pharmaceutically acceptable toxic acids, including both inorganic and organic acids. Suitable pharmaceutically acceptable acid addition salts of Formula III include, but are not limited to, acetic, benzoic, formic (fumaric), benzoic, camphorsulfonic, citric, maleic, sulfuric, tartaric, gluconic, glutamic, hydrobromic, hydrochloric, isothionic, lactic, malic, malic, mandelic, methanesulfonic (mesylate), nitric, nitric, pamoic, perchloric, phosphoric, succinic, sulfuric, tartaric, p-toluenesulfonic, and the like. The tartrate, hydrochloride and pamoate salts are preferred salts of the hydroxy compound.

[0043] The phosphate and sulfate compounds of Formula III are acidic, and therefore allow for the preparation of salts of bases as well as inorganic salts. Suitable pharmaceutically acceptable base addition salts include, but are not limited to, acetate salts made from aluminum, calcium, lithium, magnesium, potassium, sodium, zinc, as well as organic salts made from choline, procaine, N,N'-dibenzylethylene-diamine, diethanolamine, ethylenediamine, lysine, meglumine (N-methylglucamine) and procaine. The N-methylglucamine salt of the phosphate compound is a preferred compound for parenteral administration and in particular, intravenous administration.

[0044] The compositions of the present invention may contain, but are not necessarily limited to, suspensions, solutions, emulsions and other dosage forms. Carriers, such as emulsifiers, sugars, and other crystalline cellulose, diluents, gelling agents, surfactants, binders, disintegrating agents, and the like are suitable in the case of oral solid preparations (e.g., tablets, for example, powders, capsules, soft gelatin capsules, and the like). In some cases, it may be advantageous to form oral solid dosage forms with an enteric delayed-release coating, and such may be accomplished by standard aqueous or nonaqueous techniques. Oral dosage forms suitable for compounds of the present invention are described in U.S. Pat. Nos. 5,158,952; 5,453,425;

and 5,612,346. In addition to the common dosage forms set out above, the compounds of the present invention may also be administered by controlled release formulations, which are well known in the art.

[0045] Pharmaceutical compositions of the present invention suitable for oral administration may be presented in the form of discrete units such as capsules, cachets, soft gelatin capsules, and tablets, wherein each unit contains a predetermined amount of the active ingredient as a powder or as granules or as a solution or a suspension in an aqueous liquid, a non-aqueous liquid, an oil-in-water emulsion, or a water-in-oil liquid emulsion. Such compositions may be prepared by any of the methods of pharmacy, any of which will typically include the step of bringing into association the active ingredient with a carrier that constitutes one or more necessary ingredients. In general, the compositions are prepared by uniformly and intimately admixing the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both, and then, if necessary, shaping the product into the desired presentation.

[0046] Tablets, for example, may be prepared by compression or molding, optionally, with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine a mixture of the active ingredient in a free-flowing form such as powder or granules, optionally mixed with a binder, adjuvant, lubricant, surface active agent or dispersing agent. Molded tablets may be made by molding in a suitable machine, a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent. Desirably, each tablet, or other presentation, contains between about 1 to 10 mg, and more desirably, between about 1 to 5 mg of the active ingredient.

[0047] An enteric coating, such as the polyacrylate Eudragit L® and Eudragit 50® series, may be applied, preferably with an aqueous dispersion of the coating polymer. Tablets of other strengths may also be prepared by altering the ratio of active ingredient to the excipients or to the final weight of the tablet.

[0048] The invention is further defined by reference to the following examples describing in detail the preparation of compounds and compositions of the present invention. It will be apparent to those skilled in the art that many modifications, both to materials and methods, may be practiced without departing from the spirit of the invention.

