

BOGOT A - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLORED A
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jllico@lloredacamacho.com

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-051116-00005-0000

Fecha: 2009-02-11 16:36:15 Dep: 2020 NULCREACION
Tra: 11 PATENTEYII Lve: 379 FASENACIONALI
Act: 444 RESPUESTARQUE Folios: 13

Re: P1.-JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN UN COMPUESTO FARMACOLÓGICO BÁSICO O ÁCIDO, UN SURFACTANTE Y UN ÁCIDO O UNA BASE HIDROSOLUBLE FISIOLÓGICAMENTE TOLERABLE, RESPECTIVAMENTE".-Clase A61K 9/48.-Expediente número 05-051.116.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 14 de Noviembre de 2008.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **3083** bajo los acápites de Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso y Novedad, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones realizadas a la solicitud, mediante lo cual no sólo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente invención.

3. **MODIFICACIONES A LA SOLICITUD**

Inicialmente me permito manifestar que el solicitante de la invención en cuestión ha decidido alterar el capítulo reivindicatorio, **eliminando** las reivindicaciones 11, 12, 18, 19 y 20, **adicionando** las nuevas reivindicaciones 3, 4, 15 a 20 y 24 a 46, **modificando** las reivindicaciones 1 y 2 actualmente presentadas, y finalmente **re-enumerando** adecuadamente el nuevo capítulo reivindicatorio que está **compuesto por 46 reivindicaciones**.

Sobre este particular, me permito afirmar que las modificaciones realizadas **no amplían de manera alguna el alcance de la invención presentada originalmente**, tal y como se muestra a continuación:

- La reivindicación 1 ha sido modificada mediante el reemplazo del término "surfactante" por la expresión "vitamina E TPGS", donde dicha modificación presenta adecuado sustento, por ejemplo, en la página 11 (línea 2 de la descripción), así como en la reivindicación 12 presentada originalmente.

Asimismo, en dicha reivindicación 1 también se ha reemplazado la frase inicial "Una composición farmacéutica" por la nueva frase "Una composición farmacéutica sólida o semi-sólida". Dicho reemplazo se encuentra debidamente sustentado en la página 152 (líneas 21 a 26) de la descripción.

Por último, la redacción de la reivindicación 1 ha sido cambiada con el objetivo de aclarar que la composición farmacéutica sólida o semi-sólida revelada se caracteriza porque comprende un compuesto farmacológico básico, vitamina E TPGS y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable, y porque la relación de ácido: compuesto farmacológico es de por lo menos 1:1 en peso; ó se caracteriza porque la composición comprende un compuesto farmacológico ácido, vitamina E TPGS y una base hidrosoluble fisiológicamente tolerable, y porque la relación de base: compuesto farmacológico es de por lo menos 1:1 en peso.

De lo anterior es claro que dicha modificación de ninguna manera representa una ampliación del alcance de la solicitud presentada originalmente;

- La reivindicación 2 ha sido modificada mediante el reemplazo del término "surfactante" por la expresión "vitamina E TPGS", donde dicha modificación presenta adecuado sustento en la página 11 (línea 2 de la descripción) y en la reivindicación 12 presentada originalmente;
- Las nuevas reivindicaciones 3 y 4 están debidamente sustentadas, -por ejemplo-, en la página 153 (líneas 1 a 3) de la descripción;
- Las nuevas reivindicaciones 5 a 12 corresponden a las reivindicaciones 3 a 10 originalmente presentadas, respectivamente, en las cuales únicamente se ha modificado la numeración de las reivindicaciones de las cuales resultan ser dependientes;
- Las reivindicaciones 13 y 14 no han sido modificadas;
- Las nuevas reivindicaciones 15 a 17 presentan adecuado sustento en la página 13 (líneas 16 a 19) de la descripción;
- Las nuevas reivindicaciones 18 a 20 presentan adecuado sustento en la página 13 (líneas 20 a 22) de la descripción;
- Las nuevas reivindicaciones 21 a 23 corresponden a las reivindicaciones 15 a 17 originalmente presentadas, respectivamente;
- La nueva reivindicación 24 presenta adecuado sustento en la página 155 (párrafo 2) de la descripción;
- Las nuevas reivindicaciones 25 a 27 presentan adecuado sustento en la página 156 (líneas 7 a 11, 12 a 19 y 20 a 22), respectivamente;

- La nueva reivindicación 28 presenta adecuado sustento en la página 157 (líneas 2 y 3) de la descripción;
- La nueva reivindicación 29 presenta adecuado sustento en las páginas 156 (líneas 26 y 27) y 157 (líneas 1 y 2) de la descripción;
- La nueva reivindicación 30 presenta adecuado sustento en la página 157 (líneas 13 a 16) de la descripción;
- La nueva reivindicación 31 presenta adecuado sustento en la página 157 (líneas 5 a 13) de la descripción;
- Las nuevas reivindicaciones 32 y 33 presentan adecuado sustento en la página 157 (líneas 18 a 21) de la descripción;
- La nueva reivindicación 34 presenta adecuado sustento en la página 158 (líneas 3 y 4) de la descripción;
- Las nuevas reivindicaciones 35 a 37 presentan adecuado sustento en las páginas 157 (líneas 21 a 26) y 158 (línea 1) de la descripción;
- La nueva reivindicación 38 presenta adecuado sustento, por ejemplo, en la página 159 (líneas 14 a 17) de la descripción;
- La nueva reivindicación 39 presenta adecuado sustento en la página 159 (líneas 18 a 20) de la descripción;
- Las nuevas reivindicaciones 40 y 41 presentan adecuado sustento en la página 158 (párrafo 2) de la descripción;
- Las nuevas reivindicaciones 42 y 43 presentan adecuado sustento en la página 158 (párrafo 3) de la descripción; y finalmente,
- Las nuevas reivindicaciones 44 a 46 presentan adecuado sustento en las páginas 157 (líneas 21 a 26) y 158 (línea 1) de la descripción.

De conformidad con lo anterior, es claro que las modificaciones realizadas NO amplían de manera alguna el alcance técnico de la invención presentada originalmente, cumpliendo a cabalidad con los requisitos de patentabilidad estipulados en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO O A UN SEGUNDO USO**

El señor Examinador afirma lo siguiente en su Concepto Técnico:

- *En la reivindicación 19 se presenta el uso de los compuestos en manufactura. De acuerdo con la decisión 486 el uso no se considera invención y por lo tanto no se le puede otorgar patente.*
- *Por lo tanto la reivindicación 19 no puede obtener patente.*

En respuesta a lo anterior, atentamente me permito manifestar que el solicitante ha decidido eliminar la reivindicación 19 presentada originalmente, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

5. **EVALUACIÓN DE LA NOVEDAD DE LA SOLICITUD**

De otro lado, el señor Examinador ha objetado la novedad de la materia revelada en la presente solicitud basándose en las enseñanzas del documento US 4596705A.

