

RAISBECK, LARA, RODRÍGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & MCKENZIE

AVENIDA 82 N° 10 - 82, Piso 8
TELÉFONO: (57-1) 6341500
BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA
WWW.BAKERINFO.COM
OFFICE.BOGOTA@BAKERNET.COM

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 01021774 00000003 Folios: 3
Fecha (AMB): 2003-07-23 12:53:25
Trámite : 002 PATENTES 0 1 REGISTRO/ 538 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERC
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Ref.: Expediente No. 01.021.774

Solicitud de Patente de Invención Titulada:

"INHIBIDOR DE LA

GLUCOGENOFOSFORILASA".

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

SOLICITUD DE EXÁMEN DE FONDO SEGÚN EL ARTICULO 44 DE LA
DECISION 486, GACETA No. 527

ALVARO CORREA ORDOÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado según aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado sustituto, de la sociedad Pfizer Products Inc., respetuosamente me permito solicitar, dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones, que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma. Adjunto recibo por el monto de \$ 335.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 41687 del año 2002.

Atentamente,

ALVARO CORREA ORDOÑEZ
C.C. No. 79.143.366 de Usaquén
T.P. 20.281

Anexos: Sustitución de Poder
Recibo por \$ 335.000 pesos

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL**

Ante el Notario Once del Circulo de Santafé de Bogotá, compareció

Quien exhibió la C.C. No. 39313346 expedida en Bogotá T.P. 2018

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

Memorial dirigido a interesado

Santafé de Bogotá D.C.

23 JUL 2003

Firma del Declarante

HUELLA

Autorizó la anterior diligencia.

NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA

REPUBLICA DE COLOMBIA

NOTARIA 1195, CIRCULO 002

SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

M. NAVARRO DE BAUTISTA

NOTARIA ONCE

RAISBECK, LARA, RODRÍGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & MCKENZIE

AVENIDA 82 No. 10-82, 6º Piso
TELÉFONO: (57-1) 634-1500
BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA
WWW.BAKERNET.COM
OFFICE.BOGOTA@BAKERNET.COM

797
492

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Solicitud colombiana de patente No. **01.021.774**

Solicitante: **PFIZER PRODUCTS INC.**
"INHIBIDOR DE LA
GLUCOGENOFOSFORILASA".

SUSTITUCIÓN DE PODER

CARLOS R. OLARTE, mayor y vecino de Bogotá. D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido por la mencionada sociedad en el doctor **ALVARO CORREA ORDOÑEZ**, identificado con la Cédula de Ciudadanía número 79.143.366 de Usaquén y con la Tarjeta Profesional número 20.281, para que sea él quien en adelante, asuma el trámite de la presente solicitud.

El apoderado sustituto queda con las mismas facultades del principal.

Atentamente,



CARLOS R OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T. P. No. 74.295 del Consejo Superior de la Judicatura

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL**

Ante el Notario Once del Círculo de Santa Fe de Bogotá, compareció

Quién exhibió la C.C. No. 12345678

expedida en

T.P. 1425

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

Memorial dirigido a interesado

Santafé de Bogotá, D.C.

Firma del Declarante

HUELLA

Autorizó la anterior Diligencia

NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA

REPUBLICA DE COLOMBIA
ARIA 11 DEL CIRCULO DE
SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

MONICA Z. BAUTISTA N
NOTARIA ONCE(B)

498
493

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01021774 00000003 Folios: 3
Fecha (MM): 2003-07-23 12:53:25
Tramite : ONE PATENTES 0 1 REGISTRO/ 530 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 43,890
FECHA : JUNIO 24 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JULIAN ANDRES VARGAS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13228244	24/06/2003	18,050,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	05 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	335,000.00
		TOTAL :	335,000.00

SON: TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 01-21774

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 527, DE

FECHA 30 DE ABRIL DE 2003, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL 29 DE JULIO DE 2003.

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

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO ____ **X** ____

D1.495
500

(12) **EUROPEAN PATENT APPLICATION**

(43) Date of publication:
17.03.1999 Bulletin 1999/11

(51) Int Cl.⁶: A61K 9/14, A61K 47/38

(21) Application number: 98306980.1

(22) Date of filing: 27.07.1998

(54) Designated Contracting States:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
Designated Extension States:
AL LT LV MK RO SI

- Harbig, Scott Max
East Lyme, Connecticut 06333 (US)
- Nightingale, James Alan Schriver
Bend, Oregon 97701 (US)

(30) Priority: 11.08.1997 US 68221 P

(74) Representative: Hayles, James Richard et al
Pfizer Limited,
Patents Department,
Ramsgate Road
Sandwich Kent CT13 9NJ (GB)

(71) Applicant: Pfizer Products Inc.
Groton, CT 06340-8146 (US)

(72) Inventors:
• Curatolo, William John
Mantle, Connecticut 06357 (US)

(54) **Solid pharmaceutical dispersions with enhanced bioavailability**

(57) Spray dried solid dispersions comprising a sparingly soluble drug and hydroxypropylmethylcellu-

lose acetate succinate (HPMCAS) provide increased aqueous solubility and/or bioavailability in a use environment.

EP 0 901 786 A2

504
496

Table XVII. (continued)

Canine pharmacokinetics after oral dosing of Compound 1 formulations. Canines were in fasted state, except where indicated.						
5	Formulation	Dose ¹	n ²	C _{max} (uM)	AUC 0-∞ (uMhr/ml)	% Bioavailability ³
	C	3.7mgA/kg	4	4.9	17.1	35.0
10	D	53.1 mgA	3	3.9	15.8	31.0
	E	200 mgA	4	8.1	78.3	33.4
	F	200 mg A	4	9.0	82.4	45.8
	E(fed)	200 mg A	4	7.8	182.5	109.5

¹ For comparison purposes, the average weight of beagle dogs used in this study was around 10 kg.

² Number of dogs studied

³ Relative to a 10mgA/kg intravenous dose given to a separate group of dogs.

Example 34

[0118] This example demonstrates that dosing a spray dried dispersion of ziprasidone/HPMCAS to dogs results in a higher systemic ziprasidone exposure than observed after dosing crystalline ziprasidone. Systemic exposure was measured as the area under the plasma ziprasidone concentration vs. time curve (AUC).

[0119] On two occasions, after an overnight fast, five beagle dogs were dosed with 20 mgA ziprasidone in either (a) a capsule containing a spray-dried 9:1 HPMCAS-MF/Ziprasidone dispersion, or (b) a capsule containing a powder formulation of crystalline ziprasidone (30.2% ziprasidone hydrochloride, 58.6% hydrous lactose, 10% pregelatinized starch, 1.25% MgStearate). Following administration of the capsule, dogs were gavaged with 50 ml water. Water and food were withheld until 8 hr after dosing.

[0120] Pre-dosing, and at 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, and 8 hr post-dosing, blood samples were taken, and plasma was harvested. Ziprasidone concentration was assayed using an HPLC assay. The mobile phase consisted of 40/60 aqueous NaH2PO4 (0.005M)/acetonitrile, and the column was a CN - Chroma column, 5 u, CN+NP, 25 cm x 4.6 mm (ES Industries). The flow rate was 1.5 ml/min, and detection was at 315 nm.

[0121] For the capsule containing crystalline ziprasidone, the observed average AUC(0-inf) was 561.6 ngdhr/mL. For the capsule containing the Ziprasidone/HPMCAS dispersion, the average AUC was 1056 ngdhr/mL.

