



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04 - 900075

21 EXPEDIENTE N

54 TITULO COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN 2-(4-ETOXI-FENIL)-3-(4-METANOSULFONIL-FENIL)-PIRAZOLO 1 5-BIPYRIDACINA EN FORMA NANOPARTICULADA

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/5025

71 SOLICITANTE GLAXO GROUP LIMITED

DOMICILIO MIDDLESEX INGLATERRA

74 REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T P 53 215
Codigo 231

22 BOGOTA D C 10 OCT 2004

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

①

SOLICITUD DE:

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED

Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley
Avenue, Greenford, Middlesex UB8 3NN Inglaterra.Nacionalidad o Domicilio: Middlesex,
Inglaterra.

Lugar de Constitución: Inglaterra

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIONC.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: ALICIA LLORED A RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES
(72)**Nombre: APPLEBY, Jonathan; HILL, Martin, Rolfe; HOLLAND, Simon, Joseph y
PEARSON, Stephanie, Lynn.Dirección: GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue,
Harlow, Essex CM19 5AW.

Nacionalidad o Domicilio: INGLATERRA.

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP03/02698Fecha: 13-03-2003Publicación Internacional No. WO 03/077920 A1Fecha: 25-09-2003

⑥

Título (54) "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN 2-(4-ETOXI-FENIL)-3-(4-METANOSULFONIL-FENIL)-PIRAZOLO^{1,5}-BIPYRIDACINA EN FORMA NANOPARTICULADA"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/5025

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒NO ☐

GB

15-03-2002

0206200.8

⑨

Comprobante de Pago No. 04-88.815Fecha Septiembre 1 de 2004

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 68,815
FECHA : SEPTIEMBRE 1 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28721317	01/09/2004	9,600,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

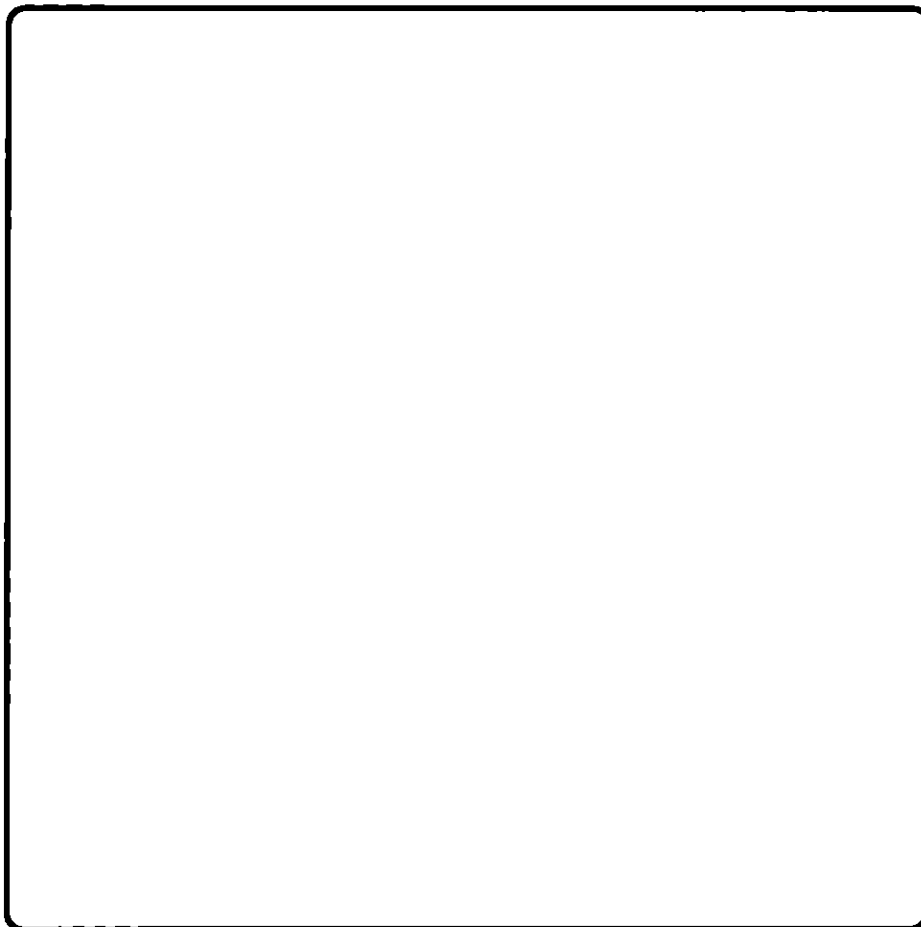
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del Examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del Examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción y Publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLORED A RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Código 231

Yo, el infrascrito, Martin Emil BUCHNER, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Roul debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don Peter John GIDDINGS, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "GLAXO GROUP LIMITED", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número 305979, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

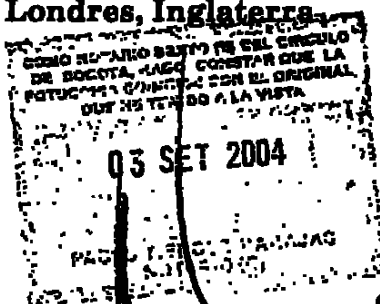
QUE el citado Señor Don Peter John GIDDINGS está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 30 de enero de 2003, una copia del cual he tenido a la vista;

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy veintiseis de agosto del año dos mil cuatro.



Martin Emil BUCHNER
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Martin E Buchner**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

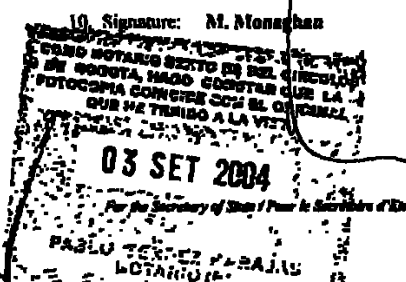
5. at London/à Londres

6. the/le 26 August 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G499865**

9. Stamp:
timbre:



If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

Los abajo firmados, GLAXO GR UP LIMITED, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Inglaterra y Gales..

con domicilio en Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Inglaterra

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, GLAXO GR UP LIMITED, a corporation organized and existing under the laws of England and Wales.

domiciled at Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Great Britain

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

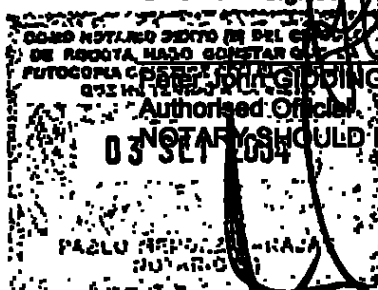
Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 23 AUG 2004

PAUL J. GIBBINGS as Attorney and
Authorized Officer

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-02-440
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, Documento escrito en inglés y en español.

Notarización del documento es español.

Hay un sello rojo sobre una cinta verde.

APOSTILLA

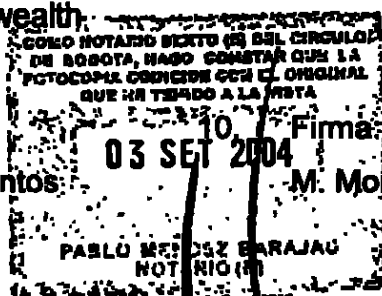
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por Martin E Buchner
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 26 de agosto de 2004.
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth.
8. Número G499865
9. Sello/Estampilla
- Sello de la Oficina de Asuntos:



Firma: (ilegible)

M. Monaghan

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2004 SET -3 P 12:12
lus
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
258659
Ana Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESERPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NO FUE ENTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HACE CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TERIDO A LA VISTA
03 SET 2004
PABLO RAMON BARAJAS
NOTARIO

Exteriores y del Commonwealth

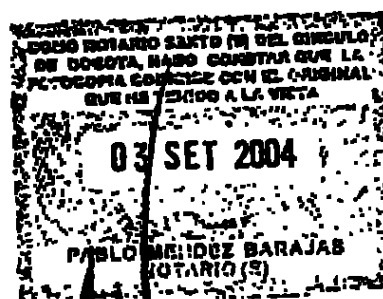
Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse en la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es auténtica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 2 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



SOLICITUD

INTERNACIONAL No. PCT/EP03/02698

(51) INT. CL.: A61K 31/5025

(21) No. SOLICITUD:

(71) SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 10-09-2004

(30) PRIORIDAD:

(72) INVENTOR(ES): APPLEBY, Jonathan; HILL, Martin, Rolfe; HOLLAND, Simon, Joseph y PEARSON, Stephanie, Lynn.