En este sentido, el señor Examinador argumenta básicamente que tanto en la presente solicitud como en el documento D1 se revelan composiciones que comprenden una droga básica, un tenso activo y un ácido soluble en agua tolerable fisiológicamente, las cuales se caracterizan porque tienen una relación ácido: base de 1:1 en peso. Por tal razón, el señor Examinador concluye que el elemento característico de las composiciones reivindicadas ya era divulgado en D1, por lo que las composiciones no pueden considerarse nuevas.

Ahora bien, en vista de lo anterior y con el fin de responder adecuadamente a las objeciones de novedad realizadas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, a continuación me permito analizar las enseñanzas del documento D1, mostrando además una serie de argumentos técnicos que permiten superar completamente dichas objeciones.

5.1) **Consideraciones respecto al documento US 4596705A (D1)**

En términos generales, el documento D1 se refiere a formas farmacéuticas que contienen mopidamol y que se caracterizan por presentar una biodisponibilidad mejorada así como bajas fluctuaciones en el nivel de concentración en sangre.

De manera específica, las formas farmacéuticas enseñadas en D1 están conformadas por: (i) mopidamol o una sal de adición ácida del mismo, y (ii) al menos un ácido o sustancia ácida farmacéuticamente aceptable, de manera que la cantidad total de ácido a partir de la sal de adición ácida y del ácido o sustancia ácida está en una razón de al menos alrededor de 1 equivalente ácido a 1 mol de mopidamol.

Finalmente, de acuerdo con los autores de dicha anterioridad, las formas farmacéuticas antes mencionadas son útiles en el tratamiento de desórdenes cardiovasculares, malignidad y trombosis.

Con base en lo anterior, resulta de gran importancia destacar que en el documento D1 de ninguna manera se enseña una composición farmacéutica que presente todas las características técnicas definidas en la nueva reivindicación 1, esto es, no se enseña una composición caracterizada porque:

- i) Se encuentra en estado sólido o semi-sólido;
- ii) Comprende un compuesto farmacológico básico ó un compuesto farmacológico ácido;
- iii) Comprende un ácido o una base hidrosoluble fisiológicamente tolerable;
- iv) Contiene vitamina E TPGS; y,
- v) Comprende una relación de ácido: compuesto farmacológico ó de base: compuesto farmacológico de por lo menos 1:1 en peso.

De manera específica me permito manifestar, -por ejemplo-, que en el documento D1 no se enseña la utilización de vitamina E TPGS como parte de las formas farmacéuticas allí reveladas. En este sentido, es claro que en dicha anterioridad únicamente se enseña la utilización de Cremophor RH-40 como surfactante (ver ejemplo 14).

En consecuencia, es absolutamente claro que la materia revelada en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión presenta un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento D1, cumpliendo a cabalidad con el requisito de patentabilidad estipulado en el Artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

6. **CONCLUSIÓN**

De conformidad con el análisis técnico realizado a lo largo del presente memorial, considero que en vista de las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, así como de los argumentos técnicos presentados para demostrar el inequívoco carácter novedoso de dicho nuevo capítulo reivindicatorio frente a las enseñanzas del documento D1, es completamente claro que se han superado la totalidad de las objeciones expuestas por el señor Examinador en contra de la patentabilidad de la presente invención, y por lo tanto, dicha solicitud es merecedora del privilegio de patente solicitado.

7. Anexo al presente memorial me permito presentar:

Copia del nuevo capítulo reivindicatorio de la presente solicitud (compuesto por 46 reivindicaciones), el cual reemplaza al actualmente presentado, y en el que se han realizado las modificaciones mencionadas en el presente memorial.

256 256

NOTARIA
SEXTA
BOGOTÁ D.C.

LLORED & CIA. S. A.

8. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLORED RICAURTE

T.P. 53.215

NOTARIA
SEXTA
BOGOTÁ D.C.

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACIÓN PERSONAL
Bogotá, D.C.
09 FEB 2009
Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ D.C.
Compareció(eron)
Alicia Lloreda Ricaurte
Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
39690713
53215
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que se hace(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia,

Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLORED RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



25/07/2011
Ep. 12.01.11
257 257

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida o semi-sólida caracterizada porque comprende un compuesto farmacológico básico, vitamina E TPGS y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable, y porque la relación de ácido:compuesto farmacológico es de por lo menos 1:1 en peso; ó caracterizada porque la composición comprende un compuesto farmacológico ácido, vitamina E TPGS y una base hidrosoluble fisiológicamente tolerable, y porque la relación de base:compuesto farmacológico es de por lo menos 1:1 en peso.

2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende un compuesto farmacológico básico, vitamina E TPGS y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable, y porque la relación de ácido:compuesto farmacológico es de por lo menos 1:1 en peso.

3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto farmacológico básico, la vitamina E TPGS y el ácido están íntimamente mezclados, ó en donde el compuesto farmacológico ácido, la vitamina E TPGS y la base están íntimamente mezclados.

4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto farmacológico básico, la vitamina E TPGS y el ácido están íntimamente mezclados.

5. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el estado físico de dicha composición es una dispersión sólida.

6. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el ácido se selecciona entre ácido cítrico, fumárico, tartárico, maleico, málico, succínico, oxálico, malónico, benzoico, mandélico y ascórbico.

7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6, donde el ácido es ácido cítrico.

8. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, la cual comprende adicionalmente un polímero orgánico.

9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8, donde el polímero se selecciona entre:

- alquilcelulosas tales como metilcelulosa;
- hidroxialquilcelulosas tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxibutilcelulosa;
- hidroxialquilalquilcelulosas tales como hidroxietilmetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa; ✓
- carboxialquilcelulosas tales como carboximetilcelulosa;
- sales de metales alcalinos de carboxialquilcelulosas tales como carboximetilcelulosa de sodio;
- carboxialquilalquilcelulosas tales como carboximetiletilcelulosa;
- ésteres de carboxialquilcelulosa;
- almidones;
- pectinas tales como carboximetilamilopectina de sodio;
- derivados de quitina tales como quitosán;
- heparina y heparinoides;
- polisacáridos tales como ácido algínico, sus sales de metales alcalinos y de amonio;
- carrageeninas, galactomananos, tragacanto, agar-agar, goma arábica, goma de guar y goma de xantano;
- ácidos poliacrílicos y las sales de los mismos;
- ácidos polimetacrílicos y las sales de los mismos, copolímeros de metacrilato;
- polivinilalcohol; y,
- polivinilpirrolidona, ✓ copolímeros de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo, óxidos de polialquileo tales como óxido de polietileno y óxido de

polipropileno y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, por ejemplo poloxámeros y poloxaminas.