Claims

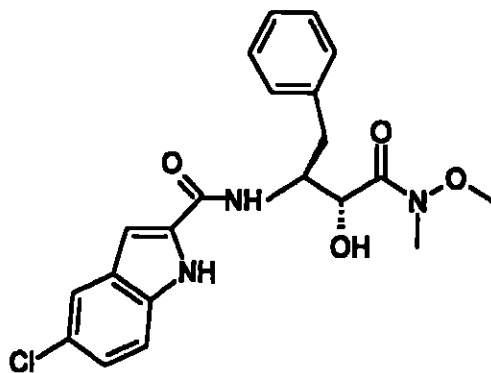
1. A composition comprising a spray dried solid dispersion, which dispersion comprises a sparingly water-soluble drug and HPMCAS, said dispersion providing a maximum concentration of said drug in a use environment that is higher by a factor of at least 1.5 relative to a control composition comprising an equivalent quantity of undispersed drug.
2. A composition as described in claim 1, wherein said drug has a dose to aqueous solubility ratio greater than 100.
3. A composition as defined in claim 1, wherein said drug is crystalline when undispersed.
4. A composition as defined in claim 1, wherein said drug is amorphous when undispersed.
5. A composition as defined in claim 1, wherein said use environment is the gastrointestinal tract.
6. A composition as defined in claim 1, wherein said use environment is MFD.
7. A composition of matter comprising a spray-dried solid dispersion, which dispersion comprises a sparingly soluble drug and HPMCAS, said dispersion exhibiting a maximum supersaturated concentration in MFD which is higher by a factor of at least 1.5 relative to the equilibrium concentration exhibited by a control composition comprising an equivalent quantity of undispersed drug.
8. A composition as described in claim 7, wherein said drug has a dose to aqueous solubility ratio greater than 100.

9. A composition as defined in claim 7, wherein said drug is crystalline when undispersed.
10. A composition as defined in claim 7, wherein said drug is amorphous when undispersed.
- 5 11. A composition comprising a spray dried solid dispersion, which dispersion comprises a sparingly water-soluble drug and HPMCAS, said dispersion effecting, *in vivo*, a maximal observed blood drug concentration (C_{max}) that is higher by a factor of at least 1.25 relative to a control composition comprising an equivalent quantity of undispersed drug.
- 10 12. A composition as defined in claim 11, wherein said drug is crystalline when undispersed.
13. A composition as defined in claim 11, wherein said drug is amorphous when undispersed.
14. A composition as described in claim 11, wherein said drug has a dose to aqueous solubility ratio greater than 100.
- 15 15. A composition comprising a spray dried solid dispersion, which dispersion comprises a sparingly water-soluble drug and HPMCAS, said dispersion effecting, *in vivo*, an AUC that is higher by a factor of at least 1.25 relative to a control composition comprising an equivalent quantity of undispersed drug.
- 20 16. A composition as defined in claim 15, wherein said drug is crystalline when undispersed.
17. A composition as defined in claim 15, wherein said drug is amorphous when undispersed.
- 25 18. A composition as described in claim 15, wherein said drug has a dose to aqueous solubility ratio greater than 100.
- 26 19. A process for making a spray dried solid dispersion comprising
- A. forming a solution comprising (I) HPMCAS, (II) a sparingly water-soluble drug, and (III) a solvent in which both (I) and (II) are soluble; and
- 30 B. spray drying said solution, thereby forming spray dried particles having an average diameter less than 100 μm .
20. A process as defined in claim 19, wherein the concentration of drug in said solvent is less than 20g/100g of solvent.
- 35 21. A process as defined in claim 19, wherein the spray drying is conducted under conditions whereby said droplets solidify in less than 20 seconds.
22. A composition as defined in claim 1, wherein the concentration of drug in MFD falls to no less than 25% of the maximum supersaturated concentration during the 15 minutes following the time at which the maximum supersaturated concentration is reached.
- 40 23. A composition as defined in claim 1, wherein said dispersion is in the form of particles less than 100 μm in diameter.
24. A composition as defined in claim 7, wherein said dispersion is in the form of particles less than 100 μm in diameter.
- 45 25. A composition as defined in claim 11, wherein said dispersion is in the form of particles less than 100 μm in diameter.
26. A composition as defined in claim 15, wherein said dispersion is in the form of particles less than 100 μm in diameter.
- 50 27. A composition as defined in claim 1, wherein the drug to HPMCAS weight ratio is from 1/0.2 to 1/100.
28. A composition as defined in claims 1, 7, 11, or 15, wherein said compound is a glycogen phosphorylase inhibitor.
- 55 29. A composition as defined in claims 1, 7, 11, or 15, wherein said compound is

6

10

14



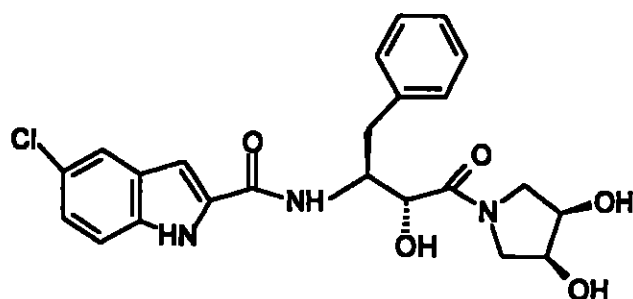
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

30. A composition as defined in claims 1, 7, 11, or 15, wherein said compound is

20

24

28



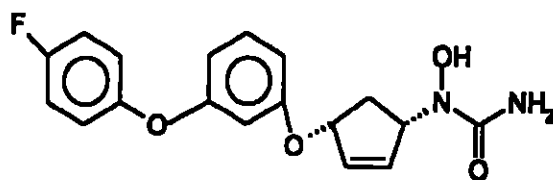
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

31. A composition as defined in claims 1, 7, 11, or 15, wherein said compound is a 5-lipoxygenase inhibitor.

32. A composition as defined in claims 1, 7, 11, or 15, wherein said compound is

40

44



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

33. A composition as defined in claims 1, 7, 11, or 15, wherein said compound is a CYP11B inhibitor.

34. A composition as defined in claims 1, 7, 11, or 15, wherein said compound is

56

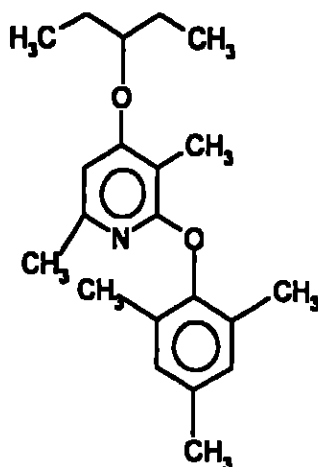
504
499

EP 0 901 786 A2

5

10

15



20

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

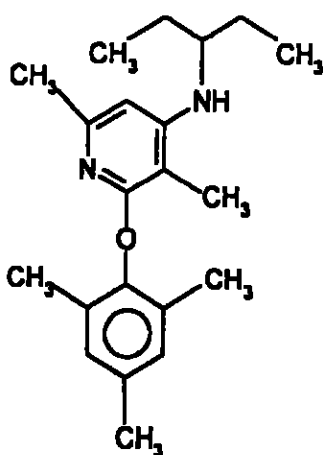
35. A composition as defined in claims 1, 7, 11, or 15, wherein said compound is