(31) No. DE SOLICITUD: 0206200.8

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 15-03-2002

(33) PAÍS: GB

(74) REPRESENTANTE LEGAL: ALICIA LLOREDA RICAURTE

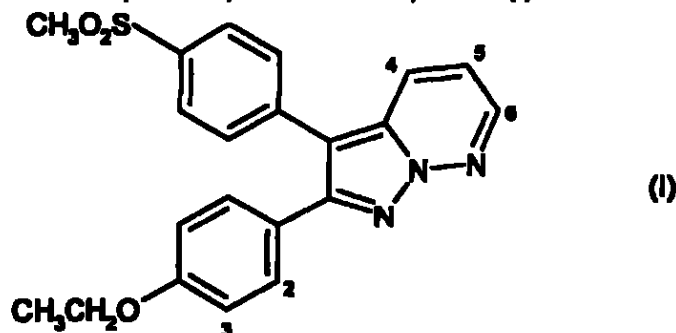
(54) TÍTULO:

"COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN 2-(4-ETOXI-FENIL)-3-(4-METANOSULFONIL-FENIL)-PIRAZOLO'1,5-BIPIRIDACINA EN FORMA NANOPARTICULADA"

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Una composición farmacéutica que comprende el compuesto (I)



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la cual el compuesto está presente en partículas sólidas en forma nanoparticulada, en mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables o excipientes.

Reivindicación número 5.-

Un proceso para preparar una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende molido húmedo de una suspensión del compuesto (I) en un molino que tiene al menos una cámara y medios de agitación, dicha(s) cámara(s) y/o dichos medios de agitación comprendiendo un nylon lubricado.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/02698

9

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 A61K31/5025 A61K9/14 A61K47/38 A61K47/10 A61K47/20
A61P29/00

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, WPI Dato, PAJ, CHEM ABS Dato, BIOSIS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 01 41760 A (HAGEMAN MICHAEL J; DESAI SUBHASH (US); KONTNY MARK J (US); HASKELL) Junio 14, 2001 (2001-06-14) citado en la solicitud página 3, línea 7 – página 6, línea 31 página 7, línea 14 – página 8, línea 18 página 9, línea 26 – página 12, línea 8 página 16, línea 2 página 17, paragrafo 3 página 26, línea 17 – página 27, línea 4 página 30, línea 9 – línea 16 página 31, línea 12 – línea 23 página 34, línea 28 página 37, línea 5 página 37, línea 12 – línea 15 página 43, línea 11 – página 44, línea 26 reivindicaciones 1,3,8-10,16 — —	1-7

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

6 de Mayo de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

13/05/2003

Nombre y dirección de correo de ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Economou, D

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Julio 1992)

11

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/EP 03/02698

10

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 02 00196 A (KNIGHT WENDY ANNE; HOLLAND SIMON JOSEPH (GB); LEONARD GRAHAM STANL) Enero 3 de 2002 (2002-01-03) citado en la solicitud todo el documento ejemplos 1,2 —	1-7

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/02698

11

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	0141760	A	14-06-2001	AU	1805901	A	18-06-2001
				AU	1930301	A	18-06-2001
				AU	1931001	A	18-06-2001
				AU	1931101	A	18-06-2001
				AU	2041201	A	18-06-2001
				AU	750978	B2	01-08-2002
				AU	2057101	A	18-06-2001
				BG	105808	A	30-09-2002
				BG	105873	A	30-04-2002
				BR	0008058	A	26-03-2002
				BR	0008059	A	26-03-2002
				BR	0008060	A	05-02-2002
				BR	0008088	A	09-04-2002
				CA	2362673	A1	14-06-2001
				CA	2362675	A1	14-06-2001
				CN	1376146	T	23-10-2002
				CN	1379669	T	13-11-2002
				CZ	20012875	A3	13-02-2002
				CZ	20013162	A3	12-06-2002
				CZ	20013163	A3	12-06-2002
				CZ	20013210	A3	13-03-2002
				EE	200100414	A	16-12-2002
				EE	200100419	A	16-12-2002
				EP	1175214	A2	30-01-2002
				EP	1165072	A2	02-01-2002
				EP	1150959	A1	07-11-2001
				EP	1150960	A1	07-11-2001
				HR	20010582	A1	31-08-2002
				HR	20010589	A1	31-08-2002
				HU	0200409	A2	29-06-2002
				HU	0200580	A2	28-11-2002
				HU	0201450	A2	28-12-2002
				NO	20013855	A	05-10-2001
				NO	20013858	A	08-10-2001
				NO	20013859	A	08-10-2001
				NO	20013868	A	03-10-2001
				NZ	513960	A	28-09-2001
				NZ	513963	A	28-09-2001
				NZ	513964	A	28-09-2001
				NZ	514059	A	28-09-2001
				PL	349223	A1	01-07-2002
				PL	349224	A1	01-07-2002
				SK	11522001	A3	09-05-2002
				SK	12672001	A3	04-04-2002
				SK	12682001	A3	02-07-2002
				SK	12692001	A3	04-04-2002
				TR	200102297	T1	21-03-2002
WO	0200196	A	03-01-2002	AU	1560802	A	08-01-2002
				WO	0200196	A2	03-01-2002
				EP	1294358	A2	26-03-2003
				NO	20026120	A	27-01-2003

Forma PCT ISA 210 (anexo familia de patentes) (julio 1992)

13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 03/02698

12

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/5025 A61K9/14 A61K47/38 A61K47/10 A61K47/20 A61P29/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WD 01 41760 A (HAGEMAN MICHAEL J ; DESAI SUBHASH (US); KONITNY MARK J (US); HASKELL) 14 June 2001 (2001-06-14) cited in the application page 3, line 7 - page 6, line 31 page 7, line 14 - page 8, line 18 page 9, line 26 - page 12, line 8 page 16, line 2 page 17, paragraph 3 page 26, line 17 - page 27, line 4 page 30, line 9 - line 16 page 31, line 12 - line 23 page 34, line 28 page 37, line 5 page 37, line 12 - line 15 page 43, line 11 - page 44, line 26 claims 1,3,8-10,16 — -/-	1-7
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 6 May 2003		Date of mailing of the international search report 13/05/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 2911 Patentkanal 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018		Authorized officer Economou, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 03/02698

13

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 00196 A (KNIGHT WENDY ANNE ;HOLLAND SIMON JOSEPH (GB); LEONARD GRAHAM STANL) 3 January 2002 (2002-01-03) cited in the application the whole document examples 1,2	1-7

Form PCT/EP 03/02698 (continuation of second sheet) (July 1999)

