

**Clarke, Mod**

**COLOMBIA**

**P-3237**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 08-029322-A-00003-0000**

Fecha: 2012-08-22 15:00:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 32

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **08.029.322 A**

Solicitud de patente a nombre de **INTERMUNE, INC.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **INTERMUNE, INC.**, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **5592** notificado por fijación en lista el 11 de abril de 2012, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 18 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

## 2. Claridad de la Solicitud

Inicialmente, es deseo del solicitante poner de presente que la reivindicación independiente 1 dirigida a "el método para preparar una granulación" ha sido cancelada y las reivindicaciones dependientes han sido modificadas en consecuencia, para ser dirigidas a la formulación del granulado descrito en la reivindicación original 4; en consecuencia, se solicita respetuosamente retirar la objeción hecha por cuanto a la aparente falta de soporte la vista de lo anterior.

Se aclara que la palabra granulación se ha reemplazado por la palabra "granulado" cuando se hace referencia al producto.

Las reivindicaciones han sido objetadas por describir incorporaciones alternativas en una reivindicación única. Las reivindicaciones han sido modificadas para eliminar las incorporaciones alternativas dentro de las reivindicaciones individuales. Por lo tanto, se solicita retirar esta objeción.

Las reivindicaciones 1 - 4 y 6 han sido rechazadas por carecer de concisión y claridad por no describir compuestos específicos y en su lugar describir "excipiente", "ligante", "relleno", "desintegrador" y "lubricante". Los excipientes aceptables farmacéuticamente son bien conocidos en el arte; por lo tanto, una persona versada en el arte fácilmente podría determinar si un componente es un excipiente aceptable farmacéuticamente, y particularmente, un desintegrador, ligante, relleno o lubricante, como se reivindica. En consecuencia, respetuosamente se presenta que el alcance de la invención es claro.

A lo anterior, se desea adicionar que la farmacopea de los EE.UU., establece estándares para la fabricación de productos farmacéuticos y proporciona una descripción de los excipientes aceptables farmacéuticamente. De esta manera, al no existir una farmacopea colombiana, es importante se tenga en cuenta que la Farmacopea de los EE.UU. puede servir de base como evidencia de que una persona de ordinario versada en el arte entendería fácilmente la descripción de los excipientes aceptables farmacéuticamente en las reivindicaciones debido a que la Farmacopea de los EE.UU., tiene una iniciativa con Colombia (bajo las actividades de la Farmacopea de los EE.UU., "Promoción de la Calidad de los Medicamentos") para promover las buenas prácticas de manufactura de productos farmacéuticos. Ver <http://www.usp.org/worldwide/dqi/regions/caribbean.html>. Por lo tanto, se presenta que la persona versada en la materia sería consciente de que la Farmacopea de los EE.UU., describe los excipientes aceptables farmacéuticamente. En consecuencia, la persona versada en el arte fácilmente es capaz de determinar los excipientes aceptables farmacéuticamente (tales como desintegradores, ligantes, rellenos, y lubricantes) como se expone en las reivindicaciones. Por lo tanto, respetuosamente solicitamos que el alcance de las reivindicaciones se tome como claro.

Las reivindicaciones 1 - 6 y 8 han sido objetadas por caracterizar el método por medio de un excipiente, el cual se caracteriza por medio de su uso en el aumento de la respuesta farmacocinética. Las reivindicaciones, según se han modificado, se dirigen a las formulaciones de granulado y no a los métodos. Igualmente, se aclara que el aumento citado asociado con una cantidad efectiva de ligante no es un resultado esperado, sino más bien un resultado sorprendente. Como se

demuestra a continuación. Alguien versado en el arte no habría esperado que el ligante tuviera algún efecto sobre las propiedades farmacocinéticas de la pirfenidona. El solicitante ha encontrado ventajosamente y demostrado que la inclusión de una cantidad efectiva de ligante puede aumentar el AUC de la pirfenidona.

La Reivindicación 18 se objetó por hacer referencia a un resultado esperado (i.e., estabilidad de la formulación). La reivindicación 18 se canceló. Por lo tanto se solicita respetuosamente retirar esta objeción.

Con respecto a las reivindicaciones relativas a usos, se aclara que las reivindicaciones 16, 17, y 19 han sido canceladas. Por lo tanto se solicita respetuosamente retirar esta objeción.

Por consiguiente, se considera que con las modificaciones efectuadas y con las aclaraciones anteriores, se deben tener por superadas las objeciones formuladas con base al no cumplimiento de las disposiciones de los artículos 30, 22, 14 y 21.

## **2. Nivel Inventivo**

Inicialmente, con respecto a la objeción hecha en cuanto a la aparente falta de nivel inventivo, deseamos poner de presente que el Solicitante difiere de la opinión del Examinador en cuanto a que las anterioridades D1 y D2 proporcionan la información necesaria para que una persona versada en la materia obtenga de manera obvia la presente invención.

Las nuevas reivindicaciones se dirigen a formulaciones de granulado de pirfenidona que incluyen pirfenidona como ingrediente activo junto con una cantidad efectiva de ligante para aumentar el AUC de la pirfenidona. El soporte para describir una formulación de granulado de pirfenidona con excipientes se puede encontrar en toda la descripción. Ver por ejemplo la descripción en el párrafo 54 y 55 (con referencia a las ventajas terapéuticas y la estabilidad de las "formulaciones de pirfenidona/excipiente"). Por ejemplo, la descripción divulga que " es... un objeto de esta divulgación proporcionar formulaciones farmacéuticas de pirfenidona capaces de acciones terapéuticas ventajosas". Descripción en 6. Además se divulga en la descripción la preparación de una forma de granulación de la combinación pirfenidona/excipiente, junto con una composición ejemplar de una formulación de pirfenidona/excipiente, que está contenida en una cápsula cubierta, en la Figura 6. Ver la descripción en los párrafos 47-48 (que divulga un método de preparación de una granulación de pirfenidona) y en el párrafo 49 (se proporciona "Una composición ejemplar de

cápsulas que contienen la formulación pirfenidona/excipiente [sic] que se preparó y ensayó en la Figura 6.").

D1 no reconoce el beneficio inesperado de la mejora en las propiedades farmacocinéticas (PK) que resultan a partir de las formulaciones granuladas reivindicadas, como se ha demostrado en las dos declaraciones presentadas en la solicitud principal. D2 no añade nada de relevancia sólo se refiere a métodos generales de formación de granulaciones. D2 no se refiere a formulaciones de pirfenidona, mucho menos proporciona cualquier sugerencia de que un ligante pueda tener efectos deseables sobre las propiedades farmacocinéticas de la pirfenidona.