25

30

35

40



45

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

36. A composition as defined in claims 1, 7, 11, or 15, wherein said compound is an antipsychotic.

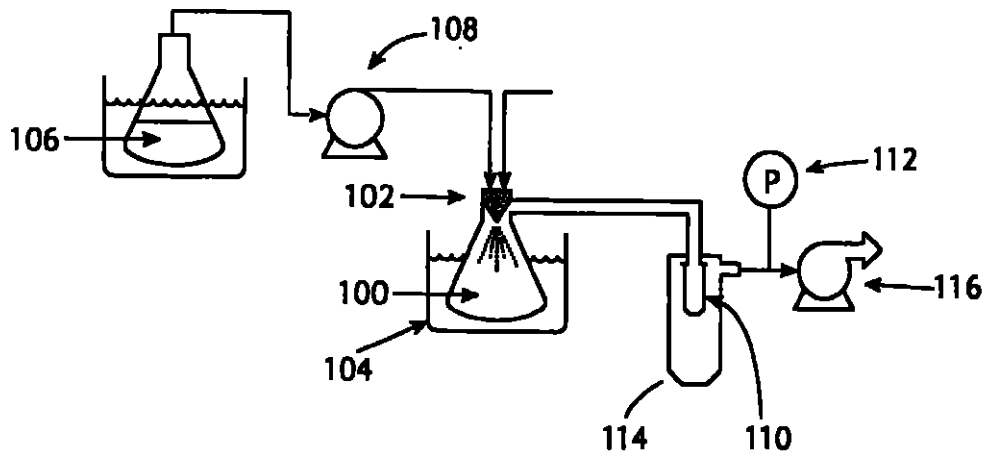
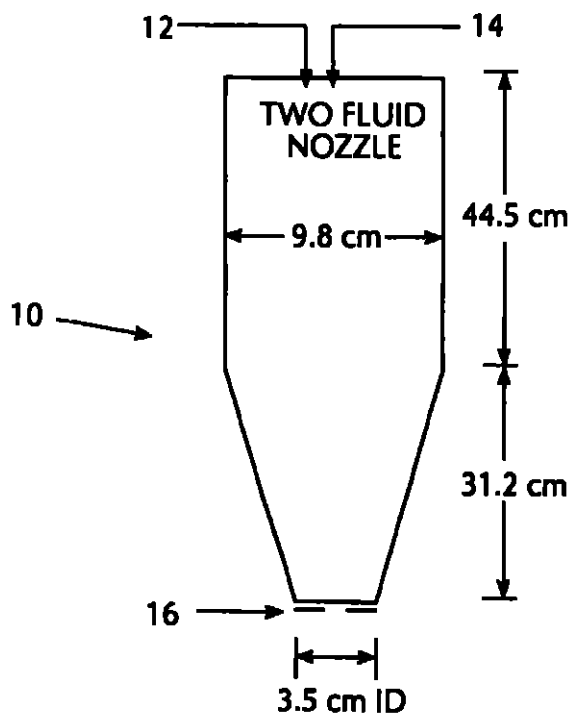
37. A composition as defined in claims 1, 7, 11, or 15, wherein said compound is ziprasidone.

50

38. A composition as defined in claims 1, 7, 11, or 15, wherein said compound is selected from glicefulvin, nifedipine, and phenytoin.

55

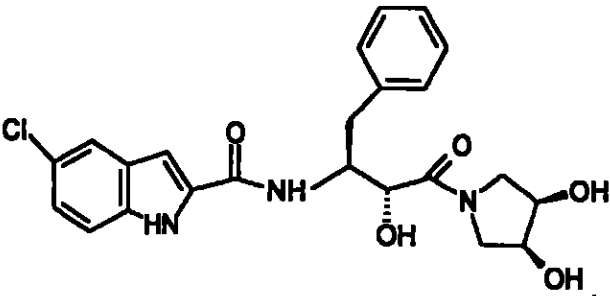
505
800



506
501

Example 32 and Comparative Example C17

[0113] A spray-dried dispersion of Compound 9, 1H-indole-2-carboxamide, 5-chloro-N-[3-(3,4-dihydroxy-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxy-3-oxo-1-(phenylmethyl)propyl]-, [R-[R', S'-(cis)]]-, exemplifying the invention was made as described in Example 1 (Mini Spray-dryer) except as noted in Table XV. The dispersion, along with crystalline Compound 9 (Comparative Example C17), were tested by the method described in Example 3 as noted in Table XV and the results are tabulated in Table XV. The observed concentration of Compound 9 was much higher for the dispersion relative to the crystalline compound.



Compound 9

Table XV

EXAMPLE NO.	Drug No.	Polymer Type	DpPoly Ratio	Sprayer	Analytical Method	Ther. MBSC (µg/ml)	MBSC (µg/ml)	C ₀ (µg/ml)	C _∞ (µg/ml)
32	9	HPMCAS	1:1	MN	centrifuge	515	515	475	515
C17	9	Nre	1:0	-	centrifuge	500	194	153	194

Example 33

[0114] This example demonstrates that spray-dried dispersions of Compound 1 and HPMCAS, when orally dosed to beagle dogs, give a higher systemic compound exposure (C_{max} and AUC) than observed after dosing an aqueous suspension of crystalline Compound 1. The following formulations were orally dosed:

Formulation A: Aqueous suspension of crystalline Compound 1 in 0.5% methylcellulose. Dosed 5mg/kg at 2 ml/kg.

Formulation B: Solution of Compound 1 at 10mg/ml in polyethyleneglycol-400 (PEG-400). Dosed 10mg/kg at 1ml/kg.

Formulation C:
Aqueous suspension of a 1:1 (w/w) Compound 1/HPMCAS spray-dried dispersion at 2.5mg/ml in 2% polysorbate-80. Dosed at 3.7 mg/kg at 2ml/kg.

Formulation D:
Capsule (size#2) containing 53.1 mgA Compound 1 as a 1:1 (w/w) Compound 1/HPMCAS spray-dried dispersion. The capsule fill composition is presented in Table XVI.

Formulation E:
Capsule (size #0) containing 200 mgA Compound 1 as a 2:1 (w/w) Compound 1/HPMCAS spray-dried dispersion.

D₂
507
502

(12) **EUROPEAN PATENT APPLICATION**

(43) Date of publication:
10.08.1998 Bulletin 1998/24

(51) Int Cl.®: **A61K 31/00, A61K 31/40,
A61K 31/445, A61K 31/425**

(21) Application number: **97309727.2**

(22) Date of filing: **03.12.1997**

(84) Designated Contracting States:
**AT BE CH DE DK EB FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE**
Designated Extension States:
AL LT LV MK RO SI

- **Martin, William Holt**
Essex, Connecticut, 08428 (US)
- **Tracey, Wayne Ross**
Niantic, Connecticut, 06357 (US)
- **Treadway, Judith Lee**
Gales Ferry, Connecticut, 06335 (US)

(30) Priority: **05.12.1996 US 31584 P**

(71) Applicant: **PFIZER INC.**
New York, N.Y. 10017 (US)

(74) Representative: **Wood, David John et al**
PFIZER LIMITED,
European Patents Department,
Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB)

(72) Inventors:
• **Hoover, Dennis J.**
Stamington, Connecticut, 06378 (US)

(54) **Use of glycogen phosphorylase inhibitor for reducing non-cardiac tissue damage resulting from ischemia**

(57) **The use of a glycogen phosphorylase inhibitor for the manufacture of a medicament for reducing non-**

cardiac tissue damage resulting from ischemia or hypoxia.

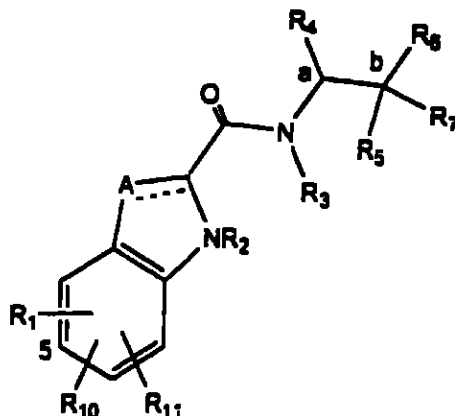
EP 0 846 464 A2

a compound(s) according to the invention in an amount effective to treat the signs of the subject being treated, i.e., protection from non-cardiac ischemic damage.

It should be understood that the invention is not limited to the particular embodiments described herein, but that various changes and modifications may be made without departing from the spirit and scope of this novel concept as defined by the following claims.