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 03/02698

14

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0141760	A	14-06-2001	AU 1805901 A	18-06-2001
			AU 1930301 A	18-06-2001
			AU 1931001 A	18-06-2001
			AU 1931101 A	18-06-2001
			AU 2041201 A	18-06-2001
			AU 750978 B2	01-08-2002
			AU 2057101 A	18-06-2001
			BG 105808 A	30-09-2002
			BG 105873 A	30-04-2002
			BR 0008058 A	26-03-2002
			BR 0008059 A	26-03-2002
			BR 0008060 A	05-02-2002
			BR 0008088 A	09-04-2002
			CA 2362673 A1	14-06-2001
			CA 2362675 A1	14-06-2001
			CN 1376146 T	23-10-2002
			CN 1379669 T	13-11-2002
			CZ 20012875 A3	13-02-2002
			CZ 20013162 A3	12-06-2002
			CZ 20013163 A3	12-06-2002
			CZ 20013210 A3	13-03-2002
			EE 200100414 A	16-12-2002
			EE 200100419 A	16-12-2002
			EP 1175214 A2	30-01-2002
			EP 1165072 A2	02-01-2002
			EP 1150959 A1	07-11-2001
			EP 1150960 A1	07-11-2001
			HR 20010582 A1	31-08-2002
			HR 20010589 A1	31-08-2002
			HU 0200409 A2	29-06-2002
			HU 0200580 A2	28-11-2002
			HU 0201450 A2	28-12-2002
			NO 20013855 A	05-10-2001
			NO 20013858 A	08-10-2001
			NO 20013859 A	08-10-2001
			NO 20013858 A	03-10-2001
			NZ 513960 A	28-09-2001
			NZ 513963 A	28-09-2001
			NZ 513964 A	28-09-2001
			NZ 514059 A	28-09-2001
			PL 349223 A1	01-07-2002
			PL 349224 A1	01-07-2002
			SK 11522001 A3	09-05-2002
			SK 12672001 A3	04-04-2002
			SK 12682001 A3	02-07-2002
			SK 12692001 A3	04-04-2002
			TR 200102297 T1	21-03-2002
WO 0200196	A	03-01-2002	AU 1560802 A	08-01-2002
			WO 0200196 A2	03-01-2002
			EP 1294358 A2	26-03-2003
			NO 20026120 A	27-01-2003

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Septiembre 25 de 2003 (25.09.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 03/077920 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
9/14, 47/38, 47/10, 47/20, A61P 29/00

A61K 31/5025,

New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB).

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP03/02698

(74) Agente: GIDDINGS, Peter, John; GlaxoSmithKline, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(22) Fecha de Registro Internacional:

Marzo 13, 2003 (13.03.2003)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

0206200.8

Marzo 15 de 2002 (15.03.2002)

GB

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): GLAXO GROUP LIMITED (GB/GB); Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

Publicado:

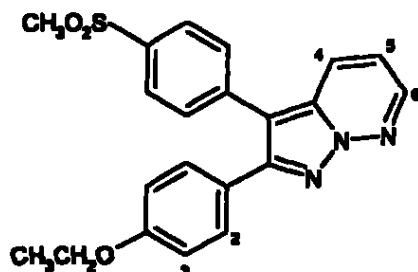
- con reporte de búsqueda internacional

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): APPLEBY, Jonathan [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). HILL, Martin, Rolfe [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). HOLLAND, Simon, Joseph [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). PEARSON, Stephanie, Lynn [GB/GB]; GlaxoSmithKline,

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN 2-(4-ETOXI-FENIL)-3-(4-METANOSULFONIL-FENIL)-PIRAZOLO[1,5-B]PIRIDACINA EN FORMA NANOPARTICULADA"



(57) Resumen: La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la cual el compuesto está presente en partículas sólidas en forma nanoparticulada, en mezcla con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

(I)

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 September 2003 (25.09.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/077920 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/5025,
9/14, 47/38, 47/10, 47/20, A61P 29/00

[GB/GB]: GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park
South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB).

(21) International Application Number: PCT/EP03/02698

(74) Agent: GIDDINGS, Peter, John; GlaxoSmithKline, 980
Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(22) International Filing Date: 13 March 2003 (13.03.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0206200.8 15 March 2002 (15.03.2002) GB

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GM,
HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SI, SJ, SK, SL, SM, SN, SV, TC, TD, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO
GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House,
Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

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

(72) Inventors: and

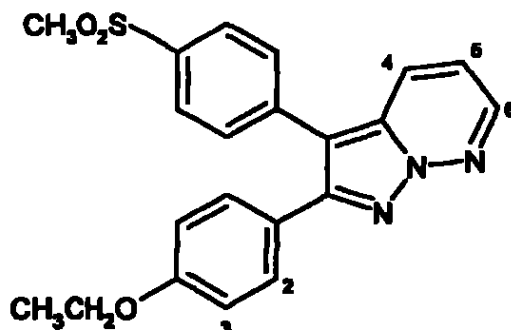
(75) Inventors/Applicants (for US only): APPLEBY,
Jonathan [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers
Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex
CM19 5AW (GB). HILL, Martin, Rolfe [GB/GB];
GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South,
Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). HOL-
LAND, Simon, Joseph [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New
Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow,
Essex CM19 5AW (GB). PEARSON, Stephanie, Lynn

Published:

— with international search report

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

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING 2-(4-ETHOXY-PHENYL)-3-(4-METHANESUL-
FONYL-PHENYL)-PYRAZOLO[1,5-B]PYRIDAZINE IN NANOPARTICULATE FORM



(I)

(57) Abstract: The invention provides a
pharmaceutical composition comprising a
compound of formula (I) and pharmaceu-
tically acceptable salts thereof, in which
the compound is present in solid particles
in nanoparticulate form, in admixture with
one or more pharmaceutically acceptable
carriers or excipients.

WO 03/077920 A1

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

17

Registro de referencia del solicitante o agente TXC/PG4771	PARA FUTURAS ACCIONES	Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)
Solicitud Internacional No. PCT/EP 03/02698	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 13.03.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 15.03.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 A61K31/5025		
Solicitante GLAXO GROUP LIMITED et al.		

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 5 páginas, incluyendo la carátula.

☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).

Estos anexos constan de un total de páginas.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

I ☒ Bases del Reporte

II ☐ Prioridad

III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.

IV ☐ Falta de unidad de invención

V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.

VI ☐ Ciertos documentos citados

VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional

VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 19.09.2003	Fecha de terminación de este reporte 02.03.2004
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399- 4465	Funcionario autorizado Economou, D Teléfono No. +49 89 2399 8599

Forma PCT/IPEA/409 (carátula) (Enero 2004)

49

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP 03/02698

15

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas

1-11 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-7 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, páginas

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

20

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL

Solicitud internacional No. PCT/EP 03/02698

III. No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

- ☐
 toda la solicitud internacional.
- ☒
 las reivindicaciones Nos. 6

Porque:

- ☒
 dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 6 con respecto a IA (ver hoja separada, ítem 1a) se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (especifique):

Ver hoja separada

- ☐
 la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):
- ☐
 las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☐
 no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dicha reivindicación No.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐
 el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.
- ☐
 la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones	1-7 (ver hoja separada, ítem 2)
	No:	Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones	
	No:	Reivindicaciones	1-7 (ver hoja separada, ítem 2)
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones	1-5,7 (ver hoja separada, ítem 1c); 6 (ver hoja separada, ítems 1a y 1b)
	No:	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones

Ver hoja separada

Las reivindicaciones 4 y 5 aparecen dos veces en el capítulo reivindicatorio como se presentaron originalmente. Para acelerar los procedimientos las reivindicaciones 4 y 5 (que aparecen por segunda vez) que siguen a las reivindicaciones 1-5 han sido designadas como 6 y 7.

- 1) a) La reivindicación 6 se relaciona con la materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto de la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

b) Para la evaluación de la presente reivindicación 6 sobre el interrogante de si es aplicable industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones de un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

c) La materia objeto de las reivindicaciones 1-5 y 7 cumple con los requerimientos de aplicabilidad industrial.