Así las cosas, deseamos allegar dos declaraciones hechas por los inventores de la presente solicitud. Específicamente, se clara que los solicitantes han demostrado tanto en la descripción y en las declaraciones del inventor anexas a este memorial, que la formulación reivindicada, tiene una cantidad efectiva de ligante, tal como se reivindicó, que demuestra inesperadamente mejora en el AUC en comparación con una tableta del arte previo que tiene pirfenidona con excipientes (la tableta "Shionogi", que es la incorporación comercial de D1) o una cápsula del arte previo que contiene pirfenidona sin excipientes (La cápsula "Schmidt"). La evidencia en la descripción y las declaraciones se obtuvieron mediante la administración oral de las formulaciones reivindicadas en una cápsula dura cubierta. La descripción reconoce que las propiedades farmacocinéticas ventajosas descritas resultan de la formulación pirfenidona/excipiente. Ver la descripción en el párrafo 54 ("Además de las ventajas terapéuticas de las formulaciones pirfenidona/excipiente proporcionadas en este documento, estas cápsulas y formulaciones también muestran buena estabilidad bajo diversas condiciones de almacenamiento a través del tiempo.").

En particular, la descripción divulga que se cree que:

Los ligantes tales como la celulosa micro-cristalina o povidona interactúan favorablemente con el grupo carbonilamido de la pirfenidona formando un complejo transitorio que entonces puede disociarse, dando como resultado una lenta acumulación en la concentración plasmática de pirfenidona, o disminución lenta o aclaramiento en la concentración plasmática.

La descripción en las páginas 11-12, del párrafo 52. Este incremento benéfico en el AUC también se evidencia en la descripción en la página 11, párrafo 51 y en la Figura 5, las cuales demuestran que cuando los datos se normalizaron para la

proporcionalidad de la dosis y la influencia en los parámetros PK resultantes de los ensayos en ayuno frente a un estado alimentado, la formulación reivindicada, administrada oralmente en una cápsula dura cubierta, demostró un aumento mayor de 60% en el AUC en comparación con la cápsula cubierta que contiene pirfenidona sola.

En el momento de la invención, se habría esperado que un paciente expuesto a la dosificación total de pirfenidona (medida por el AUC) con una formulación de granulado pirfenidona como se reivindica fuera el mismo que una cápsula que no tiene excipientes o una formulación de tableta que tiene excipientes porque no había un efecto conocido de excipientes sobre la exposición de la pirfenidona. Ver la segunda declaración en las páginas 1-2, 4, en cambio, una cápsula de acuerdo con la invención sorprendentemente produce una mayor AUC en comparación con la cápsula sin excipientes. Id. en p. 1, 4, p. 3. 10 y en la Tabla 1. La magnitud del aumento en el AUC (un aumento mayor que 60% en comparación con pirfenidona sin excipientes), también es sorprendente. Id.

Una formulación de acuerdo con las reivindicaciones, en comparación con la tableta del arte previo de la pirfenidona con excipientes, también demostró de **manera inesperada**, propiedades farmacocinéticas beneficiosas. La formulación granulada reivindicada, administrada oralmente en una cápsula cubierta se comparó con diversos estudios que informan sobre una tableta conocida, la tableta Shionogi, que es ahora la forma de implementación comercial de la tableta descrita en D1. Ver la primera declaración en la pág. 3, 14 (a) (que identifica que la tableta es la implementación comercial de D1). Para permitir la comparación directa de las propiedades farmacocinéticas de la formulación granulada de pirfenidona reivindicada y el comprimido Shionogi, los datos farmacocinéticos de la tableta de Shionogi se normalizaron (i.e., a escala) con base en la proporcionalidad de dosis y la influencia sobre los parámetros PK resultantes de la prueba en ayuno versus un estado alimentado. Ver la primera declaración en la pág. 3, 11 y 12. Como se muestra en la Tabla 1 de la primera Declaración, la formulación de pirfenidona reivindicada, administrada oralmente en una cápsula dura cubierta, demostró un aumento mayor de 30% en la exposición (AUC) total al compararla con la tableta de Shionogi. Ver la primera declaración en las páginas 5, 16. Al mismo tiempo, la formulación granulada de pirfenidona reivindicada, también demostró inesperadamente un valor C<sub>max</sub> más bajo o sustancialmente similar comparado con el de la tableta Shionogi. Id. La combinación de aumento del AUC y la C<sub>max</sub> disminuida o equivalente es también beneficiosa porque puede permitir una mayor exposición total de pirfenidona sin aumento concomitante en la ocurrencia de eventos adversos (efectos colaterales), por ejemplo. Id. Estos resultados evidencian que la formulación granulada reivindicada muestra un AUC superior, así como también

la inesperada propiedad benéfica de la  $C_{máx}$  disminuida o equivalente en combinación con el aumento del AUC.

Por lo tanto, contrario a la afirmación del examinador, la respuesta farmacocinética asociada con la inclusión de la cantidad efectiva de ligante en la formulación granulada reivindicada no es un resultado esperado. De hecho, se ha demostrado que tal resultado no se logró con la formulación descrita en D1. En contraste con D1, la descripción y los datos proporcionados demuestran que la formulación granulada reivindicada tiene un ligante que mejora la absorción tal como celulosa micro-cristalina o povidona (como se expone en las reivindicaciones) que interactúa con el grupo carbonilamido de la pirfenidona mostrando AUC mejorada cuando se compara tanto con la tableta que contiene pirfenidona y excipientes, como con una cápsula de pirfenidona sola. Los solicitantes han, por lo tanto, reconocido y demostrado benéficamente una relación entre la inclusión de un ligante y el AUC resultante de la formulación granulada reivindicada. Tal relación no se describe o sugiere en D1 o D2, y es, de hecho, contrario a lo esperado en el arte. Por lo tanto, en ausencia de la divulgación de los inventores, alguien versado en el arte no tendría ninguna motivación para la selección o modificación de la cantidad o tipo de ligante para lograr un aumento en el AUC. La formulación granulada reivindicada, por lo tanto, es más que una mera colección de enteros conocidos, y, por lo tanto, es inventiva sobre las referencias citadas.

Así las cosas, consideramos que la reivindicación 1 y las reivindicaciones dependientes tienen un nivel inventivo sobre D1, D2 y la combinación de D1 y D2.

Por consiguiente, teniendo en cuenta los argumentos presentados, se concluye que las enseñanzas de las anterioridades citadas por su Despacho no llevan a un técnico versado en la materia a obtener la presente invención ya que no revela o enseña las características técnicas esenciales relacionadas con la misma, tal como acá es reivindicada. Lo anterior si se tiene en cuenta que para el estudio de nivel inventivo el Examinador no puede adoptar la posición de un inventor y que además no puede partir de la solución dada sino simplemente de lo que expresamente revelen el o los documentos más cercanos del estado del arte.