10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, donde el polímero tiene una viscosidad aparente de 1 – 100 mPa.s cuando se disuelve en una solución acuosa al 2% a 20°C.

11. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, donde el polímero es hidroxipropilmetilcelulosa.

12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, la cual provee liberación sostenida del fármaco, caracterizada porque comprende un polímero hidrosoluble que tiene una viscosidad aparente de más de 1.000 mPa.s cuando se disuelve en una solución acuosa al 2% a 20°C.

13. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el compuesto farmacológico no es más que escasamente soluble en agua.

14. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el compuesto farmacológico se selecciona entre:

4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo;

4-[[2-[(cianofenil)amino]-4-pirimidinil]amino]-3,5-dimetilbenzonitrilo;

4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo;

4-[[4-amino-5-bromo-6-(4-ciano-2,6-dimetilfeniloxy)-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo;

ó un N-óxido, una sal de adición, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos.

15. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la vitamina E TPGS está presente en una concentración entre 1% y 70% en peso relativo al peso total de vitamina E TPGS, ácido y fármaco.

16. Una composición de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la vitamina E TPGS está presente en una concentración entre 5% y 55% en peso relativo al peso total de vitamina E TPGS, ácido y fármaco.

17. Una composición de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la vitamina E TPGS está presente en una concentración entre el 10% y el 50% en peso relativo al peso total de vitamina E TPGS, ácido y fármaco.

18. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde la razón peso a peso de vitamina E TPGS a fármaco está en el rango entre 100:1 y 1:5.

19. Una composición de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la razón peso a peso de vitamina E TPGS a fármaco está en el rango entre 50:1 y 1:2.

20. Una composición de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la razón peso a peso de vitamina E TPGS a fármaco está en el rango entre 10:1 a 1:1.

21. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

22. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 21, la cual es adaptada para la administración tópica o para la administración en una cavidad corporal de evacuación externa tal como la nariz, pulmones, boca, oído, estómago, recto y vagina.

23. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 21, donde dicha composición es cargada en una cápsula estándar, o alternativamente se mezcla con agentes de volumen y se comprime en tabletas.

257
261

24. Un proceso para preparar una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, donde dicho proceso comprende: disolver un compuesto farmacológico básico, vitamina E TPGS, un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable y opcionalmente un polímero orgánico hidrosoluble fisiológicamente tolerable en un solvente; remover el solvente de la solución resultante; formar opcionalmente el producto resultante en formas deseadas; y opcionalmente revestir el producto resultante con un material de revestimiento fisiológicamente tolerable;

ó disolver un compuesto farmacológico ácido, vitamina E TPGS, un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable y opcionalmente un polímero orgánico hidrosoluble fisiológicamente tolerable en un solvente; remover el solvente de la solución resultante; opcionalmente conformar el producto resultante en formas deseadas; y opcionalmente revestir el producto resultante con un material de revestimiento fisiológicamente tolerable.

25. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el solvente es removido mediante secado por pulverización.

26. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el solvente es removido mediante secado por congelación.

27. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el solvente es un fluido supercrítico.

28. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 27, en donde el fluido supercrítico es removido mediante descompresión.

29. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 27 o 28, en donde la tecnología de fluido supercrítico es RESS (rápida expansión de soluciones supercríticas) ó PGSS (partículas de soluciones saturadas con gas).

30. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde adicionalmente al solvente se incluye un fluido supercrítico.

S
262

31. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 30, en donde la tecnología de fluido supercrítico es GAS (gas antidisolvente), SEDS (dispersión intensificada en solución por fluidos supercríticos), ASES (sistema de extracción de disolvente en aerosol), SAS (antidisolvente supercrítico) ó PCA (precipitación con antidisolvente comprimido).

32. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde la solución es revestida, pulverizada o granulada sobre un portador apropiado, seguido por la evaporación del solvente.

33. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 32, en donde la solución es granulada sobre un portador apropiado, seguido por la evaporación del solvente.

34. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 32 o 33, en donde el solvente es evaporado mediante secado a temperaturas elevadas y/o bajo vacío ó mediante la aplicación de microondas.

35. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 32 o 33, en donde el portador es celulosa microcristalina, SiO_2 humeado ó un núcleo inerte.

36. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 35, en donde el portador es SiO_2 humeado.

37. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 34, en donde el proceso es llevado a cabo en un granulador de alto corte.

38. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el proceso es realizado en una extrusora.

39. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 38, en donde la solución de los componentes de la composición es granulada sobre un portador apropiado y el polvo húmedo es extruído.

753
263

40. Un proceso para preparar una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, donde dicho método comprende co-fundir un compuesto farmacológico básico, vitamina E TPGS, un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable y opcionalmente un polímero orgánico hidrosoluble fisiológicamente tolerable; opcionalmente conformar el producto resultante en formas deseadas; y opcionalmente revestir el producto resultante con un material de revestimiento fisiológicamente tolerable;

ó comprende co-fundir un compuesto farmacológico ácido, vitamina E TPGS, una base hidrosoluble fisiológicamente tolerable y opcionalmente un polímero orgánico hidrosoluble fisiológicamente tolerable; opcionalmente conformar el producto resultante en formas deseadas; y opcionalmente revestir el producto resultante con un material de revestimiento fisiológicamente tolerable.

41. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 40, en donde la co-fundición es desarrollada mediante extrusión por fusión.

42. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 40, en donde el material fundido es granulado, pulverizado o revestido sobre un portador apropiado.

43. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 42, en donde el material fundido es granulado sobre un portador apropiado.

44. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 42 o 43, en donde el portador es celulosa microcristalina, SiO_2 humeante ó un núcleo inerte.

45. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 44, en donde el portador es SiO_2 humeante.

46. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 42 a 45, en donde el proceso es llevado a cabo en un granulador de alto corte.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 April 2001 (05.04.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/22938 A1

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 9/14, 31/505, 31/53
- (21) International Application Number: PCT/EP00/08522
- (22) International Filing Date: 31 August 2000 (31.08.2000)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
99203128.6 24 September 1999 (24.09.1999) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Patent
Department, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): VERRECK, Geert [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). BAERT, Lieven [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).
- (74) Agent: ALLARD, Susan, Joyce; Boulton Wade Tennant, Verulam Gardens, 70 Gray's Inn Road, London WC1X 8BT (GB).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, 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, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— With international search report.