- 2). La materia objeto de las reivindicaciones 1-7 parece ser novedosa puesto que no se revela explícitamente en la técnica anterior disponible. Sin embargo, no se puede reconocer un nivel inventivo por las siguientes razones:

D1 (=WO01/41760) revela que los inhibidores COX-2 selectivos pobremente solubles en agua tienen un C_{max} mayor y un T_{max} menor si sus partículas son más pequeñas que cerca de $1\mu m$ (ver desde la página 5, último párrafo hasta la página 6, línea 6), 100nm hasta cerca de 1000nm, más preferiblemente cerca de 100 nm hasta 900nm, por ejemplo 200nm hasta cerca de 400nm o cerca de 500nm hasta cerca de 900nm (ver la página 11, segundo párrafo). Las composiciones comprenden un Inhibidor COX-2 selectivo de baja solubilidad en agua en forma nanoparticulada junto con uno o más excipientes como diluyentes, desintegrantes, agentes enlazantes, agentes humectantes, lubricantes (ver la página 11, tercer párrafo). El compuesto de la presente solicitud se revela como un inhibidor COX-2 selectivo pobremente soluble en agua en la página 16, línea 2. Las nanopartículas de D1 se preparan por medio de un proceso de moldeo preferiblemente el proceso de moldeo en húmedo en presencia de un agente que modifica la superficie (ver la página 26, líneas 17-26). En una incorporación de D1 las nanopartículas son

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL- HOJA SEPARADA**

Solicitud internacional No.PCT/EP 03/02698

preparadas por medio de molido de dispersión del inhibidor COX-2 selectivo pobremente soluble en agua con HPMC como el agente activo de superficie (ver la página 30, segundo párrafo). En una incorporación posterior las nanopartículas son preparadas por medio del molido de una premezcla que comprende un inhibidor COX-2 selectivo pobremente soluble en agua y lauril sulfato de sodio (ver la página 31, tercer párrafo).

Las composiciones que comprenden inhibidores COX-2 selectivos pobremente solubles en agua con manitol como excipiente se revelan en la página 34, último párrafo.

D2 (=WO02/00196) revela el proceso de molido en húmedo de la reivindicación 5 y enseña el uso de HPMC, lauril sulfato de sodio o manitol (ver la página 4, segundo a cuarto párrafo) como portadores apropiados para la estabilización estérica (ver también los ejemplos).

Por lo tanto, la materia objeto de la presente solicitud es obvia de D1 o D2 tomada por separado o en combinación.

PATENT C PERATI N TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Giddings, Peter John
GLAXOSMITHKLINE
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
GRANDE BRETAGNE

GlaxoSmithKline
Corporate IP
Received BRENTFORD

05 MAR 2004

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

02.03.2004

Applicant's or agent's file reference
TXCPG4771

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP 03/02698

International filing date (day/month/year)
13.03.2003

Priority date (day/month/year)
15.03.2002

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED et al.

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

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

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

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

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

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80288 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523656 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4485

Authorized Officer

Moranco Alcalá, N
Tel. +49 89 2369-7482



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

23

Applicant's or agent's file reference TXC/PG4771	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/EP 03/02698	International filing date (day/month/year) 13.03.2003	Priority date (day/month/year) 15.03.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/5025		
Applicant GLAXO GROUP LIMITED et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 19.09.2003	Date of completion of this report 02.03.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80286 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Economou, D Telephone No. +49 89 2399-8599 

87

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/02698**

24

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-11 as originally filed

Claims, Numbers

1-7 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

86

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/02698**

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 6

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 6 with regard to IA (see separate sheet, item 1a) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N) Yes: Claims 1-7 (see separate sheet, item 2)
 No: Claims

Inventive step (IS) Yes: Claims
 No: Claims 1-7 (see separate sheet, item 2)

Industrial applicability (IA) Yes: Claims 1-5,7 (see separate sheet, item 1c); 6 (see separate sheet, items 1a and 1b)
 No: Claims

2. Citations and explanations

see separate sheet

26

Claims 4 and 5 appear twice in the set of claims as originally filed. In order to accelerate the proceedings claims 4 and 5 (appearing for second time) which follow claims 1-5 have been designated 6 and 7.

- 1) a). Claim 6 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1 (iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

b). For the assessment of the present claim 6 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

c). The subject-matter of claims 1-5 and 7 fulfils the requirements of industrial applicability.
- 2). The subject-matter of claims 1-7 appears to be novel since it is not explicitly disclosed in the available prior art. However, an inventive step cannot be acknowledged for the following reasons:

D1 (=WO01/41760) discloses that poorly water soluble selective COX-2-inhibitors have greater C_{max} and shorter T_{max} if their particles are smaller than about $1\mu m$ (see from page 5, last paragraph to page 6, line 6), 100nm to about 1000nm, more preferably about 100 nm to 900nm, for example 200nm to about 400nm or about 500nm to about 900nm (see page 11, second paragraph). Compositions comprise a selective COX-2-inhibitor of low water solubility in nanoparticulate form together with one or more excipients like diluents, disintegrants, binding agents, wetting agents lubricants (see page 11, third paragraph). The compound of the present application is disclosed as a poorly water soluble selective COX-2-inhibitor on page 16, line 2. The nanoparticles of D1 are prepared by a milling process preferably by wet milling process in presence of a surface modifying agent (see page 26, lines 17-26). In an embodiment of D1 nanoparticles are prepared by

28

27

milling of a dispersion of the poorly water soluble selective COX-2-inhibitor with HPMC as the surface active agent (see page 30, second paragraph).

In a further embodiment nanoparticles are prepared by milling a premix comprising a poorly water soluble selective COX-2-inhibitor and sodium lauryl sulfate (see page 31, third paragraph).

Compositions comprising poorly water soluble selective COX-2-inhibitors with mannitol as an excipient are disclosed on page 34, last paragraph.

D2 (=WO02/00196) discloses the wet milling process of claim 5 and teaches to use HPMC, sodium lauryl sulfate or mannitol (see page 4, second to fourth paragraph) as carriers suitable for sterile stabilisation (see also examples).

Hence, the subject-matter of the present application is obvious from D1 or D2 taken separately or in combination.

29

**COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN 2-(4-ETIL-2-
FENIL)-3-(4-METANOSULFONIL-FENIL)-PIRAZOLO[1,5-B]PIRIDACINA
EN FORMA NANOPARTICULADA**

5 RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención proporciona una composición farmacéutica que
comprende un compuesto de la fórmula (I) y sales farmacéuticamente
aceptables del mismo, en la cual el compuesto está presente en partículas
10 sólidas en forma nanoparticulada, en mezcla con uno o más vehículos o
excipientes farmacéuticamente aceptables.

15

20

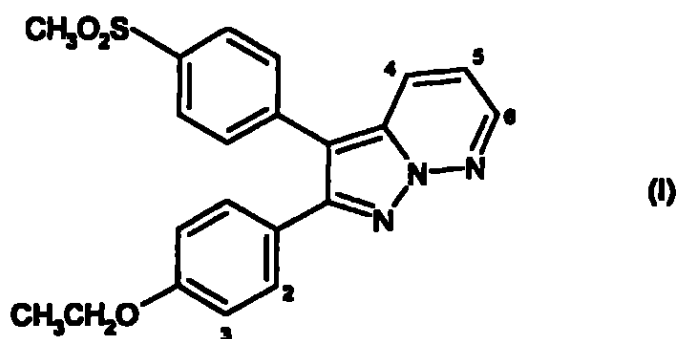
25

30

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN 2-(4-ETOXI-FENIL)-3-(4-METANOSULFONIL-FENIL)-PIRAZOLO[1,5-b]PIRIDACINA EN FORMA NANOPARTICULADA

5 La presente invención se refiere a ciertas nuevas composiciones farmacéuticas comprendiendo un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2, procesos para su preparación, métodos de tratamiento de padecimientos mediados por ciclooxigenasa-2 comprendiendo la administración de tales composiciones a un sujeto y al uso de tales
10 composiciones en la fabricación de medicamentos.