Claims

1. The use of a glycogen phosphorylase inhibitor for the manufacture of a medicament for reducing non-cardiac tissue damage resulting from ischemia or hypoxia.
2. The use of claim 1 wherein the tissue is brain, liver, kidney, lung, gut, skeletal muscle, spleen, pancreas, nerve, spinal cord, retina tissue, the vasculature, or intestinal tissue.
3. The use of claim 1 or 2 wherein said glycogen phosphorylase inhibitor is a compound of the Formula I



Formula I

and the pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof wherein

the dotted line (---) is an optional bond;

A is -C(H)=, -C((C₁-C₄)alkyl)= or -C(halo)= when the dotted line (---) is a bond, or A is methylene or -CH((C₁-C₄)alkyl)- when the dotted line (---) is not a bond;

R₁, R₁₀ or R₁₁ are each independently H, halo, 4-, 6- or 7-nitro, cyano, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, fluoromethyl, difluoromethyl or trifluoromethyl;

R₂ is H;

R₃ is H or (C₁-C₆)alkyl;

R₄ is H, methyl, ethyl, n-propyl, hydroxy(C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)alkoxy(C₁-C₃)alkyl, phenyl(C₁-C₄)alkyl, phenyl-hydroxy(C₁-C₄)alkyl, phenyl(C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkyl, thien-2- or -3-yl(C₁-C₄)alkyl or fur-2- or -3-yl(C₁-C₄)alkyl wherein said R₄ rings are mono-, di- or tri-substituted independently on carbon with H, halo, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, trifluoromethyl, hydroxy, amino or cyano; or

R₅ is pyrid-2-, -3- or -4-yl(C₁-C₄)alkyl, thiazol-2-, -4- or -5-yl(C₁-C₄)alkyl, imidazol-1-, -2-, -4- or -5-yl(C₁-C₄)alkyl, pyrrol-2- or -3-yl(C₁-C₄)alkyl, oxazol-2-, -4- or -5-yl(C₁-C₄)alkyl, pyrazol-3-, -4- or -5-yl(C₁-C₄)alkyl, isoxazol-3-, -4- or -5-yl(C₁-C₄)alkyl, isothiazol-3-, -4- or -5-yl(C₁-C₄)alkyl, pyridazin-3- or -4-yl(C₁-C₄)alkyl, pyrimidin-2-, -4-, -5- or -6-yl(C₁-C₄)alkyl, pyrazin-2- or -3-yl(C₁-C₄)alkyl or 1,3,5-triazin-2-yl(C₁-C₄)alkyl, wherein said preceding R₅ heterocycles are optionally mono- or di-substituted independently with halo, trifluoromethyl, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, amino or hydroxy and said mono- or di-substituents are bonded to carbon;

R₆ is H, hydroxy, fluoro, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkanoyl, amino(C₁-C₄)alkoxy, mono-N- or di-N, N-(C₁-C₄)alkylamino(C₁-C₄)alkoxy, carboxy(C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy-carbonyl(C₁-C₄)alkoxy, benzylalkoxy-carbonyl(C₁-C₄)alkoxy, or carbonylalkoxy wherein said carbonylalkoxy is carbon-carbon linked with phenyl, thiazolyl,

imidazolyl, 1H-indolyl, furyl, pyrrolyl, oxazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl or 1,3,5-triazinyl and wherein said preceding R_5 rings are optionally mono-substituted with halo, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, hydroxy, amino or trifluoromethyl and said mono-substituents are bonded to carbon; R_7 is H, fluoro or (C_1-C_6) alkyl; or

R_5 and R_7 can be taken together to be $\alpha\alpha$;

R_8 is carboxy, (C_1-C_6) alkoxycarbonyl, $C(O)NR_9R_{10}$ or $C(O)R_{12}$, wherein

R_9 is H, (C_1-C_6) alkyl, hydroxy or (C_1-C_6) alkoxy; and

R_{10} is H, (C_1-C_6) alkyl, hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy, methylene-perfluorinated (C_1-C_6) alkyl, phenyl, pyridyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrazolidinyl, pyrazolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyranyl, piperidinyl, morpholinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl or 1,3,5-triazinyl wherein said preceding R_9 rings are carbon-nitrogen linked; or

R_8 is mono-, di- or tri-substituted (C_1-C_6) alkyl, wherein said substituents are independently H, hydroxy, amino, mono-N- or di-N, N- (C_1-C_6) alkylamino; or

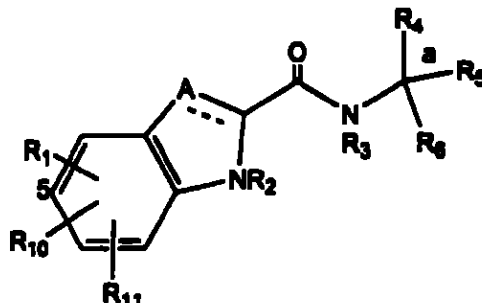
R_8 is mono- or di-substituted (C_1-C_6) alkyl, wherein said substituents are independently phenyl, pyridyl, furyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrazolidinyl, pyrazolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyranyl, pyridinyl, piperidinyl, morpholinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl or 1,3,5-triazinyl wherein the nonaromatic nitrogen-containing R_9 rings are optionally mono-substituted on nitrogen with (C_1-C_6) alkyl, benzyl, benzoyl or (C_1-C_6) alkoxycarbonyl and wherein the R_9 rings are optionally mono-substituted on carbon with halo, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, hydroxy, amino, or mono-N- and di-N, N- (C_1-C_6) alkylamino provided that no quaternized nitrogen is included and there are no nitrogen-oxygen, nitrogen-nitrogen or nitrogen-halo bonds;

R_{12} is piperazin-1-yl, 4- (C_1-C_4) alkylpiperazin-1-yl, 4-formylpiperazin-1-yl, morpholino, thiomorpholino, 1- α -thiomorpholino, 1,1-dioxo-thiomorpholino, thiazolidin-3-yl, 1- α -thiazolidin-3-yl, 1,1-dioxo-thiazolidin-3-yl, 2- (C_1-C_6) alkoxycarbonylpyrrolidin-1-yl, oxazolidin-3-yl or 2(R)-hydroxymethylpyrrolidin-1-yl; or

R_{12} is 3- and/or 4-mono- or di-substituted oxazolidin-2-yl, 2-, 4-, and/or 5- mono- or di-substituted oxazolidin-3-yl, 2-, 4-, and/or 5- mono- or di-substituted thiazolidin-3-yl, 2-, 4-, and/or 5- mono- or di-substituted 1- α -thiazolidin-3-yl, 2-, 4-, and/or 5- mono- or di-substituted 1,1-dioxothiazolidin-3-yl, 3- and/or 4-, mono- or di-substituted pyrrolidin-1-yl, 3-, 4- and/or 5-, mono-, di- or tri-substituted piperidin-1-yl, 3-, 4-, and/or 5- mono-, di-, or tri-substituted piperazin-1-yl, 3-substituted azetidin-1-yl, 4- and/or 5-, mono- or di-substituted 1,2-oxazin-2-yl, 3- and/or 4-mono- or di-substituted pyrazolidin-1-yl, 4- and/or 5-, mono- or di-substituted isoxazolidin-2-yl, 4- and/or 5-, mono- and/or di-substituted isothiazolidin-2-yl wherein said R_{12} substituents are independently H, halo, (C_1-C_6) alkyl, hydroxy, amino, mono-N- or di-N, N- (C_1-C_6) alkylamino, formyl, oxo, hydroxylimino, (C_1-C_6) alkoxy, carboxy, carbamoyl, mono-N- or di-N, N- (C_1-C_6) alkylcarbamoyl, (C_1-C_4) alkoxylimino, (C_1-C_4) alkoxymethoxy, (C_1-C_6) alkoxycarbonyl, carboxy (C_1-C_6) alkyl or hydroxy (C_1-C_6) alkyl;

with the proviso that if R_4 is H, methyl, ethyl or n-propyl R_5 is OH;

with the proviso that if R_5 and R_7 are H, then R_4 is not H, methyl, ethyl, n-propyl, hydroxy (C_1-C_6) alkyl or (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl and R_8 is $C(O)NR_9R_{10}$, $C(O)R_{12}$ or (C_1-C_4) alkoxycarbonyl; or a compound of the Formula IA



Formula IA

and the pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof wherein the dotted line (—) is an optional bond;

A is $-C(H)-$, $-C((C_1-C_4)alkyl)-$, $-C(halo)-$ or $-N=$, when the dotted line (—) is a bond, or A is methylene or $-CH((C_1-C_4)alkyl)-$, when the dotted line (—) is not a bond;

R₁, R₁₀ or R₁₁ are each independently H, halo, cyano, 4-, 6-, or 7-nitro, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, fluoromethyl, difluoromethyl or trifluoromethyl;