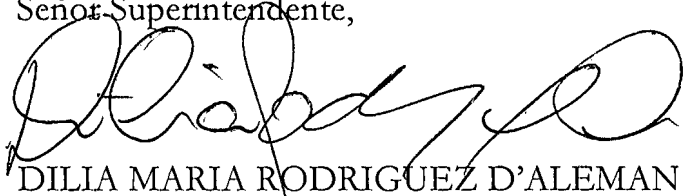
Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la

6

interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *“habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares”* y *“(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso”*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

Señor Superintendente,



DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882

TP 20824 CSJ

**PRIMERA DECLARACIÓN**

**EN LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS REGISTRADAS  
DE LOS ESTADOS UNIDOS**

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| Solicitantes: R. Radhakrishnan et al. | ) |
|                                       | ) |
| Número de serie: 12/426,182           | ) |
|                                       | ) |
| Radicado: Abril 17, 2009              | ) |
|                                       | ) |
| Título: Formulación en cápsula        | ) |
| De Pirfenidona y                      | ) |
| Excipientes aceptables                | ) |
| Farmacéuticamente                     | ) |
|                                       | ) |
| Grupo de la Unidad del Arte: 4305     | ) |
| Examinador Humera N. Sheikh           | ) |
|                                       | ) |
| Expediente N°: 30481/30005B           | ) |

**DECLARACIÓN DE RAMACHANDRAN RADHAKRISHNAN, PH.D.**

**DE CONFORMIDAD CON EL 37 C.F.R. § 1.132**

Comisionado para Patentes

P.O. BOX 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Apreciado Señor:

Yo, Ramachandran Radhakrishnan, Ph. D. por este medio declaro que:

1. Yo he revisado la solicitud de patente en trámite de los subtítulos anteriores, y estoy familiarizado con el tema allí descrito.

2. Yo he revisado y estoy familiarizado con una acción oficial de la Oficina de Patentes y Marcas de los EE.UU. con fecha Noviembre 18 de 2009 en la que la USPTO rechazó la reivindicación de la solicitud.
3. Yo he revisado y estoy familiarizado con las referencias citadas en la acción oficial de Noviembre 18 de 2009. Específicamente, yo he revisado y estoy familiarizado con:
  - (a) Patente de los EE.UU. No. 3.974.281 ("Gadekar");
  - (b) Patente de los EE.UU. N° 5.591.766 ("Bang");
  - (c) Patente de los EE.UU. No. 6.300.349 ("Margolin");
  - (d) Publicación de la Patente de los EE.UU. N° 2004/0048902 ("Kiyonaka"); y
  - (e) Publicación de Patente Internacional N° WO 2004/019863 ("Hsu").
4. En el Apéndice adjunto: "A" se establece una descripción de mi experiencia laboral y educativa. Con base en estas experiencias, estoy calificado para proporcionar los comentarios que se presentan en este documento a consideración sobre el tema de la solicitud en trámite.
5. Yo presento esta Declaración para aclarar las pruebas farmacocinéticas subyacentes en los datos reportados en la solicitud en trámite, y para proporcionar evidencia adicional de los resultados farmacocinéticos

asociados con la cápsula reivindicada por la solicitud en trámite. Yo también presento esta Declaración para comparar la cápsula inventiva sobre la tableta Shionogi que contiene excipientes (descritos en una o varias publicaciones citadas en la Acción oficial USPTO de fecha noviembre 18 de 2009), y para destacar el beneficio inesperado de la cápsula inventiva.

6. Como se describe en detalle a continuación, la cápsula de la invención demuestra propiedades farmacocinéticas benéficas inesperadas en comparación con las tabletas Shionogi que contienen pirfenidona con excipiente. Una cápsula de acuerdo con la invención produce inesperadamente una exposición total más alta de la pirfenidona (AUC), cuando se administra la misma cantidad del medicamento. El AUC para la cápsula inventiva es por lo menos 30% mayor que el de la tableta. Además, la concentración plasmática máxima de pirfenidona ( $C_{m\acute{a}x}$ ) alcanzada por una cápsula de acuerdo con la invención es comparable a o más baja que la  $C_{m\acute{a}x}$  que resulta de las tabletas Shionogi. La combinación del aumento del AUC y la disminución o equivalencia de la  $C_{m\acute{a}x}$  también es beneficiosa, porque puede permitir una exposición total de pirfenidona aumentada sin, por ejemplo, un incremento concomitante en la ocurrencia de eventos adversos (efectos colaterales).
7. La solicitud en trámite suministra detalles de los estudios farmacocinéticos en la cápsula de la invención. Tengo entendido que los estudios de los resultados que se describen en la Figura 5, se realizaron utilizando una dosis única de 801 mg de pirfenidona (como tres cápsulas de 267 mg), de acuerdo con la composición descrita en la Figura 6 de la solicitud).

8. Otro estudio farmacocinético se realizó en la cápsula reivindicada, y el resultado se reporta a continuación. La formulación de la cápsula utilizada en este estudio adicional era idéntica a la formulación descrita en la solicitud en trámite (ver la descripción en la Figura 6 de la solicitud en trámite). En el estudio adicional, las propiedades farmacocinéticas se midieron también después de la administración de una dosis única de 801 mg de pirfenidona (como tres cápsulas de 267 mg) a Adultos saludables en estado de alimentación.
9. Los resultados benéficos inesperados descritos en este documento se soportan en ambos estudios reportados en la solicitud como se radicó, y el estudio farmacocinético adicional descrito antes. Los resultados de los dos estudios son consistentes el uno con el otro.
10. Para comparar los resultados de los estudios en las cápsulas inventivas y las tabletas Shionogi descritas en diversas publicaciones, es necesario normalizar los resultados reportados a cantidades de dosificación común y condiciones de ayuno/alimentación.
11. Se sabe que los parámetros farmacocinéticos  $C_{\max}$  y AUC para las formulaciones de tableta del arte previo aumentan casi proporcionalmente con un incremento en la cantidad de pirfenidona administrada en la prueba farmacocinética. Ver el informe de reglamentación de The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency con respecto a la tabletas Pirespa (En adelante "el Informe de Reglamentación Shionogi", que se adjunta como Apéndice B), pág. 21, ¶1. En virtud del ¶ 3.(ii). A. (1).3). La

relación de la dosis ("los valores de  $C_{\text{máx}}$  y AUC aumentaron de una manera casi proporcional a las dosis administradas"), y en p. 4. ¶1, bajo § 4 (i). A.1) (b) estudio de dosis múltiple en adultos japoneses saludables. Con base en la proporcionalidad de la dosis de  $C_{\text{máx}}$  y AUC, la comparación de los datos farmacocinéticos aquí descritos se basa en la normalización de los datos del reporte Shionogi a una dosis de 801 mg.