WO 99/12930 (Glaxo Group Limited) revela 2-(4-etoxi-fenil)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-pirazolo[1,5-b]piridacina (I) como un inhibidor potente y selectivo de ciclooxigenasa-2 (COX-2).



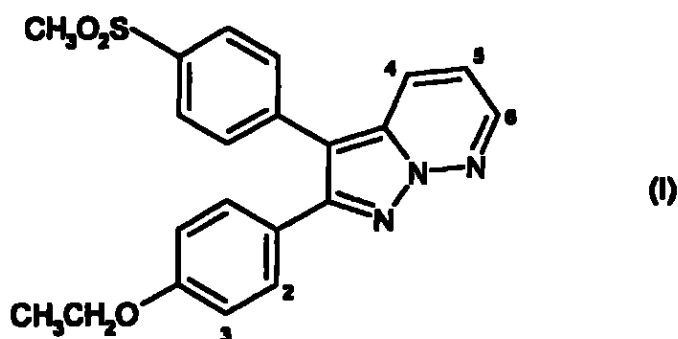
15 La prueba de disolución es una técnica bien establecida para obtener una correlación entre la Información *in vitro* e *in vivo* en relación a la biodisponibilidad del compuesto. Los experimentos de disolución preliminar que emplean un compuesto (I) en forma micronizada predijeron que es deficientemente biodisponible. Como un resultado se hicieron
20 Intentos para mejorar la biodisponibilidad del compuesto (I). WO 01/41760 (Pharmacia Corporation) revela que la biodisponibilidad de fármacos inhibidores selectivos de COX-2 de baja solubilidad en agua pueden mejorarse reduciendo el tamaño de partícula del fármaco, de manera que una proporción sustancial es más pequeña que 1µm. Sin embargo, los
25 experimentos de disolución utilizando una composición farmacéutica comprendiendo el compuesto (I), en donde el fármaco estuvo presente en

forma nanoparticulada, aún resultaron en un perfil de disolución deficiente, prediciendo así que esta composición farmacéutica es deficientemente biodisponible en el hombre. Adicionalmente, los experimentos de disolución indicaron que la biodisponibilidad del compuesto (I) podría mejorar por medio de la co-formulación con hidroxipropilmetilcelulosa-acetil succinato (HPMC-AS) en una dispersión amorfa. Por otra parte, una proporción de 1:1 de un compuesto (I) y HPMC-AS se encontró ser óptima.

Como un resultado, una composición farmacéutica comprendiendo una proporción de 1:1 del compuesto (I) e hidroxipropilmetilcelulosa-acetil succinato (HPMC-AS) como una dispersión amorfa ha sido administrada al hombre a 35mg o.d. Los parámetros farmacocinéticos resultantes tales como la concentración máxima de suero en la sangre del fármaco (C_{max}), el tiempo para lograr la concentración máxima de suero en la sangre del fármaco (T_{max}) y la exposición del voluntario al fármaco como se mide por el área bajo la concentración de plasma contra la curva de tiempo (AUC) fueron todos conductivos al desarrollo adicional del compuesto (I). Sin embargo, la variabilidad inter-sujeto inaceptablemente alta se observó para estos parámetros.

El problema de variabilidad inter-sujeto alta para los parámetros C_{max} , T_{max} y AUC se puede resolver proporcionando una composición farmacéutica comprendiendo el compuesto (I), en donde el fármaco está presente en forma nanoparticulada.

Por consiguiente, en un primer aspecto la invención proporciona así una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto de fórmula (I)



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la cual el compuesto está presente en partículas sólidas en forma nanoparticulada, en mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables o excipientes.

Sorprendentemente, hemos encontrado ahora que una
5 composición farmacéutica como se define aquí arriba resulta en una variabilidad inter-sujeto significativamente reducida para ambos C_{max} T_{max} y AUC cuando se dosifica en humanos voluntarios. Adicionalmente, y contrarlo a la expectación, esta composición farmacéutica resultó en un perfil farmacocinético en un hombre con un T_{max} más corto y una C_{max} más
10 alta y AUC más alta en comparación con el otro perfil farmacocinético para la composición comprendiendo una proporción 1:1 del compuesto (1) e hidroxipropilmetilcelulosa-acetil succinato(HPMC-AS) como una dispersión amorfa. Tal perfil farmacocinético es particularmente benéfico para el tratamiento de desordenes de dolor intenso en donde el alivio temprano y
15 rápido del dolor u otros síntomas se desea.

Para propósitos de la presente invención se define "nanopartícula" como partículas sólidas con un tamaño medio en volumen $[D(v,0.5)]$ en el rango de 0.4 a 1.8 μm .

En otro aspecto de la invención el compuesto (I) está presente
20 en partículas sólidas con un $D(v,0.5)$ en el rango de 0.4 a 1.5 μm .

En otro aspecto de la invención el compuesto (I) está presente en partículas sólidas con un $D(v,0.5)$ en el rango de 0.45 a 1.05 μm .

En otro aspecto de la invención el compuesto (I) está presente en partículas sólidas con un $D(v,0.5)$ de 0.8 μm .

25 El tamaño de partícula de las partículas sólidas del compuesto (I) puede ser determinado por difracción láser. Una máquina adecuada para determinar el tamaño de partícula por la difracción láser es una unidad de difracción láser Sympatec, utilizando un banco óptico Helos ajustado con una unidad de dispersión QUIXEL. Como se utiliza aquí, el
30 tamaño medio en volumen $[D(v, 0.5)]$ de las partículas se determina por difracción láser, como se define arriba.

Numerosos procesos para la síntesis de partículas sólidas en forma nanoparticulada son conocidos. Típicamente estos procesos involucran un proceso de molido, preferentemente un proceso de molido húmedo en la presencia de un agente modificador de superficie que inhibe la agregación y/o el crecimiento de cristal de las nanopartículas una vez creadas. Alternativamente estos procesos pueden involucrar un proceso de precipitación, preferentemente un proceso de precipitación en un medio acuoso de una solución del fármaco en un solvente no acuoso.

De acuerdo con lo anterior, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto (I) en forma nanoparticulada como se define anteriormente, tal proceso comprende el molido o precipitación.

Los procesos representativos para la preparación de partículas sólidas en forma nanoparticulada se describen en las patentes y publicaciones listadas abajo.

- Patente de EE.UU. No. 4, 826,689 para Violanto & Fischer
- Patente de EE.UU. No. 5,145,684 para Liversidge et al
- Patente de EE.UU. No. 5,298,262 para NA & Rajagopalan
- Patente de EE.UU. No. 5,302,401 Liversidge et al
- Patente de EE.UU. No. 5,336,507 para Na & Rajagopalan
- Patente de EE.UU. No. 5,340,564 para Illig & Sarpotdar
- Patente de EE.UU. No. 5,346,702 para Na Rajagopalan
- Patente de EE.UU. No. 5,352,459 para Hollister et al
- Patente de EE.UU. No. 5,354,560 para Lovrecich
- Patente de EE.UU. No. 5,384,124 para Courtelle et al
- Patente de EE.UU. No. 5,429,824 para June
- Patente de EE.UU. No. 5,503,723 para Ruddy et al
- Patente de EE.UU. No. 5,510 118 para Bosch et al
- Patente de EE.UU. No. 5,518 para Bruno et al
- Patente de EE.UU. No. 5,518,738 para Eickhoff et al
- Patente de EE.UU. No. 5,534,270 para De Castro