R₂ is H;

R₃ is H or (C₁-C₆)alkyl;

R₄ is H, methyl, ethyl, n-propyl, hydroxy(C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)alkoxy(C₁-C₃)alkyl, phenyl(C₁-C₄)alkyl, phenylhydroxy(C₁-C₄)alkyl, (phenyl)((C₁-C₄)alkoxy)(C₁-C₄)alkyl, thien-2- or -3-yl(C₁-C₄)alkyl or fur-2- or -3-yl(C₁-C₄)alkyl wherein said R₄ rings are mono-, di- or tri-substituted independently on carbon with H, halo, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, trifluoromethyl, hydroxy, amino, cyano or 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl; or

R₄ is pyrid-2-, -3- or -4-yl(C₁-C₄)alkyl, thiazol-2-, -4- or -5-yl(C₁-C₄)alkyl, imidazol-2-, -4- or -5-yl(C₁-C₄)alkyl, pyrrol-2- or -3-yl(C₁-C₄)alkyl, oxazol-2-, -4- or -5-yl(C₁-C₄)alkyl, pyrazol-3-, -4- or -5-yl(C₁-C₄)alkyl, isoxazol-3-, -4- or -5-yl(C₁-C₄)alkyl, isothiazol-3-, -4- or -5-yl(C₁-C₄)alkyl, pyridazin-3- or -4-yl(C₁-C₄)alkyl, pyrimidin-2-, -4-, -5- or 6-yl(C₁-C₄)alkyl, pyrazin-2- or -3-yl(C₁-C₄)alkyl, 1,3,5-triazin-2-yl(C₁-C₄)alkyl or indol-2-(C₁-C₄)alkyl, wherein said preceding R₄ heterocycles are optionally mono- or di-substituted independently with halo, trifluoromethyl, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, amino, hydroxy or cyano and said substituents are bonded to carbon; or

R₄ is R₁₅-carbonyloxymethyl, wherein said R₁₅ is phenyl, thiazolyl, imidazolyl, 1H-indolyl, furyl, pyrrolyl, oxazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl or 1,3,5-triazinyl and wherein said preceding R₁₅ rings are optionally mono- or di-substituted independently with halo, amino, hydroxy, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy or trifluoromethyl and said mono- or di-substituents are bonded to carbon;

R₅ is H;

R₆ is carboxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, benzoyloxycarbonyl, C(O)NR₉R₉ or C(O)R₁₂ wherein

R₇ is H, (C₁-C₆)alkyl, cyclo(C₃-C₆)alkyl, cyclo(C₃-C₆)alkyl(C₁-C₆)alkyl, hydroxy or (C₁-C₆)alkoxy; and

R₈ is H, cyclo(C₃-C₆)alkyl, cyclo(C₃-C₆)alkyl(C₁-C₆)alkyl, cyclo(C₄-C₇)alkanyl, cyclo(C₃-C₇)alkyl(C₁-C₆)alkoxy, cyclo(C₃-C₇)alkyl, hydroxy, methylene-perfluorinated(C₁-C₆)alkyl, phenyl, or a heterocycle wherein said heterocycle is pyridyl, furyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyranyl, pyridinyl, piperidinyl, morpholinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, 1,3,5-triazinyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, thiochromanyl or tetrahydrobenzothiazolyl wherein said heterocycle rings are carbon-nitrogen linked; or

R₉ is (C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)alkoxy wherein said (C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)alkoxy is optionally monosubstituted with cyclo(C₄-C₇)alkan-1-yl, phenyl, thienyl, pyridyl, furyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyranyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, 1-oxathiomorpholinyl, 1,1-dioxathiomorpholinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, 1,3,5-triazinyl or indolyl and wherein said (C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)alkoxy are optionally additionally independently mono- or di-substituted with halo, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, cyano, carboxy, or (C₁-C₄)alkoxycarbonyl; and

wherein the R₉ rings are optionally mono- or di-substituted independently on carbon with halo, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, hydroxy, hydroxy(C₁-C₄)alkyl, amino(C₁-C₄)alkyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylamino(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkyl, amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylamino, cyano, carboxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, carbamoyl, formyl or trifluoromethyl and said R₉ rings may optionally be additionally mono- or di-substituted independently with (C₁-C₆)alkyl or halo;

with the proviso that no quaternized nitrogen on any R₉ heterocycle is included;

R₁₂ is morpholino, thiomorpholino, 1-oxathiomorpholino, 1,1-dioxathiomorpholino, thiazolidin-3-yl, 1-oxathiazolidin-3-yl, 1,1-dioxathiazolidin-3-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, piperazin-1-yl, piperazin-4-yl, azetidin-1-yl, 1,2-oxazin-2-yl, pyrazolidin-1-yl, isoxazolidin-2-yl, isothiazolidin-2-yl, 1,2-oxazetidin-2-yl, oxazolidin-3-yl, 3,4-dihydroisoquinolin-2-yl, 1,3-dihydroisocindol-2-yl, 3,4-dihydro-2H-quinol-1-yl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]thiazine-4-yl, 3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl, 3,4-dihydro-benzo[e][1,2]oxazin-1-yl, 1,4-dihydro-benzo[d][1,2]oxazin-3-yl, 3,4-dihydro-benzo[e][1,2]oxazin-2-yl, 3H-benzo[d]isoxazol-2-yl, 3H-benzo[c]isoxazol-1-yl or azepan-1-yl;

wherein said R₁₂ rings are optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, hydroxy, amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, formyl, carboxy, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylcarbamoyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, benzoyloxycarbonyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₄)alkoxycarbonylamino, carboxy(C₁-C₆)alkyl, carbamoyl(C₁-C₆)alkyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylcarbamoyl(C₁-C₆)alkyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₄)alkyl, amino(C₁-C₄)alkyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylamino(C₁-C₄)alkyl, oxo, hydroxylmino or (C₁-C₆)alkoxylmino and wherein no more than two substituents are selected from oxo, hydroxylmino or (C₁-C₆)alkoxylmino and oxo, hydroxylmino or (C₁-C₆)alkoxylmino are on nonaromatic carbon; and

wherein said R₁₂ rings are optionally additionally mono- or di-substituted independently with (C₁-C₆)alkyl or

halo;

with the proviso that when R_9 is (C_1-C_6) alkoxycarbonyl or benzyloxycarbonyl then R_1 is 5-halo, 5- (C_1-C_4) alkyl or 5-cyano and R_4 is (phenyl)(hydroxy)(C_1-C_4 alkyl), (phenyl)((C_1-C_4) alkoxy)(C_1-C_4 alkyl), hydroxymethyl or Ar (C_1-C_6 alkyl, wherein Ar is thien-2- or -3-yl, fur-2- or -3-yl or phenyl wherein said Ar is optionally mono- or di-substituted independently with halo; with the proviso that when R_4 is benzyl and R_5 is methyl, R_{12} is not 4-hydroxy-piperidin-1-yl or when R_4 is benzyl and R_5 is methyl R_6 is not $C(O)N(CH_3)_2$;

with the proviso that when R_1 and R_{10} and R_{11} are H, R_4 is not imidazol-4-ylmethyl, 2-phenylethyl or 2-hydroxy-2-phenylethyl;

with the proviso that when R_9 is H and R_8 is (C_1-C_6) alkyl, R_9 is not substituted with carboxy or (C_1-C_4) alkoxycarbonyl on the carbon which is attached to the nitrogen atom N of NHR_9 ; and

with the proviso that when R_8 is carboxy and R_1 , R_{10} , R_{11} and R_6 are all H, then R_4 is not benzyl, H, (phenyl) (hydroxy)methyl, methyl, ethyl or n-propyl.