12. También se sabe que cada uno de los parámetros farmacocinéticos  $C_{\text{máx}}$  y AUC serán diferentes dependiendo de si la pirfenidona se administra bajo condiciones de ayuno o en estado de alimentación. Ver el Apéndice B, en p. 41. ¶1, en virtud del ¶4. (i). A.2) estudio del efecto del alimento. Para tener en cuenta el cambio en  $C_{\text{máx}}$  y AUC resultante de las condiciones de ayuno usadas para un estudio, los resultados reportados de los estudios Shionogi realizados en estado de ayuno se normalizaron para las condiciones de alimentación usando el factor de conversión reportado en el reglamento para la tableta Shionogi. El Apéndice B en la p. 41 ¶1, en virtud del ¶ 4. (i). A.2) estudio del efecto del alimento. Como se reportan en el Informe de reglamentación Shionogi, se observa una reducción en  $C_{\text{máx}}$  de aproximadamente 53% para el estado de alimentación en comparación con el estado de ayuno, mientras que el AUC en el estado de alimentación fue de cerca del 76% del AUC en el estado de ayuno.
13. Los parámetros  $C_{\text{máx}}$  y AUC no se afectan sustancialmente por el uso de dosificación múltiple, formas de dosificación, en comparación con las formas de dosificación únicas.

14. La comparación de las propiedades farmacocinéticas de una cápsula de la invención y las propiedades farmacocinéticas de la tableta de pirfenidona Shionogi con excipientes ilustra los resultados benéficos inesperados alcanzados utilizando la cápsula inventiva.

(a) Las tabletas conocidos son las tabletas Shionogi & Co. Ltd (ahora vendidas en Japón bajo el nombre de PIRESPA), que contienen pirfenidona y excipientes, estas tabletas son la forma comercial de las tabletas divulgadas en la referencia Kiyonaka (referencia D8 identificada en el AESD) que se asigna a Shionogi & Co. Ltd. El Informe de Reglamentación Shionogi proporciona datos farmacocinéticos de los estudios clínicos realizados con las tabletas Pirespa, la Fase II de los cuales también se divulga en la especificación de la presente solicitud. Ver Apéndice en pp 40-42; ver también la especificación en p. 8 ¶29 (que reporta los resultados del estudio Fase II Shionogi).

(b) Los datos de exposición total reportados en el Informe de Reglamentación Shionogi son las AUC durante un período de 0 a 48 horas desde la dosificación ( $AUC_{0-48}$ ), mientras que los datos de las AUC reportados para las cápsulas reivindicadas están entre 0 a 72 horas ( $AUC_{0-72}$ ). En vista de las aproximadamente 2 horas de vida media de la pirfenidona, la exposición adicional de la pirfenidona durante el período de tiempo de 48 horas a 72 horas sería insignificante, En consecuencia, el  $AUC_{0-48}$  y  $AUC_{0-72}$  son equivalentes para los propósitos de la presente comparación.

15. La Tabla 1 suministra una comparación de las propiedades farmacocinéticas de una cápsula de acuerdo con la invención y la tableta conocida. Como se señaló antes, los datos farmacocinéticos de las tabletas conocidas se normalizaron con base en la cantidad de dosificación y el estado de alimentación/ayuno para la comparación con la cápsula reivindicada.

**Tabla 1: Comparación de las propiedades farmacocinéticas de la Cápsula reivindicada y la Tableta conocida de pirfenidona con excipientes.**

|                                                                                                | Cmáx (µg/mL) |             | Cmáx (µg/mL . hr) |              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------|-------------------|--------------|
|                                                                                                | Reportado    | Normalizado | Reportado         | Normalizado  |
| Cápsula Reivindicada -Grupo I (datos reportados en la Figura 5)                                | 8.04         |             | 62.4              |              |
| Cápsula Reivindicada -Grupo II (datos reportados en la Figura 5)                               | 7.68         |             | 59.3*             |              |
| Cápsula reivindicada (datos resultantes del estudio farmacocinético adicional - 801 mg)        | 7.80         |             | 58.6*             |              |
| Fase I tableta Shionogi de 200 mg                                                              | 3.88         | 8.24        | 13.97**           | 42.52        |
| Fase I tableta Shionogi de 400 mg (en estado de ayuno)                                         | 9.24         | 9.81        | 29.10**           | 44.29        |
| Fase I tableta Shionogi de 400 mg (del estudio de alimentación/ayuno – estado de alimentación) | 4.88         | 9.77        | 22.13**           | 44.32        |
| Fase I tableta Shionogi de 600 mg                                                              | 10.57        | 7.48        | 37.03**           | 37.57        |
| Fase II tableta Shionogi de 200 mg                                                             | 2.70         | 10.81       | 7.31***           | 29.28        |
| Fase III tableta Shionogi de 400 mg                                                            | 7.40         | 14.82       | No reportado      | No reportado |
| Fase III tableta Shionogi de 600 mg                                                            | 11.20        | 14.93       | No reportado      | No reportado |

\* AUC 0-72 horas

\*\* AUC 0-48 horas

\*\*\* AUC 0-4 horas

16. La cápsula de la invención demuestra propiedades farmacocinéticas benéficas inesperadas al compararla con las tabletas Shionogi que contienen pirfenidona con excipientes. Específicamente, la cápsula de la invención demuestra un aumento inesperado en la exposición total (AUC). Como se muestra en la Tabla 1, la cápsula reivindicada demuestra un aumento mayor del 30% en el AUC. La cápsula de la invención también produce un valor Cmáx mas bajo o sustancialmente similar al compararlo con las tabletas Shionogi que contienen pirfenidona y excipientes. La combinación de un AUC aumentado y un Cmáx disminuido o comparable también es benéfica, porque proporciona una absorción total aumentada de la pirfenidona, sin la ocurrencia, por ejemplo, aumento en los eventos adversos (efectos colaterales).

17. Todas las declaraciones hechas en este documento son de mi propio conocimiento, son verdaderas y todas las declaraciones hechas sobre la información y la creencia se cree que son verdad, y además que éstas declaraciones se hicieron con el conocimiento de que las declaraciones falsas deliberadas y las similares, son hechos punibles con multa o encarcelamiento o ambos, bajo 18 USC § 1001 y puede poner en peligro la validez de la solicitud o cualquier patente que pueda expedirse al respecto.

Presentado respetuosamente,

Fecha 16 de Diciembre 2009

Por \_\_\_\_\_

Firma

Ramachandran Rodhakkrishnan

Nombre impreso

IN THE UNITED STATES PATENT  
AND TRADEMARK OFFICE

Applicants: R. Radhakrishnan et al. )  
Serial No.: 12/426,182 )  
Filed: April 17, 2009 )  
Title: Capsule Formulation of )  
Pirfenidone and )  
Pharmaceutically Acceptable )  
Excipients )  
Group Art Unit: 4305 )  
Examiner: Humera N. Sheikh )  
Attorney Docket No.: 30481/30005B )

DECLARATION OF RAMACHANDRAN RADHAKRISHNAN, PH.D.  
PURSUANT TO 37 C.F.R. § 1.132

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, Virginia 22313-1450

Dear Sir:

I, Ramachandran Radhakrishnan, Ph.D., hereby declare that:

1. I have reviewed the above-captioned pending patent application, and am familiar with the subject matter disclosed therein.
2. I have reviewed and am familiar with a U.S. Patent and Trademark Office (USPTO) official action dated November 18, 2009 in which, the USPTO rejected claims of the application.
3. I have reviewed and am familiar with the references cited in the November 18, 2009, official action. Specifically, I have reviewed and am familiar with:
  - (a) U.S. Patent No. 3,974,281 ("Gadekar");
  - (b) U.S. Patent No. 5,591,766 ("Bang");
  - (c) U.S. Patent No. 6,300,349 ("Margolin");
  - (d) U.S. Patent Publication No. 2004/0048902 ("Kiyonaka"); and
  - (e) International Patent Publication No. WO 2004/019863 ("Hsu").