- Patente de EE.UU. No. 5,536,508 para Canal et al
- Patente de EE.UU. No. 5,552,160 para Liversidge et al
- Patente de EE.UU. No. 5,560,931 para Elckhoff et al
- Patente de EE.UU. No. 5,560,932 para Bagchi et al
- 5 Patente de EE.UU. No. 5,565,188 para Wong et al
- Patente de EE.UU. No. 5,571,536 para Eickoff et al
- Patente de EE.UU. No. 5,573,783 para Desieno&Stetsko
- Patente de EE.UU. No. 5,580,579 para Ruddy et al
- Patente de EE.UU. No. 5,585,108 para Ruddy et al
- 10 Patente de EE.UU. No. 5,587,143 para Wong
- Patente de EE.UU. No. 5,591,456 para Franson et al
- Patente de EE.UU. No. 5,622,938 para Wong
- Patente de EE.UU. No. 5,662,883 para Bagchi et al
- Patente de EE.UU. No. 5,665,331 para Bagchi et al
- 15 Patente de EE.UU. No. 5,718,919 para Ruddy et al
- Patente de EE.UU. No. 5,747,001 para Wiedmann et al
- Patente de publicación Internacional No. WO93/25190
- Patente de publicación Internacional No. WO96/24336
- Patente de publicación Internacional No. WO 97/14407
- 20 Patente de publicación Internacional No. WO 98/35666
- Patente de publicación Internacional No. WO 99/65469
- Patente de publicación Internacional No. WO 00/18374
- Patente de publicación Internacional No. WO 00/27369
- Patente de publicación Internacional No. WO 00/30615 y
- 25 Patente de publicación Internacional No. Wo 01/41760.

Tales procesos pueden ser adaptados fácilmente para la preparación del compuesto (I) en forma nanoparticulada. Tales procesos forman un aspecto adicional de la invención.

- El proceso de la presente invención preferentemente utiliza un
- 30 paso de molido húmedo desarrollado en un molino tal como un molino de dispersión para producir una forma nanoparticulada del compuesto. La

presente invención se puede poner en práctica utilizando una técnica de molido húmedo convencional, tal como se describe en Lachman *et al*, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Chapter 2. "Milling" p. 45 (1986).

5. En un refinamiento adicional, PCT/EP01/07085 (SmithKline Beecham plc) describe un procedimiento de molido húmedo utilizando un molino en el cual por lo menos algunas de las superficies están hechas de nylon (poliamida) comprendiendo uno o más lubricantes internos, para su uso en la preparación de partículas sólidas de una sustancia de fármaco en forma nanoparticulada.

En otro aspecto la presente invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto (I) en forma nanoparticulada comprendiendo el molido húmedo de una suspensión del compuesto (I) en un molino teniendo por lo menos una cámara y medios de agitación, dicha(s) cámara(s) y/o medios de agitación comprendiendo un nylon lubricado, como se describe en PCT/EP01/07085.

La suspensión del compuesto (I) para utilizarse en molido húmedo es típicamente una suspensión líquida del compuesto áspero en un medio líquido. Por "suspensión" se quiere decir que el compuesto es esencialmente insoluble en el medio líquido. El medio líquido representativo incluye un medio acuoso. Utilizando el proceso de la presente invención el tamaño de partícula promedio del compuesto áspero (I) puede ser de hasta 1mm en diámetro. Esto aventajadamente evita la necesidad del pre proceso del compuesto.

En un aspecto adicional de la invención el medio acuoso a someterse al molido comprende el compuesto (I) presente en desde aproximadamente 1% a aproximadamente 40% p/p, preferentemente desde aproximadamente 10% a aproximadamente 30% p/p, más preferentemente aproximadamente 20% p/p.

El medio acuoso puede adicionalmente comprender uno o más vehículos solubles en agua farmacéuticamente aceptables para

estabilización estérica y el proceso subsecuente del compuesto (I) después del molido de una composición farmacéutica por ejemplo, por secado por rociado. Los excipientes farmacéuticamente aceptables más adecuados para la estabilización estérica y el secado por rociado son

5 surfactantes tales como poloxameros, sulfato de lauril de sodio y polisorbatos etc. los estabilizadores tales como celulosas, por ejemplo, celulosa de hidroxipropilmetilo, y vehículos tales como carbohidratos por ejemplo, manitol.

En un aspecto adicional de la invención el medio acuoso a

10 someterse al molido puede adicionalmente comprender celulosa de hidroxipropilmetilo (HPMC) presente en desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10% p/p, preferentemente en aproximadamente 5% p/p en el medio acuoso a someterse al molido.

En un aspecto adicional de la invención el medio acuoso a

15 someterse al molido puede adicionalmente comprender celulosa de hidroxipropilmetilo (HPMC) presente en aproximadamente 3% p/p o 1% p/p.

En un aspecto adicional de la invención el medio acuoso a someterse al molido puede adicionalmente comprender manitol presente en desde aproximadamente 1 a aproximadamente 15% p/p, preferentemente

20 en aproximadamente 10% p/p en el medio acuoso a someterse al molido.

En un aspecto adicional de la invención el medio acuoso a someterse al molido puede adicionalmente comprender sulfato de lauril de sodio presente en aproximadamente 0.2% p/p.

El proceso de la presente invención puede comprender el paso

25 subsecuente de secado del compuesto (I) para producir un polvo.

De acuerdo con lo anterior, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica como se define anteriormente, tal proceso comprende la producción de un compuesto (I) en forma nanoparticulada opcionalmente

30 seguido por el secado para producir un polvo.

Por "secado" se quiere decir el retiro de agua o cualquier otro

76

vehículo líquido utilizado durante el proceso para mantener el compuesto (I) en suspensión líquida o solución. Este paso de secado puede ser cualquier proceso para el secado conocido en el arte, incluyendo liofilización, granulación por rociado o secado por rociado. De estos 5 métodos el secado por rociado es particularmente preferido. Todas estas técnicas son bien conocidas en el arte. El secado por rociado/granulación de lecho fluido de las composiciones molidas se desarrolla más adecuadamente utilizando un secador por rociado tales como un Secador por Rociado Móvil Minor [Niro, Dinamarca], o un secador de lecho fluido, 10 tal como aquel fabricado por Glatt, Alemania.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica como se define anteriormente, en la forma de un polvo seco, obtenible por molido húmedo de partículas sólidas del compuesto (I) seguido de secado por rociado de la suspensión resultante.

15 Preferentemente, la composición farmacéutica como se define anteriormente, adicionalmente comprende HPMC, presente en menos de 15% p/p, preferentemente en el rango de 0.1 a 10% p/p, más preferentemente en aproximadamente 5% p/p.

Preferentemente, la composición farmacéutica como se define 20 anteriormente, adicionalmente comprende HPMC presente en aproximadamente 3% p/p u 8% p/p.

Preferentemente la composición farmacéutica como se define anteriormente, en la forma de un polvo seco, adicionalmente comprende manitol presente en menos del 30% p/p, preferentemente en el rango de 1 25 a 15% p/p, más preferentemente en aproximadamente 10% p/p.

Preferentemente, la composición farmacéutica como se define anteriormente, en la forma de un polvo seco, adicionalmente comprende manitol presente en el rango de 30 a 45% p/p, más preferentemente en aproximadamente 34% p/p o 43% p/p.

30 Preferentemente, la composición farmacéutica como se define anteriormente, en la forma de un polvo seco, adicionalmente comprende

38

32

sulfato de lauril de sodio presente en aproximadamente 0.6% p/p.

Preferentemente la composición farmacéutica como se define anteriormente, en la forma de un polvo seco, adicionalmente comprende HPMC presente en menos del 15% p/p, preferentemente en el rango de 0.1 a 10% p/p, y manitol presente en menos del 30% p/p, preferentemente en el rango de 1 a 15% p/p.

Preferentemente la composición farmacéutica como se define anteriormente, en la forma de un polvo seco, adicionalmente comprende HPCM presente en aproximadamente 3% p/p, manitol presente en el rango de 30 a 45% p/p, más preferentemente en aproximadamente 34% p/p, y sulfato de lauril de sodio presente en aproximadamente 0.6% p/p.