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



WO 01/22938 A1

(54) Title: ANTIVIRAL COMPOSITIONS

(57) Abstract: The present invention is concerned with pharmaceutical compositions of antiviral compounds which can be administered to a mammal, in particular a human, suffering from a viral infection. These compositions comprise particles obtainable by melt-extruding a mixture comprising one or more antiviral compounds and one or more appropriate water-soluble polymers and subsequently milling said melt-extruded mixture.

The addition salts as mentioned herein are meant to comprise the therapeutically active addition salt forms which the compounds of formula (I-A), (I-B) or (I-C) are able to form with appropriate acids, such as, for example, inorganic acids such as hydrohalic acids, e.g. hydrochloric or hydrobromic acid; sulfuric; nitric; phosphoric and the like acids; or organic acids such as, for example, acetic, propanoic, hydroxyacetic, lactic, pyruvic, oxalic, malonic, succinic, maleic, fumaric, malic, tartaric, citric, methane-sulfonic, ethanesulfonic, benzenesulfonic, *p*-toluenesulfonic, cyclamic, salicylic, *p*-aminosalicylic, pantoic and the like acids.

10 The pharmaceutically acceptable addition salts as mentioned hereinabove are also meant to comprise the therapeutically active non-toxic base, in particular, a metal or amine addition salt forms which the compounds of the present invention are able to form. Said salts can conveniently be obtained by treating the compounds of the present invention containing acidic hydrogen atoms with appropriate organic and inorganic
15 bases such as, for example, the ammonium salts, the alkali and earth alkaline metal salts, e.g. the lithium, sodium, potassium, magnesium, calcium salts and the like, salts with organic bases, e.g. the benzathine, *N*-methyl-D-glucamine, hydrabamine salts, and salts with amino acids such as, for example, arginine, lysine and the like. Conversely said salt forms can be converted by treatment with an appropriate base or
20 acid into the free acid or base form.

The term addition salts also comprises the hydrates and the solvent addition forms which the compounds of formula (I-A), (I-B) or (I-C) are able to form. Examples of such forms are e.g. hydrates, alcoholates and the like.

25 The term stereochemically isomeric forms of the compounds of formula (I-A), (I-B) or (I-C), as used hereinbefore, defines all possible compounds made up of the same atoms bonded by the same sequence of bonds but having different three-dimensional structures which are not interchangeable, which the compounds of the present invention may possess. Unless otherwise mentioned or indicated, the chemical designation of a
30 compound encompasses the mixture of all possible stereochemically isomeric forms which said compound may possess. Said mixture may contain all diastereomers and/or enantiomers of the basic molecular structure of said compound. All stereochemically isomeric forms of the compounds of formula (I-A), (I-B) or (I-C) both in pure form or
35 in admixture with each other are intended to be embraced within the scope of the present invention.

Some of the compounds of formula (I-A), (I-B) or (I-C) may also exist in their

- 4-[[5-bromo-4-(4-cyano-2,6-dimethylphenoxy)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrile;
 4-[[4-amino-5-chloro-6-[(4-cyano-2,6-dimethylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]-
 benzonitrile;
 4-[[5-bromo-6-[(4-cyano-2,6-dimethylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]-
 5 benzonitrile;
 4-[[4-amino-5-chloro-6-(4-cyano-2,6-dimethylphenoxy)-2-pyrimidinyl]amino]-
 benzonitrile; and
 — 4-[[4-amino-5-bromo-6-(4-cyano-2,6-dimethylphenoxy)-2-pyrimidinyl]amino]-
 benzonitrile; the *N*-oxides, the pharmaceutically acceptable addition salts, quaternary
 10 amines and the stereochemically isomeric forms thereof.

An interesting group of compounds of formula (I-C) are those compounds of formula (I-C) wherein one or more of the following conditions are met :

- (i) n is 1;
 15 (ii) $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ represents a bivalent radical of formula (a-1);
 (iii) R^1 is hydrogen or alkyl;
 (iv) R^2 is cyano; aminocarbonyl; mono- or di(methyl)aminocarbonyl; C_{1-6} alkyl
 substituted with cyano, aminocarbonyl or mono- or di(methyl)aminocarbonyl; and
 more in particular, R^2 is on the 4 position relative to the $-NR^1-$ moiety;
 20 i) L is $-X-R^3$ wherein X is preferably $-NR^1-$, $-O-$ or $-S-$, most preferably X is $-NH-$,
 and R^3 is substituted phenyl with C_{1-6} alkyl, halogen and cyano as preferred
 substituents.

- Preferred compounds of formula (I-C) are those compounds of formula (I-C) wherein L
 25 is $-X-R^3$ wherein R^3 is a disubstituted phenyl group or a trisubstituted phenyl group,
 each substituent independently selected from chloro, bromo, fluoro, cyano or C_{1-6} alkyl.

- Most preferred compound of formula (I-C) is 4-[[4-[(2,4,6-trimethylphenyl)amino]-
 1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitrile .
 30

The compounds of formula (I-A) can be prepared according to art-known procedures.

- In particular, the compounds of formula (I-A) can generally be prepared by reacting an
 intermediate of formula (II), wherein W^1 is a suitable leaving group such as, for
 35 example, a halo atom with an amino derivative of formula (III) in a reaction inert
 solvent such as, for example, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, 2-propanol, *N*-methyl-
 pyrrolidinone and the like, optionally in the presence of a suitable base such as, for

(I-C), (b) another compound of formula (I-A), (I-B) or (I-C) or another antiretroviral compound, and (c) one or more water-soluble polymers, as a combined preparation for anti-HIV treatment. Said other antiretroviral compounds may be known antiretroviral compounds such as nucleoside reverse transcriptase inhibitors, e.g. zidovudine
5 (3'-azido-3'-deoxythymidine, AZT), didanosine (dideoxy inosine; ddI), zalcitabine (dideoxycytidine, ddC) or lamivudine (3'-thia-2'-3'-dideoxycytidine, 3TC) and the like; non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors such as suramine, foscarnet-sodium (trisodium phosphono formate), nevirapine (11-cyclopropyl-5,11-dihydro-4-methyl-6H-dipyrido[3,2-b : 2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one), sustiva (efavirenz), tacrine
10 (tetrahydroaminoacridine) and the like; compounds of the TIBO (tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepine-2(1H)-one and thione)-type e.g. (S)-8-chloro-4,5,6,7-tetrahydro-5-methyl-6-(3-methyl-2-butenyl)imidazo-[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepine-2(1H)-thione; compounds of the α -APA (α -anilino phenyl acetamide) type e.g. α -[(2-nitro-phenyl)amino]-2,6-dichlorobenzene-acetamide
15 and the like; TAT-inhibitors, e.g. RO-5-3335 and the like; protease inhibitors e.g. indinavir, ritanovir, saquinovir and the like; NMDA receptor inhibitors e.g. pentamidine; α -glycosidase inhibitor e.g. castanospermine and the like; Rnase H inhibitor e.g. dextran (dextran sulfate) and the like; or immunomodulating agents, e.g. levamisole, thymopentin and the like.