4. The use of claim 3 wherein said glycogen phosphorylase inhibitor is 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-((R)-hydroxy-dimethylcarbamoyl-methyl)-2-phenyl-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-((R)-hydroxy-(methoxy-methyl-carbamoyl)-methyl)-2-phenyl-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-3-((3-hydroxy azetidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxopropyl)-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-((R)-hydroxy-(methyl-(2-hydroxyethyl)-carbamoyl)-methyl)-2-phenyl-ethyl]amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3S)-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-3-oxopropyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3S,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-3-oxopropyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-3-(cis-3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxopropyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [1-benzyl-2-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(cis-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-4-fluorobenzyl-2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid (2-oxo-2-thiazolidin-3-yl-ethyl)-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(3-hydroxyimino-azetidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide; or

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-((3S,4S)-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]amide.

5. The use of a glycogen phosphorylase inhibitor for the manufacture of a medicament for reducing non-cardiac tissue damage resulting from tissue hypoxia independent of ischemia.

512-507

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020/
Bogotá, D.C.,

**Doctor
Carlos Reinaldo Olarte
Apoderado
PFIZER PRODUCTS INC.**

Oficina N° 6853

REFERENCIA	Radicación	01 21774
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	010

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 01 21774, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

1. DOCUMENTOS ESTUDIADOS:

- El resumen y el capítulo descriptivo de la solicitud en los folios 477 y 305 a 414 respectivamente.
- Los ejemplos que ilustran la invención en los folios 415 a 455.
- Las cláusulas 1 a 73 relacionadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud que se encuentran en los folios 457 a 476.
- La copia de la solicitud original mediante la cual se reivindica prioridad de Estados Unidos US60/190,125 de 16/03/2000 en los folios 16 a 131, junto con su traducción correspondiente en los folios 133 a 303.
- El primer examen de forma realizado a la solicitud de oficio No. 1345, que se encuentra en el folio 479.
- La respuesta al primer examen de forma, allegada mediante memorial de fecha 12/06/2001 que se encuentra en los folios 480 a 493.
- La solicitud de examen de patentabilidad junto con el pago de la tasa correspondiente y el escrito mediante el cual se informa la sustitución de poder, allegada en el memorial de fecha 23/07/2003, que se encuentra en los folios 496 a 498.

2. OBJETO DE LA INVENCION:

La solicitud hace referencia a un **"Inhibidor de la glucógeno fosforilasa"**

- **Reivindicaciones 1 a 13:**

Se reivindica una composición farmacéutica que comprende una dispersión de sólido amorfo del fármaco [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico en un polímero que aumenta la concentración.

En la cláusula 2 se reclama la composición a la cual se le adiciona un polímero que aumenta la concentración y en particular se reivindica la composición que se forma fuera del medio de uso y en la que dicho polímero es un polímero ionizable tal es el caso de los polímeros celulósicos ionizables, polímeros celulósicos no ionizables y polímeros y copolímeros de vinilo que tienen sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por hidroxilo, alquilaciloxi y amido cíclico.

El polímero se selecciona entre el grupo compuesto por acetato de hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil celulosa, metil celulosa, hidroxietil metil celulosa, acetato de hidroxietil celulosa e hidroxietil etil celulosa, entre otros...

- **Reivindicaciones 14 y 15:**

Se reivindica la composición en forma de gránulos definida en las cláusulas precedentes y en la que el tamaño medio de dichos gránulos es de 50 a 1000µm de diámetro.

- **Reivindicación 16:**

Se reivindica una composición en la que los gránulos se obtienen por un procedimiento seleccionado entre: compactación con rodillos, granulación de bajo cizallamiento, granulación de alto cizallamiento, granulación de lecho fluido, coagulación en estado fundido y esferonización por extrusión.

- **Reivindicaciones 17 y 18:**

Se reivindica una composición de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1 a 3 en una forma de dosificación que se selecciona entre: comprimido, caplet, cápsula, perla, suspensión, multiparticulado, polvo y combinaciones de los mismos.

En particular dicha forma de dosificación contiene una dispersión de sólidos amorfos en un polímero que aumenta la concentración seleccionado entre acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa y acetato ftalato de celulosa, un disgregante, un lubricante y un aglutinante o carga de comprimidos.

- **Reivindicaciones 19 y 21:**

Se reivindica una composición en la que la dispersión de sólidos amorfos contiene aproximadamente un 10 a 60% en peso de [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico, dicho disgregante se selecciona entre el grupo compuesto por crospovidona y croscarmelosa sódica, dicho lubricante es estearato de magnesio y el aglutinante de comprimidos se selecciona del grupo compuesto por celulosa microcristalina y fosfato cálcico dibásico.

Se reivindica en particular la forma de dosificación del comprimido que comprende los siguientes componentes:

- a) de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 75% en peso de dispersión de sólidos amorfos.
- b) de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 40% en peso de fosfato cálcico dibásico.
- c) de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 40% en peso de celulosa microcristalina,
- d) de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 25% en peso de crospovidona,

- e) de aproximadamente un 0,2 a aproximadamente un 2% en peso de estearato de magnesio.

Adicionalmente se reivindica la composición en la que dicha forma de dosificación de comprimido comprende los siguientes componentes en los siguientes porcentajes de peso aproximados:

- a) de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 70% en peso de dispersión de sólidos amorfos,
- b) de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 10% en peso de croscarmelosa sódica,
- c) de aproximadamente un 0,2 a aproximadamente un 2% en peso de estearato de magnesio, y
- d) el resto de celulosa microcristalina.

• **Reivindicaciones 22 a 28:**

Se reivindica una composición en la que dicha forma de dosificación es un polvo oral para reconstitución, o está diseñada para la liberación inmediata o controlada de dicho fármaco. De igual forma se reclaman las composiciones diseñadas con recubrimiento sensible al pH o un recubrimiento polimérico sustancialmente permeable al agua y que tiene al menos un orificio de liberación en dicho recubrimiento o una membrana asimétrica.

En particular se reclama la composición en la que dicho recubrimiento se forma a partir de un polímero seleccionado entre el grupo compuesto por poli (ácidos y ésteres acrílicos), poli(ácidos y ésteres metacrílicos), copolímeros de poli(ácidos y ésteres acrílicos) y poli(ácidos y ésteres metacrílicos), ésteres de celulosa, éteres de celulosa y éster/éteres de celulosa.

• **Reivindicaciones 29 a 31:**

Se reivindica la composición en la que el orificio de liberación en dicho recubrimiento se forma por perforación con láser. O en la que al menos un orificio de liberación en dicho recubrimiento se forma por perforación con láser. O en la que al menos un orificio de liberación en dicho recubrimiento se forma en un medio de uso. O en la que dicho recubrimiento de dicha forma de dosificación se rompe para formar dicho orificio de liberación.

• **Reivindicaciones 32 y 33:**

Se reivindica la composición de la cláusula precedente en la que dicha forma de dosificación incluye al menos un agente osmótico que se selecciona del grupo compuesto por un soluto osmóticamente eficaz y un polímero hidrófilo hinchable en agua.

• **Reivindicaciones 34 a 37:**

Se reivindica una composición en la que dicha forma de dosificación comprende un núcleo de fármaco A y un agente osmótico y dicho núcleo está rodeado por un recubrimiento polimérico sustancialmente permeable al agua que tiene al menos un orificio de liberación.

Dicho agente osmótico se selecciona entre el grupo compuesto por un soluto osmóticamente eficaz y un polímero hidrófilo hinchable en agua. Y se encuentra en una primera capa y dicha dispersión de sólidos está en una segunda capa.

El agente osmótico y dicho polímero que aumenta la concentración corresponde al mismo compuesto.

- **Reivindicaciones 38 a 42:**

Se reivindica una composición que incluye una matriz polimérica erosionable que tiene dicho fármaco incorporado. Dicha matriz polimérica erosionable se recubre con un polímero sensible al pH o uno no sensible al pH para modular el retraso de la liberación o la velocidad de liberación de dicho fármaco y se forma a partir de un polímero seleccionado entre el grupo compuesto por polioxámeros, celulósicos solubles en agua, celulósicos erosionables en agua, derivados del ácido acrílico y polímeros de los mismos, polisacáridos que existen de forma natural y proteínas que existen de forma natural.

La matriz polimérica erosionable se forma a partir de hidroxipropilmetilcelulosa.