[0049] Preparation of Compound of Formula III

[0050] Compounds represented by Formula III of the present invention wherein R is $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ may be prepared as described in U.S. Pat. No. 5,158,932. Example 3 of the reference teaches a method for the preparation of (1a)-hydroxyrisperidone from 3-(2-chloroethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroxy-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one and 6-fluoro-3-(4-piperidinyl)-2-thiophenecarboxylic acid monohydrochloride utilizing an unknown N-Boc-amine reaction.

[0051] Compounds represented by Formula III of the present invention wherein R is $-\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ may be prepared by various methods. A first approach utilizes the same starting materials as the above-described preparation of hydroxyrisperidone and is based upon method known in the art. 3-(2-chloroethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroxy-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one is reacted with diethyl phosphite and N,N-dimethylpyridine-2-carboxymethane according to the protocol described in Example 13 of published PCT patent application WO 98/05363. The diphenyl reaction product is then subjected to a two-step

hydrolysis as described in Example 18 of that reference. The phosphate reaction product is then mixed with 6-fluoro-3-(4-piperidinyl)-2-thiophenecarboxylic acid monohydrochloride in accordance with the acylation reaction described in Example 3 of U.S. Pat. No. 5,158,932, whereby a compound of Formula III, wherein R is $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ is obtained.

[0052] In accordance with a second method, the phosphate compound may be prepared from hydroxyrisperidone by treating the hydroxy compound with (1) $\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{Ph})_3$, benzotriazole (2) t-BuOCOF_2 and (3) R_3SiCl . In addition, the N-methylpiperidine salt of the phosphate compound may be obtained by including N-methylpiperidine in step (3).

[0053] Compound of Formula III wherein R is $-\text{SO}_2\text{H}$ may be prepared from hydroxyrisperidone according to the method of Lait and Goren [*Carb. Res.* 131 C, (1984)].

[0054] Preparation of Pharmaceutical Compositions Including a Compound of Formula III

[0055] Preparation of 1 mg hydroxyrisperidone tablets:

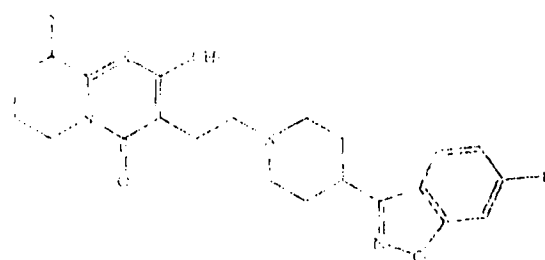
hydroxyrisperidone	1.00 mg
lactose	1.00 mg
croscarmellose	2.85 mg
sodium hydroxide	1.00 mg
hydroxyethylcellulose	0.15 mg
Total weight per tablet	6.00 mg

[0056] Hydroxyrisperidone, lactose and corn starch are mixed together, water is added, and the mixture is kneaded, then dried in vacuum at 40° C. for 16 hours, ground in a mortar and passed through a 16-mesh sieve to give granules. The granules are dried under vacuum and vegetable oil, and the ingredients mixed thoroughly. The resultant mixture is pressed up into tablets, each weighing 16 mg, on a rotary compression machine. Tablets of other strengths may be prepared by altering the ratio of active ingredient to the excipients or to the final weight of the tablet.

What is claimed is:

1. A method of treating psychoses while avoiding the extrapyramidal side effects associated with risperidone, comprising administering to a human an amount of a compound of formula III by Formula III:

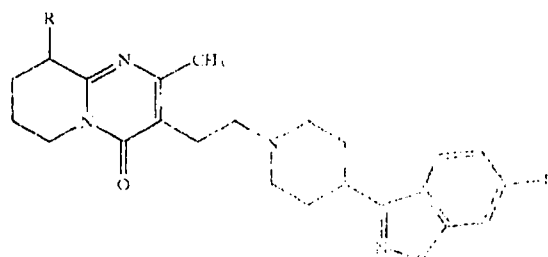
III



wherein R is chosen from $-\text{OH}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ and $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, or a pharmaceutically acceptable salt thereof sufficient to cause said side effects.