20 The term "a solid dispersion" defines a system in a solid state (as opposed to a liquid or gaseous state) comprising at least two components, wherein one component is dispersed more or less evenly throughout the other component or components. When said dispersion of the components is such that the system is chemically and physically
25 uniform or homogenous throughout or consists of one phase as defined in thermodynamics, such a solid dispersion will be called "a solid solution" hereinafter. Solid solutions are preferred physical systems because the components therein are usually readily bioavailable to the organisms to which they are administered. This advantage can probably be explained by the ease with which said solid solutions can form liquid
30 solutions when contacted with a liquid medium such as gastric juice. The ease of dissolution may be attributed at least in part to the fact that the energy required for dissolution of the components from a solid solution is less than that required for the dissolution of components from a crystalline or microcrystalline solid phase.

35 The term "a solid dispersion" also comprises dispersions which are less homogenous throughout than solid solutions. Such dispersions are not chemically and physically uniform throughout or comprise more than one phase. For example, the term "a solid

dispersion" also relates to particles having domains or small regions wherein amorphous, microcrystalline or crystalline (a), or amorphous, microcrystalline or crystalline (b), or both, are dispersed more or less evenly in another phase comprising (b), or (a), or a solid solution comprising (a) and (b). Said domains are regions within
5 the particles distinctively marked by some physical feature, small in size compared to the size of the particle as a whole, and evenly and randomly distributed throughout the particle.

As described hereinabove, the particles of the present invention also comprise one or
10 more water-soluble polymers.

The water-soluble polymer in the particles according to the present invention is a polymer that preferably has an apparent viscosity, when dissolved at 20°C in an aqueous solution at 2 % (w/v), of 1 to 5000 mPa.s more preferably of 1 to 700 mPa.s,
15 and most preferred of 1 to 100 mPa.s. For example, the water-soluble polymer can be selected from the group comprising

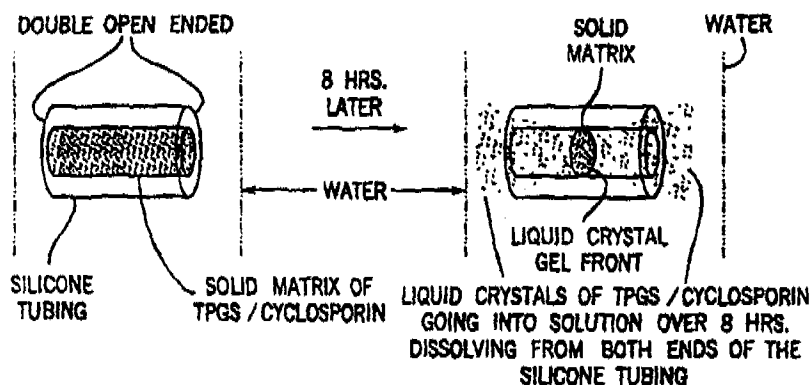
- alkylcelluloses such as methylcellulose,
- hydroxyalkylcelluloses such as hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose and hydroxybutylcellulose,
- 20 - hydroxyalkyl alkylcelluloses such as hydroxyethyl methylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose,
- carboxyalkylcelluloses such as carboxymethylcellulose,
- alkali metal salts of carboxyalkylcelluloses such as sodium carboxymethylcellulose,
- carboxyalkylalkylcelluloses such as carboxymethylethylcellulose,
- 25 - carboxyalkylcellulose esters,
- starches,
- pectines such as sodium carboxymethylamylopectine,
- chitin derivatives such as chitosan,
- di-, oligo- and polysaccharides such as trehalose, cyclodextrins and derivatives thereof, alginic acid, alkali metal and ammonium salts thereof, carrageenans,
30 galactomannans, tragacanth, agar-agar, gummi arabicum, guar gummi and xanthan gummi,
- polyacrylic acids and the salts thereof,
- polymethacrylic acids, the salts and esters thereof, methacrylate copolymers,
- 35 - polyvinylalcohol,
- polyalkylene oxides such as polyethylene oxide and polypropylene oxide and copolymers of ethylene oxide and propylene oxide.



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 9/48, 9/20, 9/28, 47/34, 38/13, 31/44, 31/55	A1	(11) International Publication Number: WO 99/26607 (43) International Publication Date: 3 June 1999 (03.06.99)
(21) International Application Number: PCT/US98/23359 (22) International Filing Date: 3 November 1998 (03.11.98) (30) Priority Data: 08/975,827 21 November 1997 (21.11.97) US (71) Applicant: FUISZ TECHNOLOGIES LTD. [US/US]; 14555 Avion at Lakeside, Chantilly, VA 20151 (US). (72) Inventor: MYERS, Garry, L.; 1353 Heritage Oak Way, Reston, VA 22091 (US). (74) Agents: LEVIS, John, F. et al.; Fuisz Technologies Ltd., 14555 Avion at Lakeside, Chantilly, VA 20151 (US).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Published <i>With international search report.</i>

(54) Title: DRUG DELIVERY SYSTEMS UTILIZING LIQUID CRYSTAL STRUCTURES



(57) Abstract

Vitamin E TPGS/drug compositions and methods are provided which obviate the need for surfactants or non-evaporated co-solvents because the active drug component is dissolved directly into Vitamin E TPGS to form a true molecular solution – not an emulsion or a micro-emulsion. The invention provides a slowly dissolving TPGS/drug matrix that absorbs gastrointestinal fluid into the matrix at the dosage form/fluid interface where a gel-like liquid crystal is formed. This gel front forms a liquid crystal boundary where drug dissolution is highest. At this liquid crystal/GI fluid boundary, a synchronization takes place in which the rate of formation of liquid crystals equals the dissolution rate of liquid crystals at the water interface, thereby giving controlled order release of the drug into the GI tract. The rate of dissolution is also controlled by the geometry of the dosage form. The solid vitamin E TPGS/drug matrices of the invention can be solidified and compressed into tablets or filled into capsules, with other excipients, binders and/or fillers. The solid TPGS/drug solution of the invention also can be made into an immediate release liquid formulation upon addition of water, or into a controlled release system solid tablet by the use of impermeable or semi-permeable barriers or coatings surrounding portions of the tablet.