4. Set forth in the attached Appendix "A" is a description of my educational and employment experiences. Based on these experiences, I am qualified to provide the comments set forth herein regarding the subject matter of the pending application.
5. I submit this Declaration to clarify the pharmacokinetic tests underlying the data reported in the pending application, and to provide additional evidence of the pharmacokinetic results associated with the capsule claimed by the pending application. I also submit this Declaration to compare the inventive capsule over the Shionogi tablet containing excipients (described in one or publications cited in the USPTO official action dated November 18, 2009), and to highlight the unexpected benefit of the inventive capsule.
6. As described in detail below, the capsule of the invention demonstrates unexpected, beneficial pharmacokinetic properties as compared to the Shionogi tablets containing pirfenidone with excipients. A capsule according to the invention results in an unexpectedly higher total exposure of pirfenidone (AUC), when the same amount of drug is administered. The AUC for the inventive capsule is at least 30% greater than the tablet. In addition, the maximum plasma concentration of pirfenidone (Cmax) achieved by a capsule according to the invention is comparable to or lower than the Cmax which results from the Shionogi tablets. The combination of increased AUC and decreased or equivalent Cmax is also beneficial, because it can allow for increased total exposure of pirfenidone without a concomitant increase in the occurrence of adverse events (side effects), for example.
7. The pending application provides details of pharmacokinetic studies on the capsule of the invention. It is my understanding that the studies, the results of which are described in Figure 5, were performed using a single dose of 801 mg pirfenidone (as three 267mg capsules), according to the composition described in Figure 6 of the application).
8. Another pharmacokinetic study was performed on the claimed capsule, and the results are reported below. The capsule formulation used in this additional study was identical to the formulation described in the pending application (see description in Figure 6 of the pending application). In the additional study, the pharmacokinetic properties were also measured after administration of a single 801 mg dose of pirfenidone (as three 267mg capsules) to healthy adults in a fed state.
9. The unexpected beneficial results described herein are supported by both the study reported in the application as filed, and the additional pharmacokinetic study described above. The results of the two studies are consistent with each other.

10. To compare results of the studies on the inventive capsules and the Shionogi tablets described in the various publications, it is necessary to normalize the reported results to common dosage amounts and fast/fed conditions.
11. It is known that the pharmacokinetic parameters Cmax and AUC for the prior art tablet formulations increase nearly proportionally with an increase in the amount of pirfenidone administered in the pharmacokinetic testing. See the regulatory report from The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency regarding the Pirespa tablets (hereinafter "the Shionogi Regulatory Report", attached as Appendix B) at p. 21, ¶ 1, under § 3.(ii).A.(1).3) Dose relationship ("Cmax and AUC values increased in a manner nearly proportional to administered doses"), and at p. 4, ¶ 1, under §4(i).A.1)(b) Multiple dose study in health Japanese adults. Based on the dose proportionality of Cmax and AUC, the comparison of pharmacokinetic data described herein is based on normalization of the Shionogi reported data to an 801 mg dosage.
12. It is also known that each of the pharmacokinetic parameters Cmax and AUC will differ depending on whether pirfenidone is administered under fasting or fed conditions. See Appendix B at p. 41, ¶ 1, under § 4.(i).A.2) Food effect study. To account for the change in Cmax and AUC resulting from fasting conditions used for a study, reported results of Shionogi studies performed in a fasted state were normalized to fed conditions using the conversion factor reported in the regulatory report for the Shionogi tablet. Appendix B at p. 41 ¶ 1, under § 4.(i).A.2) Food effect study. As reported in the Shionogi Regulatory Report, an approximately 53% reduction in Cmax was observed for the fed state as compared to the fasting state, while the AUC in the fed state was about 76% the AUC in the fasted state.
13. Cmax and AUC parameters are not substantially affected by dosing using multiple dosage forms as compared to single dosage forms.
14. Comparison of the pharmacokinetic properties of a capsule of the invention and the pharmacokinetic properties of the Shionogi pirfenidone tablet with excipients illustrates the unexpected, beneficial results achieved when using the inventive capsule.
  - (a) The known tablets are Shionogi & Co. Ltd's tablets (now sold in Japan under the trade name PIRESPA), which contain pirfenidone and excipients. These tablets are the commercial form of the tablets disclosed in the Kiyonaka reference (Reference D8 identified on the AESD) which is assigned to Shionogi & Co. Ltd. The Shionogi Regulatory Report provides pharmacokinetic data from clinical studies performed on the Pirespa tablets, Phase II of which is also disclosed in the specification of the present

application. See Appendix B at pp. 40-42; see also the specification at p. 8, ¶ 29 (reporting the results of the Shionogi Phase II study).

- (b) Total exposure data reported in the Shionogi Regulatory Report is AUC over the period 0 to 48 hours from dosing ( $AUC_{0-48}$ ), while the AUC data reported for the claimed capsule is 0 to 72 hours ( $AUC_{0-72}$ ). In view of the approximately 2 hour half-life of pirfenidone, the additional exposure of pirfenidone over the time period from 48 hours to 72 hours would be negligible. Accordingly,  $AUC_{0-48}$  and  $AUC_{0-72}$  are equivalent for purposes of the present comparison.
15. Table 1 provides a comparison of the pharmacokinetic properties of a capsule according to the invention and the known tablet. As noted above, the pharmacokinetic data of the known tablets were normalized based on dosage amount and fed/fasted state for comparison to the claimed capsule.