100

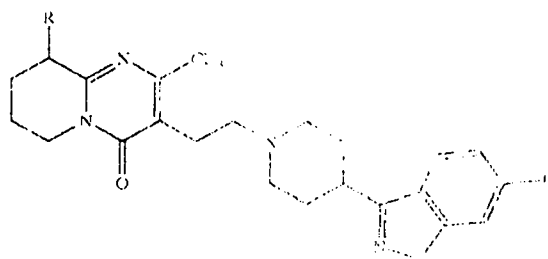
2. A method of providing a predictable dosing regimen in the treatment of psychoses which comprises administering to a human a therapeutically effective amount of a compound represented by Formula III,



III

wherein R is chosen from $-\text{OH}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ and $-\text{SO}_3\text{H}$, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

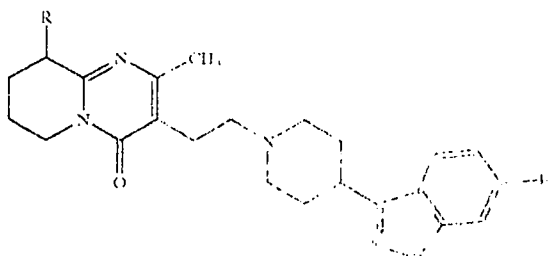
3. A method of reducing potential for drug drug interactions in the treatment of psychoses which comprises administering to a human a therapeutically effective amount of a compound represented by Formula III,



III

wherein R is chosen from $-\text{OH}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ and $-\text{SO}_3\text{H}$, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

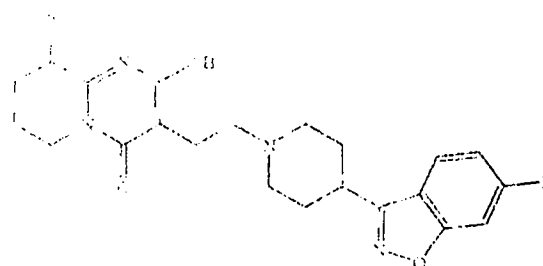
4. A method of suppressing anxiety which comprises administering to a human a therapeutically effective amount of a compound represented by Formula III,



III

wherein R is chosen from $-\text{OH}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ and $-\text{SO}_3\text{H}$, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. A method of treating withdrawal from alcohol, nicotine or a narcotic drug which comprises administering to a human a therapeutically effective amount of a compound represented by Formula III,



III

wherein R is chosen from $-\text{OH}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ and $-\text{SO}_3\text{H}$, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. The method of claim 1-5 wherein R is $-\text{OH}$.

7. The method of claim 6 wherein the compound is administered orally.

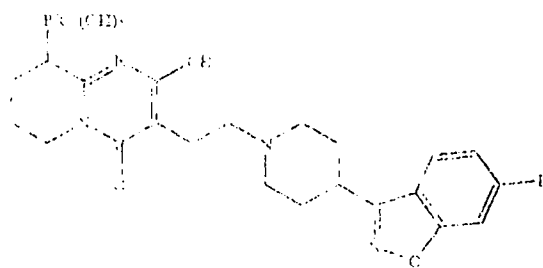
8. The method of claim 7 wherein the amount of the compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof administered is from about 1 mg to about 20 mg per day.

9. The method of any of claims 1-5 wherein R is $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$.

10. The method of claim 9 wherein the pharmaceutically acceptable salt thereof is the 1-methylglycine salt.

11. The method of claim 10 wherein the compound is administered intravenously.

12. A pharmaceutical composition for intravenous administration comprising the 1-methylglycine salt of a compound represented by Formula III,



III

and a pharmaceutically acceptable carrier.

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora:
Jimena Escobar Uribe
Apoderada

Oficio N°: 009155

ASUNTO:	Radicación N°	07-99050
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	440
	Folios	007

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por el doctor Tito Noe Parra Murillo, en su calidad de apoderado de Lafrancol S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

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

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C).