Las partículas sólidas del compuesto (I) obtenible por molido húmedo, opcionalmente seguido por el paso de secado por roclado, de acuerdo a la presente invención, se puede presentar en una variedad de formulaciones terminadas incluyendo por ejemplo, tabletas, por ejemplo tabletas tragables, tabletas dispersables y tabletas masticables en cápsulas; jarabes acuosos y sachets. Estos pueden ser preparados por la combinación de la composición farmacéutica de la presente invención con excipientes convencionalmente utilizados en tales formulaciones tales como desintegrantes, diluyentes, lubricantes, agentes humectantes, agentes de unión, agentes saborizantes, endulzantes, agentes de color, preservativos, agentes de suspensión, agentes de cubierta y rellenos, y procesamiento adicional en las formulaciones terminadas. Así en un aspecto adicional, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención comprenden las composiciones farmacéuticas como se ha definido anteriormente, opcionalmente junto con uno o más excipientes tales como desintegrantes, diluyentes, lubricantes, agentes humectantes, agentes de unión, agentes saborizantes, endulzantes, agentes de color, preservativos, agentes de suspensión, agentes de cubierta y rellenos.

Los desintegrantes representativos para uso en la presente invención ilustrativamente incluyen almidón de maíz y almidón de arroz, N-

39

vinil-2-pirrolidinona degradada, glicolato de almidón de sodio, sodio de croscarmelosa, celulosa microfina o microcristalina, hidroxipropilcelulosa de sustituto bajo (es decir, celulosa parcialmente sustituida con grupos 2-hidroxipropilo, por ejemplo, menos del 25% sustituido)
5 carboxometilcelulosa de sodio degradada, resinas de intercambio de ión tragables, formaldehído-caseína o alginatos.

Los lubricantes representativos para uso en la presente invención ilustrativamente incluyen un ácido graso de cadena larga, tal como ácido esteárico o sales del mismo, tal como estereato de magnesio.

10 Los rellenos representativos para uso en la presente invención ilustrativamente incluyen dióxido de silicón, celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, lactosa, sorbitol, carbonato de calcio o carbonato de magnesio.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición
15 farmacéutica comprendiendo un compuesto (I) en una forma que resulta en un perfil farmacocinético en un estudio a un voluntario masculino sano en donde T_{max} medio esta en el rango de 0.75 a 1.25 horas, C_{max} media esta en el rango de 130 a 170 ng/mL, y AUC (última) está en el rango de 800 a 900 ng/mL.h.

20 En otro aspecto la invención se dirige a un método de tratamiento de un sujeto humano o animal que padece de una condición la cual es mediada por COX-2 que comprende la administración de una composición farmacéutica comprendiendo el compuesto de la formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la cual el compuesto
25 está presente en partículas sólidas en forma nanoparticulada.

En otro aspecto la invención se dirige al uso de una composición farmacéutica comprendiendo el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el cual el compuesto está presente en partículas sólidas en forma nanoparticulada para la fabricación
30 de un medicamento para el tratamiento de una condición la cual se media por COX-2.

Todas las publicaciones y referencias, incluyendo pero no limitadas a las patentes y solicitudes de patente, citadas en esta especificación como aquí se incorporan por referencia en su totalidad como si cada publicación individual o referencia fuera específicamente e
5 individualmente indicada para ser incorporada por referencia aquí como siendo enteramente establecida.

El ejemplo que sigue ilustra la invención pero no limita la invención de ninguna manera.

Ejemplo 1 (Composición Farmacéutica 2).

10 Un lote de 1 kg de una suspensión acuosa conteniendo 20% p/p de 2-(4-etoxi-fenil)-3(4-metanosulfonil-fenil)-pirazolo[1,5-b]piridacina y 5% p/p de hidroxipropilmetilcelulosa se pasa a través de un molino de perla Dena DM-100. La cámara única de 100 ml fabricada de Nylacast Nylube se utilizó en una configuración de recirculación con la cámara
15 conteniendo 85% en volumen de perlas de óxido de zirconio estabilizado por itrio (Tosoh, Japón). Se procesó el lote utilizando cuatro tamaños de perla diferentes en secuencia: muestra de perla de 1mm de diámetro, muestra de perla de 0.065mm de diámetro, muestra de perla de 0.4mm de diámetro, muestra de perla de 0.3mm de diámetro. El lote se procesó por
20 una hora utilizando cada muestra de perla. La producción fue de 81.3%. Para la suspensión finamente molida se agregó 10% p/p de manitol y la suspensión resultante subsecuentemente se secó por rociado para producir una composición farmacéutica 2.

Los niveles de contaminación del medio de trituración en el
25 polvo secado por rociado (Composición farmacéutica 2) fueron de 7ppm zirconio (Zr) y <1ppm itrio (Y)

El producto tuvo un tamaño de partícula medio de 1.01 micrones como se midió por el análisis de tamaño por difracción láser utilizando una unidad de difracción láser Sympatec, con un banco óptico
30 HELOS ajustado con una unidad de dispersión QUIXEL.

Ejemplo 2.

Un lote de 5 kg de una suspensión acuosa conteniendo 20% p/p de 2-(4-etoxi-fenil)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-pirazolo[1,5-b]piridacina, 0.2% p/p de sulfato de lauril de sodio y 1% p/p de hidroxipropilmetilcelulosa se pasa a través de un molino de perla Drais Cosmo 5. La única cámara de 500ml fabricada de Sustaplast Nylon 6G se utilizó en una configuración de recirculación con la cámara conteniendo 570mL de perlas de óxido de zirconio estabilizado por itrio (Tosoh, Japón). El lote se procesó utilizando dos diferentes tamaños de perlas en secuencia: muestra de perla de 0.8mm de diámetro y una muestra de perla de 0.3mm de diámetro. El lote se procesó por 23 minutos para el tamaño más grande de perla y 80 minutos para el tamaño más pequeño de perla. La producción fue de 90%. Para la suspensión finamente molida se agregó 10% p/p de manitol y la suspensión resultante subsecuentemente se secó por rociado para producir el Ejemplo 2.

El producto tuvo un tamaño de partícula medio de 0.8 micrones como se midió por el análisis de tamaño por difracción láser utilizando una unidad de difracción láser Sympatec, con un banco óptico HELOS ajustado con una unidad de dispersión QUIXEL.

Estudio 1

Una comparación de cambio, aleatoria, nivel abierto entre las dosis orales únicas de 35mg de cada una de las dos composiciones farmacéuticas de 2-(4-etoxi-fenil)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-pirazolo[1,5-b]piridacina se condujo en 24 voluntarios masculinos saludables. Las dosis orales únicas de 35mg de cada una de las dos composiciones farmacéuticas de 2-(4-etoxi-fenil)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-pirazolo[1,5-b]piridacina se administraron a voluntarios en ayuna. Separados en intervalos de siete días. Las características farmacocinéticas de cada composición farmacéutica se determinaron durante un periodo de tiempo de 48 horas.

Composición farmacéutica 1-composición farmacéutica secada por rociado amorfa comprendiendo 2-(4-etoxi-fenil)-3-(4-metanosulfonil-

21

fenil)-pirazolo[1,5-b]piradicina e hidroxipropilmetilcelulosa-acetil succinato en una proporción de 1:1 producida por técnicas de secado por rociado convencionales.

Composición Farmacéutica 2-como para el Ejemplo 1 arriba.

5

Tabla 1: Resumen de parámetros farmacocinéticos derivados de suero medio para las composiciones farmacéuticas 1 y 2 de 2-(4-etoxi-fenil)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-pirazolo[1,5-b]piradicina de un estudio de voluntarios masculinos saludables con 24 sujetos..