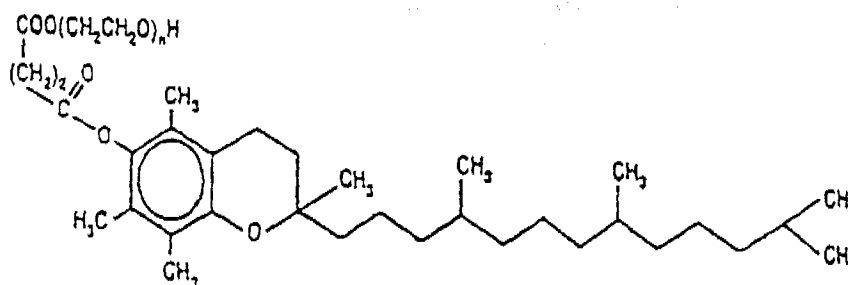
In an effort to reduce the nephrotoxic risks associated with cyclosporine therapy, prior art investigators have co-administered the drug with an agent that delays the metabolism of cyclosporine, effectively extending the half life and reducing the dose required to maintain therapeutic blood levels. However, this invention seeks to achieve these goals by providing a novel controlled release drug delivery system that does not require the co-administration of other agents. The present invention can control and reduce the release of cyclosporine per unit time, making it less than that of the immediate release formulation of the prior art. Thus, the present invention, unlike the prior art, does not overload the kidneys with immediate high levels of cyclosporine, thereby reducing the risks of nephrotoxicity.

5. Vitamin E TPGS.

In recent years, Vitamin E TPGS, or d- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate, has been used as one of many excipients in complex immediate release drug formulations, usually emulsions or micro-emulsions, wherein the active drug compound is poorly soluble in water.

Vitamin E TPGS is a water soluble derivative of natural source Vitamin E, and has a dual nature, similar to an amphiphile, of hydrophilicity and lipophilicity. TPGS is also believed to be a bioavailability enhancer when co-administered with some lipophilic drugs, including cyclosporine.

The structure of the principal component of TPGS is:



Vitamin E TPGS is miscible in water and forms solutions with water at concentrations up to approximately 20% wt, beyond which liquid crystalline phases may form. It has a melting point of about 38° to 41°C (100° to 106°F). See, generally, "Eastman Vitamin E TPGS" *Eastman Brochure*, Eastman Chemical Co.,

201
2/0

dissolved, and the oily phase keeps the active drug in what is said to be a dissolved form.

The *Eastman Brochure*, discloses the use of TPGS as a surface active agent or as an emulsifier, and suggests the blending of TPGS with water and a lipophilic drug to form an oil-in-water emulsion, but does not teach or suggest the direct melt blending of a lipophilic drug, such as cyclosporin, and TPGS to form a solid solution of drug and TPGS.

In sum, the prior art cyclosporine emulsion/micro-emulsion compositions require multiple component systems. A first hydrophilic solvent component, usually ethanol, is employed as a carrier medium to load the composition with sufficient amounts of cyclosporine and to disperse the drug in second lipophilic component. Surfactants are also required to act as a bridge between the solvent and lipophilic phase, and to inhibit the cyclosporine from precipitating out of the lipophilic phase. In addition, the stabilizing effect of surfactants like castor oil, and solvents like ethanol, is needed to help prevent precipitation of cyclosporine in the gastrointestinal environment. More importantly, these systems cannot be delivered in a controlled fashion. Once the emulsion encounters the GI tract, all of the active is dispersed in order to achieve immediate or rapid absorption.

By contrast, the compositions of the present invention do not require additional surfactants, co-solvents, or ethanol, and can be delivered in a controlled fashion.

Hauer, Antalné, Kovacs, the commercial cyclosporine products, and the *Eastman Brochure*, all fail to teach or suggest the present invention's direct melt blending and subsequent cooling of a drug and TPGS, or a solvent evaporation technique, in appropriate amounts to form a solid solution of drug and TPGS. Indeed, the prior art references teach away from the present invention in that they disclose complicated systems that seek to solve the cyclosporine solubility problem by adding more and additional non-evaporated co-solvents and surfactants, instead of carefully investigating and utilizing all of the solubility potential of TPGS, when melt blended and cooled with appropriate amounts of drug. Nor does the prior art teach the present invention's method of using liquid crystal formation as a way of obtaining controlled release of the drug.

202
Da

Encyclopedia of Pharmaceutical Technology

Volume 20

*edited by
James Swarbrick
and James C. Boylan*

Marcel Dekker, Inc.

lar attention to time and energy parameters to ensure a consistent product. The resultant pellets must be used in a system capable of deaggregating to an appropriate particle size for aerosol drug delivery [15].

Secondary Processing

As discussed previously, materials used in dry powder inhalation are predominantly crystalline in nature, with varying degrees of "amorphousness." This typically results from the high-energy milling process, which introduces regions of amorphous material within a crystalline material. Occasionally, however, the converse is true. Minimizing any change over time and ensuring that the material is physically stable before final packaging are major formulation challenges. These stability issues tend to be physical in nature, but occasionally chemical changes such as the formation of impurities occur.

The technique generally used to minimize the degree of change in crystallinity of the milled product is to eliminate the water or other solvents from the product, usually by packaging the material within a suitable barrier (for example, aluminum foil laminate). Other techniques include the production of a 100% crystalline material, which may eliminate the effects of moisture. This technique, however, may require a secondary production stage of annealing or a period to allow the product to equilibrate under controlled storage conditions.

The final measure of crystallization effects is assessed by appropriate rigorous stability data (for example, 6 months accelerated stability at 40°C and 75% RH). This may seem excessive, but measuring the degree of crystallinity is inherently difficult because of low analytical sensitivity (for example, of amorphous components below 5% w/w), and pure single-phase standards are difficult to prepare and subsequently measure.

Spray-Drying

Spray-drying, a process typically used in the production of coarser (up to 500 μm) food, pharmaceutical, and industrial powders, can also be used to prepare microparticulate powders for DPIs [13,25,26]. A typical first step involves creating a solution of the excipients and drug. This ensures a uniform distribution of all the excipients and the active drug in the finished powder in contrast to the heterogeneous nature of blended powders. The solution is atomized and mixed with a drying medium, usually air, or an inert gas if the feed consists of an organic solvent. The solvent is evaporated and removed from the drug solids.

Each spray-dried droplet forms a single particle whose size is determined by the droplet size, the dissolved solids of the feed solution, and the density of the resulting solid particle. For a given formulation and process, both the solid content and density of the powder remain constant within a batch and from batch to batch; therefore, the distribution of the primary particle size is determined by the droplet size distribution. A narrowly distributed particle size can be achieved with a well-designed atomizer and controlled process parameters.