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, 22 JUL. 2010.

202021

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora:
Jimena Escobar Uribe
Apoderada

Oficio N°: **09156**

ASUNTO:	Radicación	N°	07-99050
	Trámite		002
	Evento		001
	Actuación		440
	Folios		008

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por la doctora Cielo Ángela Peña Rodríguez, en su calidad de apoderada de Ghynopharm S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

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

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C).

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, 22 JUL. 2010.

202021

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
JIMENA ESCOBAR URIBE

ASUNTO	Radicación	07 099 050
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	17451
	Folios	3

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☒		
Vía PCT (fase nacional)	☐	Cap. I	☐
		Cap. II	☐

Fecha de presentación nacional 24/Septiembre/2007

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados :

Descripción:	Folios 13 a 41	24/Septiembre/2007
Reivindicaciones:	Folios 42 a 47	24/Septiembre/2007
Oposiciones:	Folios 66 a 79	Lafrancol 22/Diciembre/2009
	Folios 80 a 100	Gynopharm 28/Diciembre/2009
Prioridad:	US 11/534,623	22/Septiembre/2006

2. Análisis de la Prioridad

La Reivindicación de Prioridad se acepta porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486).

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "tratamiento de pacientes psiquiatricos con menor funcion hepatica con paliperidona"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de tratar pacientes con desordenes psiquiátricos con una función hepática disminuida.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un método de tratamiento de pacientes siquiátricos que tienen o están en riesgo de deterioro hepático que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de paliperidona

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/529; A61K31/423; A61P25/18

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal d)

El objeto de las reivindicaciones 1 - 5 no son patentables de acuerdo con el Art citado.

5. Análisis de las Oposiciones

Argumentaciones de gynopharm

1. Dice el oponente que se debe advertir que algunas reivindicaciones se refieren a métodos de tratamiento y según la legislación, decisión 486 de la comunidad andina de naciones art 20, no sería patentable
2. La invención objeto de la solicitud había sido anticipada por el documento US 2002082245 que afecta la novedad de la presente solicitud, al divulgar métodos y composiciones que utilizan compuestos representados por la formula III para el tratamiento y prevención de psicosis y síndromes de retirada y emesis. Como tal, el documento enseña el empleo de la paliperidona en el tratamiento de esquizofrenia y otros desordenes psiquiátricos.

Argumentaciones de Lafranco

1. Afirma el oponente que esta solicitud pretende obtener patente para el método de tratamiento de pacientes psiquiátricos que tienen o están riesgo de deterioro hepático, donde se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de paliperidona, y no existe novedad ni nivel inventivo sobre dicho método, al representar practicas comunes dentro del sector técnico. Es así como los documentos EP 196132 (1986) y US 480463 (1989) muestran el principio activo risperidona (paliperidona es un metabolito activo de la risperidona)d esde hace un tiempo considerable.

Respuestas del Solicitante

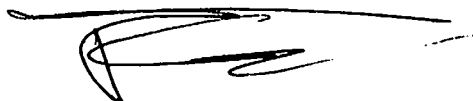
El solicitante no responde a ninguno de las oposiciones realizadas a la solicitud.

Respuesta del Examinador Técnico

Se debe considerar que según el artículo 20 de la Decisión 486 de la comunidad Andina de Naciones *"no serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados sobre seres humanos o a animales"* y por ende las oposiciones realizadas que argumentan falta de novedad o nivel inventivo de la solicitud no son procedentes porque el alcance del capítulo reivindicatorio se encuentra dirigido a un método de tratamiento.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento ^{0 NOV. 2011} fue notificado por fijación en lista, de fecha
_____ **1-0 NOV. 2011,**

Elaborado por : Maria del Pilar Obando.

Revisado por : Jacqueline Alfonso. *OK dft*