- **Reivindicaciones 43 a 45:**

La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en una forma de dosificación multiparticulada en la que dicho fármaco se incorpora en una matriz sólida que comprende excipientes farmacéuticos que tienen un punto de fusión de aproximadamente 40°C a aproximadamente 250°C.

Se reclama la composición de la reivindicación 44 en la que dicho fármaco se incorpora en una matriz sólida seleccionada entre el grupo compuesto por aceites vegetales hidrogenados y parcialmente hidrogenados, mono, di y triglicéridos de ácidos grasos, mono y di-ésteres de grasas y ácidos grasos de propilenglicol entre otros...

- **Reivindicaciones 46 a 52:**

Se reivindica un procedimiento para fabricar una composición que comprende una dispersión de sólidos amorfos del fármaco [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico en un polímero que aumenta la concentración soluble en agua, seleccionándose dicho procedimiento entre el grupo compuesto por procesamiento con disolventes, procesamiento mecánico, procesamiento térmico y combinaciones de los mismos.

En particular se reclama el procesamiento con disolventes seleccionado entre el grupo compuesto por secado por pulverización, recubrimiento por pulverización, recubrimiento en recipiente, secado al vacío, secado en lecho fluido, evaporación, precipitación y combinaciones de los mismos. Dicho procesamiento puede llevarse a cabo en disolventes puros o en una mezcla de los mismos.

El procedimiento se basa en un procesamiento mecánico con mollenda en molino de bolas o mediante extrusión de doble husillo y trituración. O se lleva a cabo mediante procesamiento térmico por coagulación en estado fundido o procesamiento de flujo rápido.

- **Reivindicaciones 53 a 58:**

Se reivindica el procedimiento de la cláusula 46 que comprende las etapas de:

- a) Proporcionar una solución de secado por pulverización que comprende de un 0,1 a un 10% en peso de dicho fármaco, de un 0,1 a un 10% en peso de dicho polímero que aumenta la concentración y un disolvente.

516 SI

El disolvente de esta etapa se selecciona entre el grupo compuesto por acetona, metanol y mezclas de acetona, metanol y agua.

- b) Proporcionar un gas de atomización,
- c) Dirigir dicha solución de secado por pulverización y dicho gas de atomización a una boquilla de atomización para producir gotitas de dicha solución de secado por pulverización, variando el tamaño de dichas gotitas de 1 a 500µm.
- d) Proporcionar un gas de secado,
- e) Proporcionar una cámara de secado; y
- f) Dirigir dichas gotitas y dicho gas de secado a dicha cámara de secado para provocar la evaporación de dicho disolvente de dichas gotitas y la solidificación de dichas gotitas en menos de 20 segundos para formar una dispersión de secado por pulverización, comprendiendo dicha dispersión de secado por pulverización partículas sólidas de menos de aproximadamente 200µm de diámetro.

Se reivindica un procedimiento que incorpora además la etapa:

- g) la evaporación adicional del disolvente de dichas partículas de la etapa (f).

Esta etapa se lleva a cabo en una cámara de evaporación seleccionada del grupo: secador al vacío, secador de bandeja, secador de lecho fluido, secador de microondas, secador de tambor giratorio.

- h) Granular dichas partículas sólidas de la etapa (g).

Esta etapa se lleva a cabo por compactación con rodillos, granulación de bajo cizallamiento, granulación de alto cizallamiento, granulación en lecho fluido, coagulación en estado fundido y esferonización por extrusión.

- **Reivindicaciones 59 y 60:**

Además se reivindica el producto obtenido por el procedimiento anteriormente descrito que comprende gránulos de 50 a 1000µm de diámetro.

- **Reivindicaciones 61 a 73:**

Se reivindica un procedimiento para suprimir la producción de glucosa hepática en un ser humano en necesidad de tal terapia que comprende administrar una cantidad terapéutica de una composición farmacéutica que comprende una dispersión de sólidos amorfos del fármaco [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico en un polímero que aumenta la concentración.

En particular se reivindica un procedimiento para suprimir la producción de glucosa hepática en un ser humano que comprende administrar una cantidad terapéutica de una composición farmacéutica que comprende a) una dispersión de sólidos amorfos del activo o una forma amorfa del activo antes mencionado en un polímero que aumenta la concentración y b) más polímero que aumenta la concentración.

Además se reivindica un procedimiento para suprimir la producción de glucosa hepática en un ser humano en necesidad de tal terapia, que comprende administrar de una forma sustancialmente simultánea cantidades terapéuticas del componente a) y del componente b), comprendiendo el componente a) una dispersión de sólidos amorfos del fármaco [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico en un polímero que aumenta

517-512

la concentración y comprendiendo el componente b) más polímero que aumenta la concentración.

Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: A 61 K ³¹/4439 de la Clasificación Internacional de Patentes.

3. CLARIDAD DE LA SOLICITUD:

El artículo 30 de la Decisión 486 contempla que *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*.

- Esta Dependencia, dado cumplimiento al artículo 30 sobre suficiencia y claridad de la solicitud se permite señalar lo siguiente:

La cláusula (1) determina que las características esenciales de la invención corresponde a: la dispersión de un sólido amorfo del fármaco [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico en un polímero que aumenta la concentración.

No obstante a lo largo de las cláusulas 20 a 30 se encuentra que el objeto central de la invención se caracteriza por la adición de diversos excipientes farmacéuticos los cuales hacen que el objeto inicialmente reclamado varíe en la medida que se adicionan otras sustancias que son capaces de modificar las características esenciales de la formulación. Es así como a partir de la cláusula 18 se determina que la composición no sólo contiene el principio activo en conjunción con un polímero sino que además contiene un agente disgregante (crospovidona y croscarmelosa sódica), un agente lubricante (celulosa microcristalina y fosfato cálcico dibásico) y un aglutinante, ratificándose este hecho en las cláusulas (20) y (21).

Ahora bien, se reclama protección tanto para fórmulas convencionales que contengan la composición farmacéutica descrita, en formas farmacéuticas de dosificación como polvos para reconstituir y sistemas de liberación inmediata, como para ciertas clases de sistema modificado en los cuales se requiere un recubrimiento polimérico determinado. Y es así como se definen atributos esenciales adicionales de la fórmula descrita en la cláusula (1) con las características esenciales correspondientes al recubrimiento a partir de la cláusula (28).

Adicional a ello en la cláusula 33 se incluye un compuesto con actividad osmótica a la fórmula de liberación modificada junto con un polímero hidrófilo hinchable en agua, llegando a reivindicarse en la cláusula 34 una forma de dosificación que comprenda el núcleo de fármaco A, un agente osmótico y el recubrimiento polimérico permeable al agua que tenga además un orificio de liberación.

En la cláusula 41 se afirma que adicional a la fórmula reclamada se puede incluir en el sistema de recubrimiento un polímero sensible al pH o uno no sensible al pH para modular el retraso de la liberación o la velocidad de liberación de dicho fármaco.

De esta forma se hace evidente que la característica esencial de las formulaciones reclamadas no consiste única y exclusivamente en la combinación del principio activo [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico con un polímero que aumente su concentración, ya que a medida que se efectúa una lectura concienzuda de la materia reivindicada a lo largo de los folios 457 a 476 se hace evidente que las características esenciales de una formulación de comprimidos convencionales no guarda relación directa y

estrecha con aquellas características que definen una formulación con recubrimiento y liberación modulada.

- En cuanto a la definición de las características del granulado en términos del procedimiento utilizado para su obtención, definición que se efectúa en la cláusula 16, esta Dependencia se permite señalar que tan sólo por el hecho de listar los diferentes métodos de granulación: *compactación con rodillos, granulación de bajo cizallamiento, granulación de alto cizallamiento, granulación de lecho fluidizado, coagulación en estado fundido y esferonización por extrusión* no se están atribuyendo características específicas al gránulo en términos de su tamaño o densidad.