Table 1: Comparison of Pharmacokinetic Properties of the Claimed Capsule and the Known Pirfenidone Tablet with Excipients.

|                                                                                          | Cmax (µg/mL) |            | AUC (µg/mL · hr) |              |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------|------------------|--------------|
|                                                                                          | reported     | normalized | reported         | normalized   |
| Claimed Capsule – Group I (data reported in Figure 5)                                    | 8.04         |            | 62.4*            |              |
| Claimed Capsule – Group II (data reported in Figure 5)                                   | 7.68         |            | 59.3*            |              |
| Claimed Capsule (data resulting from the additional pharmacokinetic study – 801 mg dose) | 7.80         |            | 58.6*            |              |
| Shionogi Phase I 200 mg Tablet                                                           | 3.88         | 8.24       | 13.97**          | 42.52        |
| Shionogi Phase I 400 mg Tablet (fasted state)                                            | 9.24         | 9.81       | 29.10**          | 44.29        |
| Shionogi Phase I 400 mg Tablet (from fed/fasted study – fed state)                       | 4.88         | 9.77       | 22.13**          | 44.32        |
| Shionogi Phase I 600 mg Tablet                                                           | 10.57        | 7.48       | 37.03**          | 37.57        |
| Shionogi Phase II 200 mg Tablet                                                          | 2.70         | 10.81      | 7.31***          | 29.28        |
| Shionogi Phase III 400 mg Tablet                                                         | 7.40         | 14.82      | Not reported     | Not reported |
| Shionogi Phase III 600 mg Tablet                                                         | 11.20        | 14.93      | Not reported     | Not reported |

\* AUC 0-72 hours

\*\* AUC 0-48 hours

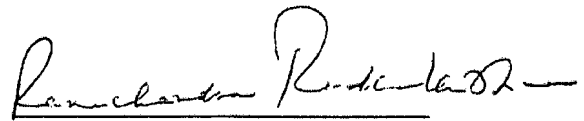
\*\*\* AUC 0-4 hours

16. The capsule of the invention demonstrates unexpected, beneficial pharmacokinetic properties as compared to the Shionogi tablets containing pirfenidone with excipients. Specifically, the inventive capsule demonstrates an unexpected increase in total exposure (AUC). As shown in Table 1, the claimed capsule demonstrates a greater than 30% increase in AUC. The capsule of the invention also results in a lower or substantially similar Cmax value as compared to the Shionogi tablets containing pirfenidone and excipients. The combination of an increased AUC and decreased or comparable Cmax is also beneficial, because it provides for increased total absorption of the pirfenidone without increase in the occurrence of adverse events (side effects), for example.
17. All statements made herein are of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true, and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment or both under 18 U.S.C. § 1001 and may jeopardize the validity of the application or any patent which may issue thereon.

Respectfully submitted,

Dated: 16<sup>th</sup> December 2009

By:

  
Signature

Ramachandran Radhakrishnan, Ph.D.  
Printed Name

**SEGUNDA DECLARACIÓN**

**EN LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS REGISTRADAS  
DE LOS ESTADOS UNIDOS**

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| Solicitantes: R. Radhakrishnan et al. | ) |
|                                       | ) |
| Número de serie: 12/426,182           | ) |
|                                       | ) |
| Radicado: Abril 17, 2009              | ) |
|                                       | ) |
| Título: Formulación en cápsula        | ) |
| De Pirfenidona y                      | ) |
| Excipientes aceptables                | ) |
| Farmacéuticamente                     | ) |
|                                       | ) |
| Grupo de la Unidad del Arte: 4305     | ) |
|                                       | ) |
| Examinador Humera N. Sheikh           | ) |
|                                       | ) |
| Expediente N°: 30481/30005B           | ) |

**DECLARACIÓN DE RAMACHANDRAN RADHAKRISHNAN, PH.D.**

**DE CONFORMIDAD CON EL 37 C.F.R. § 1.132**

Comisionado para Patentes

P.O. BOX 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Apreciado Señor:

Yo, Ramachandran Radhakrishnan, por este medio declaro que:

1. Yo soy un inventor con el nombre antes mencionado de la solicitud de patente adjunta. Yo he revisado la solicitud, y estoy familiarizado con el tema descrito en este documento.

2. Mis experiencias educativas y laborales se establecen en el adjunto "A" de la Declaración del 16 de diciembre de 2009. Con base en estas experiencias, yo estoy calificado para proporcionar los cometarios establecidos en este documento en relación con la materia de la solicitud en trámite.
3. Presento esta declaración para aclarar los datos reportados en la solicitud en trámite con respecto a una cápsula, sin excipientes, también presento esta Declaración para proporcionar una explicación de cómo las propiedades farmacocinéticas de la cápsula inventiva se pueden comparar con las propiedades farmacocinéticas de una cápsula que contiene pirfenidona sin excipientes, así como describir el beneficio inesperado de la cápsula inventiva.
4. Como se describe en Detalle a continuación, la cápsula de la invención demuestra de manera inesperada, propiedades farmacocinéticas benéficas en comparación con una cápsula que contiene pirfenidona sin excipientes. En el momento de la invención, uno hubiera esperado que el AUC de un paciente (área bajo la curva concentración-tiempo) de dosificaciones con una cápsula que tiene excipientes fuera la misma al compararla con una cápsula que no tiene excipientes. En cambio, una cápsula de acuerdo con la invención sorprendentemente produce un mayor AUC en comparación con una cápsula sin excipientes. Además, la magnitud del aumento en el AUC también es sorprendente. Específicamente, el AUC para la cápsula inventiva es por lo menos 60% mayor que el AUC para una cápsula sin excipientes, cuando los resultados de los estudios se comparan sobre una

base equivalente (normalizada a una dosis de 400 mg dada en un estado de ayuno).

5. Como describí previamente en mi declaración del 16 de diciembre 2009, es de mi entendimiento que los estudios publicados en la solicitud en trámite, los resultados de los cuales se describen en la Figura 5 de la solicitud, se realizaron utilizando una dosis única de 801 mg de pirfenidona (como tres cápsulas de 267 mg), de acuerdo con la composición descrita en la Figura 6 de la solicitud.
6. Como también describí previamente en mi declaración del 16 de diciembre 2009, otro estudio farmacocinético se realizó en la cápsula reivindicada. La formulación de la cápsula usada en este estudio adicional era idéntica a la formulación descrita en la solicitud en trámite (ver la descripción en la Figura 6 de la solicitud en trámite), y las propiedades farmacocinéticas también se midieron después de la administración de una dosis única de 801 mg de pirfenidona (como tres cápsulas de 267 mg) para adultos saludables en estado alimentado. Los resultados de este estudio adicional se reportan en la Tabla 1 a continuación.
7. Los resultados inesperados, beneficiosos descritos en este documento son apoyados tanto por el estudio publicado en la solicitud como se radicó, y el estudio farmacocinético adicional descrito en el párrafo 6, y la Tabla 1 en este documento. Los resultados de los dos estudios son compatibles entre sí.