The droplet has a relatively short residence time (on the order of seconds) in the spray-dryer, which minimizes the degradation of heat-sensitive components. Addi-

tionally, the drug is exposed to a temperature much lower than that of the drying gas due to the cooling effect of the solvent evaporation. Control of droplet residence time and the outlet temperature defines the amorphous vs. crystalline nature of the material.

A spray-dryer consists of a feed tank, a rotary or nozzle atomizer, an air heater, a drying chamber, and a cyclone to separate the powder from the air. A rotary atomizer uses centrifugal energy to form the droplet. Pressure-nozzle atomizers feed solution to a nozzle under pressure, which forms the droplet. Two-fluid nozzles feed solutions separately into a nozzle head, which produces high-speed atomizing air that breaks the solution into tiny droplets. Both the feed solution and the drying air are fed into the drying chamber in a standard cocurrent flow [27].

Lyophilization

Lyophilization, although a relatively expensive process, can offer advantages for relatively unstable compounds. In lyophilization, the solvent (usually water) is frozen and then removed by sublimation in a vacuum environment. The low temperature maintained during the entire process minimizes thermal degradation of the drug compound.

Typically, the drying process can be divided into a primary and a secondary phase. During the primary phase, the drug solution is filled into vials and placed within a temperature-controlled drying chamber. There the solution is frozen according to physicochemical principles as the shelf temperature is lowered to below freezing. The shelf temperature is subsequently increased but maintained below the freezing point. A vacuum is applied to the chamber to sublime the solvent. This phase of the drying process extracts most of the solvent (50–80%).

During the secondary drying phase, the remainder of the solvent is removed at higher but still subfreezing temperature. During freezing, supercooling is necessary to encourage crystallization of the drug compound. The extent to which the compound is supercooled depends on the nature of the compound, the temperature program of the shelf, the heat-transfer properties of the container, and the presence of particulates in the solution. The degree of supercooling determines the size of the solvent crystal and, subsequently, the size of the channel formed during primary drying. Consequently, the degree of supercooling affects the rate of sublimation, the rate of secondary drying, and, eventually, the surface area of the finished powder. A goal of secondary drying is to minimize the moisture content of the product.

Therefore, it is most important to select a cooling temperature profile to achieve the desired objective(s). The objective could be simply to achieve a uniform degree of supercooling and freezing or to add an annealing process in order to allow the solute to crystallize or the ice crystal to grow. The possibility of allowing a long annealing process provides great flexibility to achieve the desired solid-state property for the powder.

The lyophilized cake must then be milled. The particle size of milled lyophilized powders generally has a broader distribution than spray-dried powder, which is formed one particle at a time in a continuous process. Despite the longer processing time necessary to create a dry powder through lyophilization (and the consequent

economic implications), this process can provide the formulator with better control of the powder in its solid state.

Supercritical Fluid Technology

Extraction by supercritical fluids, in particular carbon dioxide and propane, is currently being investigated as a means of controlling the size and shape of particles for inhalation. Supercritical fluids are liquids above their critical pressure and temperature [28]. Under these conditions the molecules exhibit the flow, polarity, and solvency properties common of liquids but have the diffusivities and reactivities characteristic of gases.

Precipitation of the particles occurs by two methods involving atomization of a feed:

- Rapid expansion of supercritical solutions containing dissolved drug, and
- Gas antisolvent recrystallization where the supercritical fluid acts as an antisolvent for dissolved drug contained in droplets of another miscible or partially miscible liquid, for example, ethanol, methanol, or acetone.

The second technique, sometimes described as SEDS (solution-enhanced dispersion by supercritical fluids), has been successfully scaled up to pilot plant manufacture for an inhalation application. As with spray-drying, this technique is a single-step process. The drug material must show solvency in the cosolvent but complete insolubility in the supercritical carbon dioxide. The resultant solvent-free particles are less cohesive than micronized material inasmuch as high crystallinity is achieved, reducing charging effects [29]. Particle size distributions for these powders are reported to be narrow with small median aerodynamic diameters ($<2.5 \mu\text{m}$). In addition, regular particle morphologies are obtained for these thermodynamically stable powders, making them amenable to further processing steps and handling [30].

Filling and Packaging

The primary consideration when developing systems for packaging dry powders for dose delivery is the goal of delivering the exact drug dosage to the patient. When dealing with drug powders intended for use in DPIs, some basic issues must be considered, specifically that the drug must usually be delivered in a small volume, which is often difficult to handle because of small particle size.

The greatest challenges faced in developing packaging systems for dry powders relate to the maintainance of dispersibility in packaging, which can be affected by compression and electrical charge. Compression of the drug powder may be a consequence of excessive handling, and can result in an unintended increase in drug concentration. The small drug particles are also vulnerable to alteration in electrical charge due to the motion of particles, both against themselves and the packaging equipment, and to the unintended absorption of water by the drug powder.

Problema Técnico Planteado: Necesidad de composiciones de un compuesto farmacológico con mayor biodisponibilidad.

Solución: La solicitud proporciona una composición de acuerdo a la reivindicación 1 y su proceso de fabricación.

IPC: A61K9/48.

2. De la solicitud de Patente

2.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 1, menciona la expresión "por lo menos", la cual hace que la reivindicación adolezca de concisión; además la opción: "ó caracterizada porque la composición comprende un compuesto farmacológico ácido, vitamina E TPGS y una base hidrosoluble fisiológicamente tolerable y porque la relación de base: compuesto farmacológico es de por lo menos 1:1 en peso"; no tiene sustento en la descripción, ya que la única composición que sustenta la presente reivindicación es la es la composición 10 (folio 213,pg 174 descripción), que comprende: un compuesto farmacológico básico, vitamina E TPGS y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable en donde la relación de base: compuesto farmacológico, es de por lo menos 1:1 en peso.

La reivindicación 10, esta caracterizada por un resultado a alcanzar.

La reivindicación 22, esta caracterizada por un uso ó forma de administrar.

La reivindicación 24, reclama un proceso para preparar la composición de acuerdo a las reivindicaciones 1-20 que comprende: "ó disolver un compuesto farmacológico ácido, vitamina E TPGS, un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable y opcionalmente un polímero orgánico hidrosoluble fisiológicamente tolerable en un solvente ; remover el solvente de la solución resultante ; formar opcionalmente el producto resultante en formas deseadas; y opcionalmente revestir el producto resultante con un material de revestimiento fisiológicamente tolerable". Esta segunda opción del proceso de fabricación de la composición no se encuentra sustentada mediante una composición que contenga los componentes mencionados, ya que la única composición que sustenta la presente reivindicación es la composición 10 (folio 213,pg 174 descripción).

Además el término opcionalmente quiere decir que el proceso realmente consiste en disolver el compuesto farmacológico básico, con la vitamina E TPGS, un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable y remover el solvente de la solución resultante.