	AUC ultima (ng/mL.h)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)
Composición Farmacéutica 1	492.16	1.75	72.39
Composición Farmacéutica 1	840.13	1	152.33

10

15

20

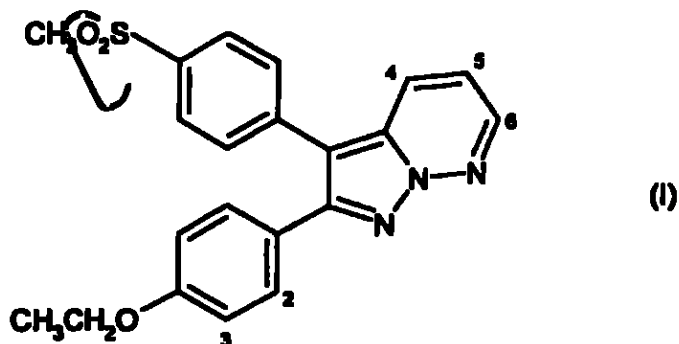
25

43

42

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto (I)



5

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la cual el compuesto está presente en partículas sólidas en forma nanoparticulada, en mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables o excipientes.

2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende además HPMC presente en menos de 15% p/p.

3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende además manitol presente en el rango de 30 a 45% p/p.

4. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque comprende sulfato de lauril de sodio presente en aproximadamente 0.6% p/p.

5. Un proceso para preparar una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende molido húmedo de una suspensión del compuesto (I) en un molino que tiene al menos una cámara y medios de agitación, dicha(s) cámara(s) y/o dichos medios de agitación comprendiendo un nylon lubricado.

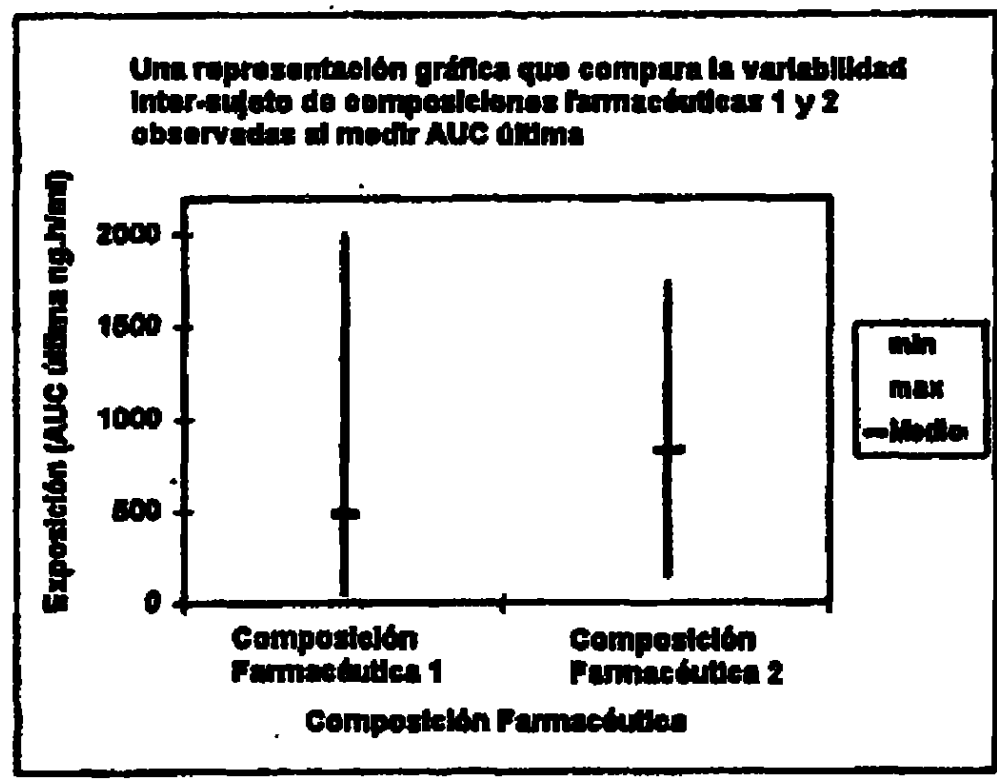
6. Un método para tratar un sujeto humano o animal que padece de una condición la cual es mediada por COX-2 que comprende la administración de una composición farmacéutica como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

7. El uso de una composición farmacéutica como se define

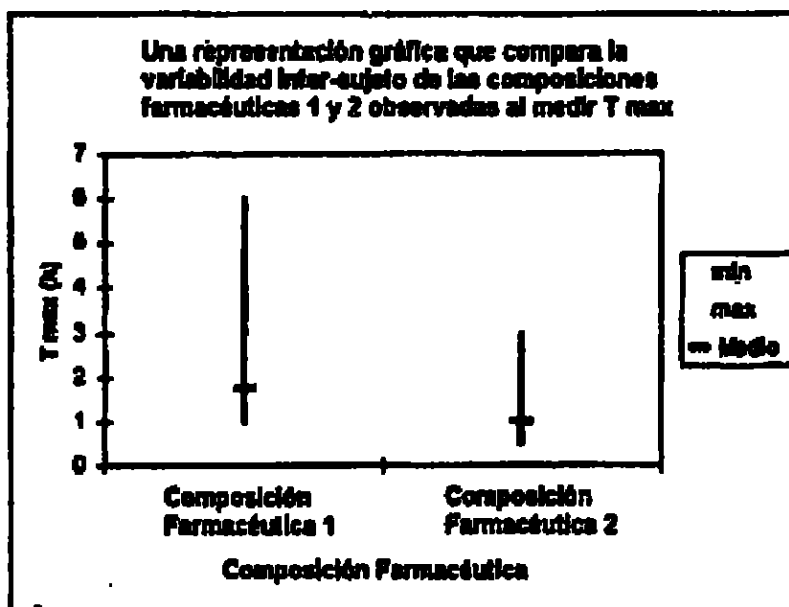
44

en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición que se media por COX-2.

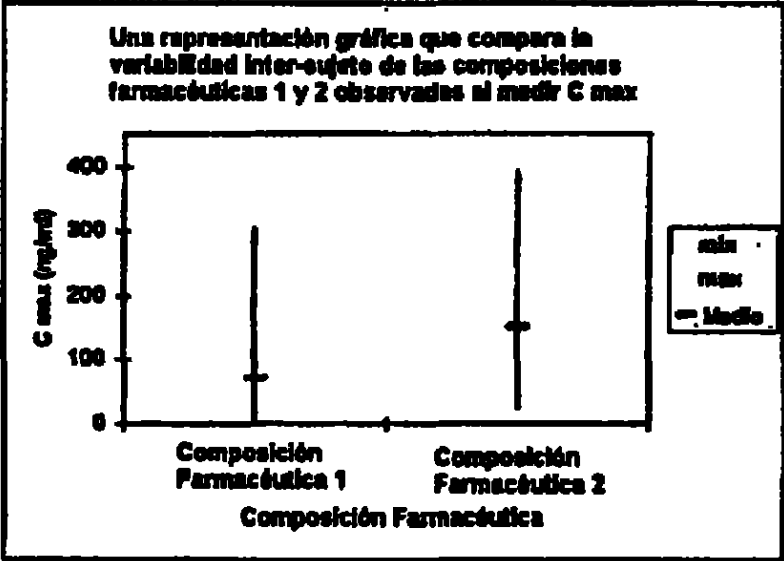
Gráfica 1:



Gráfica 2:



Gráfica 3



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ◆ Descripción de la invención [X] 30
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X] 46
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha _____

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

2020

Bogotá D C

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA
Apoderado
GLAXO GROUP LIMITED

Oficio N° 6862

ASUNTO:

Radicación N°	04-80075
Solicitud internacional	PCTEP03/02698
Fecha inicio fase nacional	2004-10-15
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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 CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

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

202063 24 SET. 2004