8. La solicitud en trámite en los párrafos 37 y 41 describe los resultados de un estudio farmacocinético realizado en la cápsula que contiene pirfenidona sin excipientes (de aquí en adelante "la cápsula Schmidt"). El estudio fue realizado por el Affiliated Medical Research, Inc., Princeton, New Jersey ("AMR") y se referencia en la solicitud en trámite como el estudio "Schmidt 1974". El informe de AMR fue citado como documento C4 en el AESD y de acompañamiento en IDS. Una revisión del informe AMR que describe el estudio Schmidt 1974 aclara que el párrafo 41 describe los datos reportados en el informe de AMR. El párrafo 37 describe un análisis independiente de los datos reportados en el estudio de Schmidt 1974.
9. La Tabla 1 siguiente proporciona una comparación de las propiedades farmacocinéticas de la cápsula reivindicada y la cápsula de Schmidt. Como se señaló anteriormente, los datos farmacocinéticos de la cápsula reivindicada se normalizaron con base en la cantidad de dosificación y el estado de alimento/ayuno para la comparación con la cápsula Schmidt. La comparación de las propiedades farmacocinéticas de la cápsula reivindicada y las propiedades farmacocinéticas de la cápsula Schmidt ilustra los resultados benéficos inesperados, proporcionados por la cápsula reivindicada.

**Tabla 1: Comparación de las propiedades farmacocinéticas de la Cápsula reivindicada y la cápsula sin excipientes.**

|                                | AUC (µg/mL . hr) |                          | Aumento en el AUC promedio sobre la cápsula Schmidt |
|--------------------------------|------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------|
|                                | Reportado        | Normalizado <sup>1</sup> |                                                     |
| Cápsula Reivindicada - Grupo I | 62.4 ± 25.4*     | 36.66                    | +76%                                                |

<sup>1</sup> Los valores de AUC se normalizaron a la dosis de 400 mg y estados equivalentes de ayuno. Ver párrafo 12 (que describe normalización para la cantidad de dosificación) y el párrafo 13 (que describe la normalización de las condiciones de ayuno).

|                                                                                                                       |               |       |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------|------|
| (datos reportados en la figura 5)                                                                                     |               |       |      |
| Cápsula Reivindicada - Grupo II<br>(datos reportados en la figura 5)                                                  | 59.3 ± 22.8*  | 34.84 | +68% |
| Cápsula Reivindicada (datos<br>que resultan a partir del estudio<br>farmacocinético adicional con<br>dosis de 801 mg) | 58.6 ± 20.7*  | 34.43 | +66% |
| Cápsula sin excipientes<br>(estudio Schmidt 1974)                                                                     | 20.8 ± 10.0** |       |      |

\* AUC 0-72 horas

\*\* AUC 0-6 horas

10. La cápsula de la invención demuestra propiedades farmacocinéticas beneficiosas inesperadas, en comparación con la cápsula Schmidt. Específicamente, la cápsula inventiva demuestra inesperadamente un aumento en el AUC. Además, la cantidad del aumento es también sorprendente. Como se muestra en la Tabla 1, la cápsula reivindicada demuestra un aumento mayor del 60% en el AUC.
11. Para comparar los resultados de los estudios de la cápsula inventiva y de la cápsula Schmidt, los resultados reportados se normalizaron a una cantidad de dosificación común, 400 mg, en condiciones equivalentes a estado de ayuno.
12. El AUC para la cápsula reivindicada aumenta proporcionalmente con un incremento en la cantidad de pirfenidona administrada en los ensayos farmacocinéticos, en el intervalo de cerca de 400 mg a cerca de 800 mg, el cual es pertinente para la presente comparación. Con base en esa relación, la comparación de los datos farmacocinéticos descritos aquí se basa en la normalización de los datos de la cápsula reivindicada a una dosis de 400 mg (la dosis de la cápsula Schmidt).
13. El AUC de la cápsula reivindicada también será diferente dependiendo de si la pirfenidona se administra en condiciones de ayuno o de alimentación. Se

ha observado que a una dosis en el intervalo de cerca de 400 mg a cerca de 800 mg, el AUC para la cápsula reivindicada en el estado de alimentación es de cerca del 85% del AUC en estado de ayuno. El estudio que involucra la cápsula Schmidt se llevó a cabo en condiciones de ayuno. Para dar cuenta de la diferencia en el AUC que se produce en las condiciones de alimentación usadas para los estudios que involucran la cápsula reivindicada, los resultados se normalizaron a las condiciones de estado de ayuno utilizando el factor de conversión del 85%.

14. El AUC reportado para la cápsula Schmidt es durante el período de 0 a 6 horas de la dosificación ( $AUC_{0-6}$ ), los datos de los AUC mientras que los datos AUC reportados para la cápsula reivindicada son para 0 a 72 horas ( $AUC_{0-72}$ ). En vista de la corta vida media (aproximadamente de 2-3 horas) de la pirfenidona, la cantidad adicional del área bajo la curva concentración-tiempo durante el período de tiempo de 6 horas a 72 horas sería insignificante. En consecuencia, el  $AUC_{0-6}$  y el  $AUC_{0-72}$  son equivalentes para los propósitos de la presente comparación.
15. El estudio Schmidt 1974 se llevó a cabo en una sola dosis de cuatro cápsulas de 100 mg (400 mg), mientras que los estudios farmacocinéticos de las cápsulas reivindicadas se llevaron a cabo en una sola dosis de tres cápsulas de 267 mg (801 mg). El AUC no se afecta sustancialmente por el diferente número de cápsulas utilizadas en la dosis de la cápsula reivindicada y la dosis de la cápsula Schmidt. Por consiguiente, los resultados pueden ser comparados sin corregir por el número de formas de dosificación utilizadas en cada estudio.

16. Todas las declaraciones hechas en este documento son de mi propio conocimiento, son verdaderas y todas las declaraciones hechas sobre la información y la creencia se cree que son verdad, y además que éstas declaraciones se hicieron con el conocimiento de que las declaraciones falsas deliberadas y las similares, son hechos punibles con multa o encarcelamiento o ambos, bajo 18 USC § 1001 y puede poner en peligro la validez de la solicitud o cualquier patente que pueda expedirse al respecto.

Presentado respetuosamente,

Fecha \_\_\_\_\_

Por \_\_\_\_\_

Firma

Ramachandran Rodhakkrishnan

Nombre impreso

IN THE UNITED STATES PATENT  
AND TRADEMARK OFFICE

Applicants: R. Radhakrishnan et al. )  
Serial No.: 12/426,182 )  
Filed: April 17, 2009 )  
Title: Capsule Formulation of )  
Pirfenidone and )  
Pharmaceutically Acceptable )  
Excipients )  
Group Art Unit: 4305 )  
Examiner: Humera N. Sheikh )  
Attorney Docket No.: 30481/30005B )

DECLARATION OF RAMACHANDRAN RADHAKRISHNAN, PH.D  
PURSUANT TO 37 C.F.R. § 1.132

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, Virginia 22313-1450

Dear Sir:

I, Ramachandran Radhakrishnan, hereby declare that:

1. I am a named inventor of the above-captioned pending patent application. I have reviewed the application, and am familiar with the subject matter disclosed therein.
2. My educational and employment experiences are set forth in attached Appendix "A" of the December 16, 2009, Declaration. Based on these experiences, I am qualified to provide the comments set forth herein regarding the subject matter of the pending application.
3. I submit this Declaration to clarify the data reported in the pending application with respect to a capsule without excipients. I also submit this Declaration to provide an explanation of how pharmacokinetic properties of the inventive capsule can be compared to pharmacokinetic properties of a capsule containing pirfenidone without excipients, and to describe the unexpected benefit of the inventive capsule.
4. As described in detail below, the capsule of the invention demonstrates unexpected, beneficial pharmacokinetic properties as compared to a capsule containing pirfenidone without excipients. At the time of the invention, one would have expected a patient's AUC (area under the concentration-time curve) from dosing with a capsule having excipients to be the same as a capsule having no excipients. Instead, a capsule according to the invention surprisingly results in a higher AUC compared to a capsule without excipients. Furthermore,

the extent of the increase in AUC is also surprising. Specifically, the AUC for the inventive capsule is at least 60% greater than the AUC for a capsule without excipients, when the results of the studies are compared on an equivalent basis (normalized to a 400 mg dose given in a fasted state).

5. As previously described in my December 16, 2009, Declaration, it is my understanding that the studies reported in the pending application, the results of which are described in Figure 5 of the application, were performed using a single dose of 801 mg pirfenidone (as three 267mg capsules), according to the composition described in Figure 6 of the application.
6. As also previously described in my December 16, 2009, Declaration, another pharmacokinetic study was performed on the claimed capsule. The capsule formulation used in this additional study was identical to the formulation described in the pending application (see description in Figure 6 of the pending application), and the pharmacokinetic properties were also measured after administration of a single 801 mg dose of pirfenidone (as three 267mg capsules) to healthy adults in a fed state. The results of this additional study are reported in Table 1 below.
7. The unexpected, beneficial results described herein are supported by both the study reported in the application as filed, and the additional pharmacokinetic study described in paragraph 6 and Table 1 herein. The results of the two studies are consistent with each other.
8. The pending application at paragraphs 37 and 41 describes the results of a pharmacokinetic study performed on the capsule containing pirfenidone without excipients (hereinafter "the Schmidt capsule"). The study was performed by Affiliated Medical Research, Inc., Princeton, New Jersey ("AMR") and is referenced in the pending application as the "Schmidt 1974" study. The AMR report was cited as document C4 in the AESD and accompanying IDS. A review of the AMR report describing the Schmidt 1974 study clarifies that paragraph 41 describes the data reported in the AMR report. Paragraph 37 describes an independent analysis of the data reported in the Schmidt 1974 study.
9. Table 1 below provides a comparison of the pharmacokinetic properties of the claimed capsule and the Schmidt capsule. As noted above, the pharmacokinetic data of the claimed capsule were normalized based on dosage amount and fed/fasted state for comparison to the Schmidt capsule. Comparison of the pharmacokinetic properties of the claimed capsule and the pharmacokinetic properties of the Schmidt capsule illustrates the unexpected, beneficial results achieved provided by the claimed capsule.

**Table 1: Comparison of Pharmacokinetic Properties of the Claimed Capsule and the Capsule without Excipients.**

|                                                                                          | AUC (µg/mL · hr) |                         | Increase in average AUC over Schmidt capsule |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------|----------------------------------------------|
|                                                                                          | reported         | normalized <sup>1</sup> |                                              |
| Claimed Capsule – Group I (data reported in Figure 5)                                    | 62.4 ± 25.4*     | 36.66                   | +76%                                         |
| Claimed Capsule – Group II (data reported in Figure 5)                                   | 59.3 ± 22.8*     | 34.84                   | +68%                                         |
| Claimed Capsule (data resulting from the additional pharmacokinetic study – 801 mg dose) | 58.6 ± 20.7*     | 34.43                   | +66%                                         |
| Capsule without excipients (Schmidt 1974 study)                                          | 20.8 ± 10.0**    |                         |                                              |

\* AUC 0-72 hours

\*\* AUC 0-6 hours

10. The capsule of the invention demonstrates unexpected, beneficial pharmacokinetic properties as compared to the Schmidt capsule. Specifically, the inventive capsule unexpectedly demonstrates an increase in AUC. In addition, the amount of the increase is also surprising. As shown in Table 1, the claimed capsule demonstrates a greater than 60% increase in AUC.
11. To compare results of the studies on the inventive capsule and the Schmidt capsule, the reported results were normalized to a common dosage amount, 400 mg, and to fasted state equivalent conditions.
12. AUC for the claimed capsule increases proportionally with an increase in the amount of pirfenidone administered in the pharmacokinetic testing, in the range of about 400mg to about 800mg which is pertinent for the present comparison. Based on that relationship, the comparison of pharmacokinetic data described herein is based on normalization of the claimed capsule data to a 400 mg dosage (the dosage of the Schmidt capsule).
13. AUC of the claimed capsule will also differ depending on whether pirfenidone is administered under fasting or fed conditions. It has been observed that at a dose in the range of about 400mg to about 800mg, AUC for the claimed capsule in the fed state is about 85% of the AUC in the fasted state. The study involving the Schmidt capsule was performed under fasting conditions. To account for the difference in AUC which resulted from fed conditions used for the studies involving the claimed capsule, the results were normalized to fasted state conditions using the 85% conversion factor.

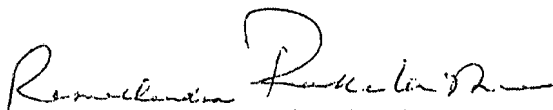
<sup>1</sup> The AUC values were normalized to 400mg dosage and fasted state equivalents. See paragraph 12 (describing normalization for dosage amount) and paragraph 13 (describing normalization to fasted conditions).

14. AUC reported for the Schmidt capsule is over the period 0 to 6 hours from dosing ( $AUC_{0-6}$ ), while the AUC data reported for the claimed capsule is 0 to 72 hours ( $AUC_{0-72}$ ). In view of the short (approximately 2-3 hours) half-life of pirfenidone, the additional amount of area under the concentration-time curve over the time period from 6 hours to 72 hours would be negligible. Accordingly,  $AUC_{0-6}$  and  $AUC_{0-72}$  are equivalent for purposes of the present comparison.
15. The Schmidt 1974 study was conducted on a single dose of four 100 mg capsules (400 mg), while the pharmacokinetic studies of the claimed capsules were conducted on a single dose of three 267 mg capsules (801 mg). AUC is not substantially affected by the different number of capsules used in the dose of the claimed capsule and the dose the Schmidt capsule. Accordingly, the results can be compared without correcting for the number of dosage forms used in each study.
16. All statements made herein are of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true, and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment or both under 18 U.S.C. § 1001 and may jeopardize the validity of the application or any patent which may issue thereon.

Respectfully submitted,

Dated: 05 March 2010

By:

  
Signature

Ramachandran Radhakrishnan  
Printed Name