La reivindicación 40, reclama un proceso para preparar la composición de acuerdo a las reivindicaciones 1-20 que comprende: "ó co-fundir un compuesto farmacológico ácido, vitamina E TPGS, un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable y opcionalmente un polímero orgánico hidrosoluble fisiológicamente tolerable; opcionalmente conformar el producto resultante en formas deseadas; y opcionalmente revestir el producto resultante con un material de revestimiento fisiológicamente tolerable". Esta segunda opción del proceso de fabricación de la composición no se encuentra sustentada mediante una composición que contenga los componentes mencionados, ya que la única composición que sustenta la presente reivindicación es la composición 10 (folio 213, pg 174 descripción).

Además el término opcionalmente quiere decir que el proceso realmente consiste en co-fundir el compuesto farmacológico básico, con la vitamina E TPGS, un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable.

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 25 de Noviembre de 2003.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D2	WO0122938	Antiviral compositions	Abril 5 de 2001
D3	WO 9926607	Drug delivery systems utilizing liquid crystal structures	Junio 3 de 1999
D4	*Libro	Encyclopedia of Pharmaceutical Technology volumen 20	2001

D2 (folios: 263-267); D3 (folios: 268-270); D4 (folios: 271-274)

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: Una composición farmacéutica sólida ó semisólida caracterizada porque comprende un compuesto farmacológico básico, vitamina E TPGS y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable.

El Estado de la Técnica más cercano es D2 (WO0122938) que da a conocer una composición antiviral (dispersión sólida, folios 266-267, pgs 34-35) que comprende: Un compuesto activo básico (compuesto 4-[[4-amino -5- bromo -6-(4-ciano-2, 6- dimetilfenilo) -2- pirimidinil] amino]- benzonitrilo, reclamado en la reivindicación 14, divulgada en el (folio 265, Pg 17, Líneas 8-9), un ácido hidrosoluble (ácido cítrico, folio 264, pg 10, líneas 5-6).

La composición objeto de esta solicitud se diferencia de las composiciones de D1, en que la primera, contiene vitamina E TPGS (un tenso-activo), en diferentes proporciones.

El hecho de incluir vitamina E TPGS en las composiciones que se daban a conocer en D1, causa que las composiciones aumenten su solubilidad y como consecuencia presenten una mejor biodisponibilidad.

El Problema Técnico Objetivo era "cómo obtener composiciones con mayor solubilidad y como consecuencia, que presenten una mejor biodisponibilidad".

D3 (WO 9926607) describe una manera de solucionar el problema técnico, mediante una composición antiviral que contiene vitamina E TPGS, como tenso activo, para mejorar la solubilidad del compuesto activo y su biodisponibilidad (folio 269 , pg 10 y folio 270 , pg 14).

Utilizar diferentes proporciones del ingrediente activo (Un compuesto activo básico (compuesto 4-[[4-amino -5- bromo -6-(4- ciano-2, 6- dimetilfeniloxi) -2-pirimidinil] amino]- benzonitrilo) y del excipiente ácido cítrico, es una labor de optimización de composiciones que corresponde a la labor diaria del experto en la materia.

Por tanto, la reivindicación 1, tal como se reivindica, es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de "cómo obtener composiciones con mayor solubilidad y como consecuencia una mejor biodisponibilidad", incluiría vitamina E TPGS, ya revelada en D2, dentro de las composiciones que se enseñan en D1, logrando de esta forma la composición objeto de esta solicitud.

La reivindicación 8, de acuerdo con la reivindicación 1, agrega un polímero orgánico, la hidroxipropilmetil celulosa; en el folio 267, pg 35, línea 21 de D2, se divulga este polímero.

Entonces las reivindicaciones 1 y sus dependientes 2-23, no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 24, reclama un proceso para preparar la composición de acuerdo a las reivindicaciones 1-20 que comprende: disolver un compuesto farmacológico básico, vitamina E TPGS, un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable y opcionalmente un polímero orgánico hidrosoluble fisiológicamente tolerable en un solvente ; remover el solvente de la solución resultante ; formar opcionalmente el producto resultante en formas deseadas; y opcionalmente revestir el producto resultante con un material de revestimiento fisiológicamente tolerable. Dado que se da la opción de "opcionalmente" el proceso, realmente consiste en:

Disolver el compuesto farmacológico básico, con la vitamina E TPGS y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable y remover el solvente de la solución resultante.

Disolver tres ingredientes (juntos) para formar una solución, es un proceso que no muestra ninguna altura inventiva.

Las reivindicaciones 25-39 mencionan diferentes métodos de secado para remover el solvente de la solución obtenida en la reivindicación 24, los cuales son muy conocidos en la técnica (Farmacia práctica de Remington), por lo tanto estas reivindicaciones, tampoco son inventivas.

La reivindicación 40, reclama un proceso para preparar la composición de acuerdo a las reivindicaciones 1-20 que comprende: "ó co-fundir un compuesto farmacológico básico, vitamina E TPGS, un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable y opcionalmente un polímero orgánico hidrosoluble fisiológicamente tolerable; opcionalmente conformar el producto resultante en formas deseadas; y opcionalmente revestir el producto resultante con un material de revestimiento fisiológicamente tolerable". Dado que se da la opción de "opcionalmente" el proceso, realmente consiste en:

Co-fundir el compuesto farmacológico básico, con la vitamina E TPGS y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable.

Co-fundir tres ingredientes por un método conocido como la extrusión por fusión no hace que esta reivindicación sea inventiva.

Las reivindicaciones 41-46 mencionan diferentes métodos como: el granulado, pulverizado, revestido, y portadores como: celulosa microcristalina ó SiO₂

pirógena (espesante universal) y que el granulado se realiza en un equipo granulador de alto corte; los anteriores métodos son muy conocidos en el arte, así como los materiales que sirven de portadores (Farmacia práctica de Remington, granulado , pg 2501; revestido capítulo 93, pgs 2520-2534; pulverizado, capítulo 91, pgs 2446-2469), por lo tanto estas reivindicaciones, tampoco son inventivas.

5. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	WO0122938	1-23	Nivel Inventivo
D3	WO 9926607	1-23	Nivel Inventivo
D4	*Libro	24-46	Nivel Inventivo

6 Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual se acepta.

El solicitante presenta argumentos sobre porque la anterioridad D1, no afecta la novedad de su solicitud.

Se responde que el D1, no afecta la novedad y que para realizar el presente análisis de patentabilidad, se utilizaron los documentos D2 y D3, arriba identificados.

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

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

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

Directora de Nuevas Creaciones (C)

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

CONCEPTO TÉCNICO No.1311	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202078
--------------------------	--