Cualquier persona versada en la materia sabe que cada uno de estos métodos genera resultados heterogéneos porque si bien es cierto todos sirven para la obtención de materiales granulares, cada uno utiliza técnicas y fuerzas mecánicas diferentes para la obtención de un material granular con características particulares. En este sentido sólo en la medida que se defina dentro de una cláusula de procedimiento la secuencia de etapas y las condiciones físicas junto con los parámetros que se tuvieron en cuenta para obtener dicho resultado será admisible la reivindicación de un proceso en términos del producto a obtener, obviamente si el producto –granulado– cumple con los requisitos de patentabilidad y el producto no pudo definirse en términos de sus elementos y proporciones.

- En cuanto a las cláusulas de procedimiento de fabricación –reivindicaciones 46 a 60– esta Dependencia se permite señalar que no basta con definirlo en términos generales en torno a las diversas transformaciones físicas, químicas y mecánicas a las que se somete un material durante el proceso de elaboración de un comprimido, como se interpreta de la lectura de la cláusula 46, como es el caso de la adición de solventes, combinación o procesamiento térmico.

Se requiere que el interesado defina las características esenciales del proceso y no sólo en términos de las transformaciones comunes que sufre cualquier material cuando se somete a un proceso de elaboración sino en los términos específicos del proceso. Este hecho se convierte en una constante a lo largo de las cláusulas 47, 48, 51 y 52 que realmente no definen el proceso y es sólo hasta las cláusulas 53 a 60 que se encuentra la definición real de las etapas de transformación y su secuencia lógica, junto con las condiciones que realmente determinan las características del producto granulado.

En consecuencia se recomienda al interesado efectuar las modificaciones correspondientes con el ánimo de subsanar los defectos formales que en el término legal ha señalado esta Superintendencia.

4. EXCEPCIONES A LA PATENTABILIDAD:

El artículo 20 en su literal (d) contempla: *"No serán patentables 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"*

Las cláusulas 61 a 73 hacen referencia a un procedimiento terapéutico basado en la actividad del compuesto: [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico, en este sentido se recomienda al interesado eliminar del alcance de su invención las cláusulas en comento con el ánimo de dar continuidad al examen de patentabilidad sobre la

materia que la norma Andina ha determinado susceptible de protección a través del derecho de exclusividad.

5. UNIDAD DE INVENCIÓN:

La Decisión 486 en su artículo 25 establece que: *"La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo"*.

Una vez efectuado el análisis de la afectación ejercida por el estado de la técnica fue posible evidenciar que existe falta de definición del concepto común inventivo que el interesado ha extrapolado a las diferentes modalidades de composiciones farmacéuticas que se reivindican a lo largo de las cláusulas 1 a 45.

Como se señaló en la evaluación de claridad y concisión de la materia reivindicada no es posible extrapolar como característica esencial única y común a los objetos reclamados la combinación del principio activo [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico con un polímero que aumenta su concentración si se reconoce que dicha combinación no es nueva y además como objetos adicionales no sólo se reclaman las preparaciones farmacéuticas convencionales: comprimido, caplet, cápsula, perla, suspensión, multiparticulado o polvo para reconstituir, si no también aquellas de liberación modificada (controlada) sensibles al pH y permeables al agua.

Teniendo en cuenta la falta de definición de la materia reivindicada y las objeciones formuladas por la diversidad de conceptos inventivos que se obtienen cuando se analizan las diferentes formulaciones farmacéuticas y de presentación de la materia reclamada, se recomienda al interesado definir el concepto inventivo que manifiesta la formulación en atención a las características esenciales de la composición: elementos y proporciones de los mismos, que hacen a las formulaciones farmacéuticas nuevas, inventivas y suficientemente definidas con respecto al estado de la técnica.

6. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de presentación de la solicitud en estudio - 16.03.2000 -, relacionados con la materia técnica reivindicada:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP0901786	"Solid pharmaceutical dispersions with enhanced bioavailability"	17/03/1999
D2	EP0846464	"Use of glycogen phosphorylase inhibitor for reducing non-cardiac tissue damage resulting from ischemia"	10/06/1998

Anterioridades D1 y D2 en los folios 500 a 511.

7. EVALUACIÓN DE LOS REQUISITOS DE PATENTABILIDAD:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"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"

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

7.1 Evaluación de la NOVEDAD:

El artículo 16 de la decisión 486 dispone: *"Una invención se considerará nueva cuando no esté comprendida en el estado de la técnica."*

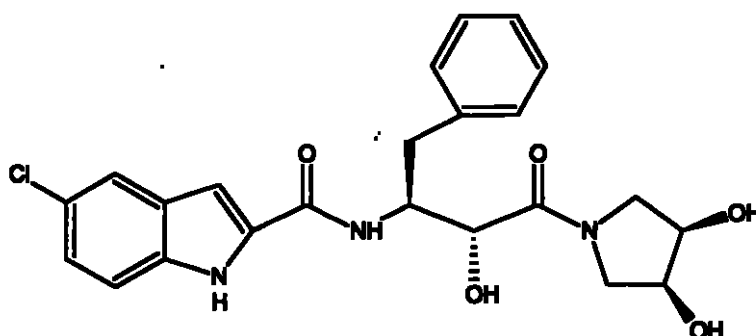
El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Teniendo en cuenta el objeto de la invención y la materia descrita en la anterioridad D1, esta Dependencia se permite señalar que existe afectación del requisito de novedad, teniendo en cuenta que la característica esencial reclamada por la solicitud en estudio en la cláusula (1) se encuentra ampliamente divulgada en la publicación en comento.

La solicitud reclama protección para las composiciones farmacéuticas que resultan de combinar una dispersión de un sólido amorfo del fármaco: [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico con un polímero que aumenta la concentración.

La anterioridad D1 ya contemplaba dispersiones que contenían principios activos como el de la fórmula estructural: [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico (fármaco levemente soluble) en combinación con acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (un polímero) (ver folios 500 y 503):



De esta forma, como la característica esencial de la cláusula (1) ya se encontraba divulgada en el estado de la técnica a la fecha de presentación de la solicitud en estudio y es idéntica a la reclamada en el pliego reivindicatorio, existe afectación del requisito de NOVEDAD.

7.2 Evaluación del NIVEL INVENTIVO:

El artículo 18 de la decisión 486 dispone *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la Materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*

La anterioridad D2 contempla el uso de inhibidores de glucógeno fosforilasa como es el caso de:

[(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxopropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico

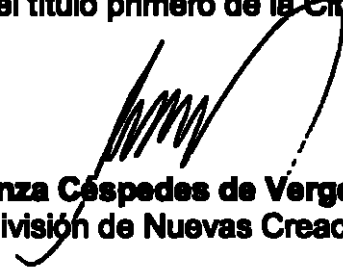
En la manufactura de un medicamento para reducir el daño del tejido cardíaco causado por la hipoxia o la isquemia. En consecuencia, siendo que el principio activo en mención ya había sido objeto de formulaciones farmacéuticas y que la anterioridad D1 ya contemplaba la combinación del activo con un polímero permite inferir que la materia reclamada se deriva evidentemente del estado de la técnica.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP0901786	1 a 73	Novedad
D2	EP0846484	1 a 73	Nivel Inventivo

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 días contados a partir de la fecha de la 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 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


Álix Carmenza Céspedes de Vergel
 Jefe de la División de Nuevas Creaciones

07 JUN. 2007

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha _____

CONCEPTO TÉCNICO
Número 0796

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202044

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	01-21774	Fecha de presentación	16/03/2001
Nº Prioridad	US60/190.125	Fecha de Prioridad	16/03/2000

Palabras clave	Amidas derivados de indol
----------------	---------------------------

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BUSQUEDA
A61K31/4045

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAISES	
Patente Original	WO0168092

BASES DE DATOS CONSULTADAS	
ESPACENET	EPOLINE

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Reivindicaciones
EPO		

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Reivindicaciones afectadas
EP0901786	Novedad	1 a 73
EP0846464	Nivel Inventivo	1 a 73

LITERATURA NO PATENTES		
Documento no Patentes	Relevancia	Reiv. Afectadas

Observaciones	
---------------	--

Fecha del examen	01/06/2007