

Q.F.



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-18321

TITULO: FORMULACIÓN FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN DERIVADO
PIRIMIDINA-A-ONA Y UNA CUBIERTA QUE COMPRENDE UN POLIMERO
ENTERICO

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: A61K3/513, 9/56, 9/30, A61P9/10,
C07D239/56.

SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED

DIRECCIÓN: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford,
Middlesex UB6 ONN, Inglaterra

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Febrero 23 de 2006

06/26

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 06018321 00000000 Folios: 39
Fecha (MM): 2006-02-23 18:02:00
Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL 02-04-2006

1 SOLICITUD DE:		
☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.		
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.		
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: <u>GLAXO GROUP LIMITED</u> Dirección: <u>Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>BRITANICA</u> Lugar de Constitución: <u>INGLATERRA</u> Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: <u>CARLOS R. OLARTE</u> Dirección: <u>World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10</u> Teléfono: <u>601-7700</u> Fax: <u>601-7799</u> E-mail: <u>office@olarteraisbeck.com</u>	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>79.782.747 Btá TP 74.295</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: <u>DIRK MARINUS JOHANNES VAN SCHIE</u> Dirección: <u>New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Gran Bretaña</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>BRITANICA</u>	
5 PCT (86)	Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2004/009726</u> Fecha <u>Agosto 31, 2004</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2005/021002</u> Fecha <u>Marzo 10, 2005</u>	
6 Título (54)	<u>FORMULACION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN DERIVADO PIRIMIDINA-A-ONA Y UNA CUBIERTA QUE COMPRENDE UN POLIMERO ENTERICO.</u>	
7 Clasificación Internacional (51)	<u>A61K 31/513, 9/56, 9/30, A61P 9/10., C07D 239/56</u>	
8 Prioridad	SI ☒ NO ☐	
	(33) País de Origen <u>GB</u>	(32) Fecha <u>Septiembre 2, 2003</u>
		(31) Número de Solicitud <u>0320522.6</u>
9 Comprobante de pago No.	<u>06-12.433</u>	Fecha <u>Febrero 15, 2006</u>

10

ANEX S

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del Inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: [Signature]
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 06018321 00000000 Folios: 59
Fecha (AMD): 2006-02-23 10:02:00
Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 12.433
FECHA : FEBRERO 15 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

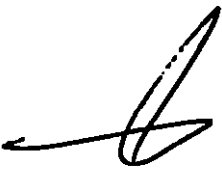
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45836728	15/02/2006	4,357,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____



Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
GLAXO GROUP LIMITED**

PODER DE REPRESENTACION

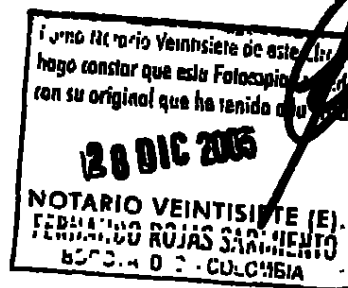
Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

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

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
 2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
 3. Quien ejerce funciones de Notario público
 4. Lleva el sello del Notario público
- CERTIFICADO**
5. En Londres
 6. El 14 agosto 2003
 7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
 8. No. G229474
 9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
 10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado



Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del Inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlén Neira C

Marlén Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Ofi.
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 de

Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

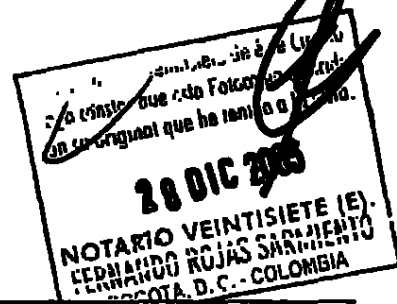
CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada **"GLAXO GROUP LIMITED"**, Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **805979**, con domicilio social en **Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;**

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debidamente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 8 de julio de 2002.

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

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



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-8200
Fax: +57-1 638-8201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Glaxo Group Limited

El suscrito,

domiciliado en

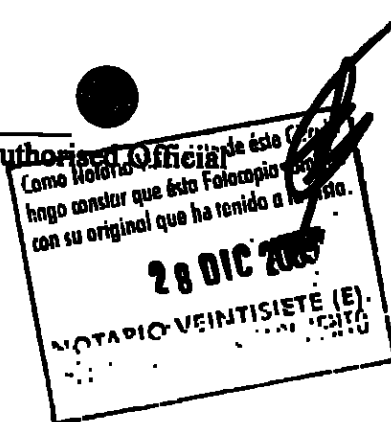
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Officer

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad, País: Brentford, Middlesex, England



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le 14 August 2003

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

8. Number/sou No **G229474**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: J. Garbrah



A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. Garbrah'.

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 March 2005 (10.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/021002 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/513,
9/56, 9/30, A61P 9/10

European (AT, BI, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

(21) International Application Number:
PCT/JP2004/009726

(22) International Filing Date: 31 August 2004 (31.08.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0320522.6 / 2 September 2003 (02.09.2003) GB

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

(72) Inventor; and

(73) Inventor/Applicant (for US only): VAN SCHIE, Dirk,
Marinus, Johannes [GB/GB]; c/o GlaxoSmithKline, New
Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex
CM19 5AW (GB).

(74) Agent: THORNLEY, Rachel, M; GlaxoSmithKline
(CIP-CN925.1), 980 Great West Road, Brentford Middle-
sex TW8 9QS (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AI, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GH, GI, GM, GR, GU, HD, HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PI, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HD, HN, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG)

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following desig-
nations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HD, HN,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG)

— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

— with international search report

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

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATION COMPRISING A PYRIMIDINYL-A-ONE DERIVATIVE COATED WITH AN
INTERIC POLYMER

(57) Abstract: The present invention provides enteric polymer coated tablet formulations for oral administration which comprise a
phospholipase A2 enzyme Lipoprotein Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2) inhibitor, processes for preparing such formulations
and their use in therapy, in particular the treatment of atherosclerosis.

PHARMACEUTICAL FORMULATION COMPRISING A PYRIMIDINE-A-ONE DERIVATIVE COATED WITH AN ENTERIC POLYMER

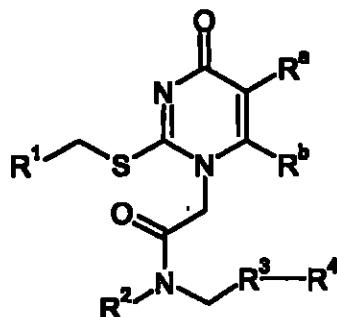
This invention relates to tablet formulations for oral administration which comprise a phospholipase A2 enzyme Lipoprotein Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2) inhibitor, processes for preparing such formulations and their use in therapy, in particular the treatment of atherosclerosis.

WO 01/60805 (SmithKline Beecham plc), discloses a novel class of pyrimidinone compounds, inter alia those substituted at N1 and containing a sulphur atom.

The pyrimidinone compounds described in WO 01/60805 are inhibitors of the enzyme lipoprotein associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) and as such are expected to be of use in therapy, in particular in the primary and secondary prevention of acute coronary events, for instance those caused by atherosclerosis, including peripheral vascular atherosclerosis and cerebrovascular atherosclerosis. The compounds of Formula I described in the present invention are a subset of those described in WO 01/60805.

Following administration of a compound of formula I during phase I clinical trials odour related adverse events were observed. These included abnormal smelling faeces, urine, sweat and hair. We now propose that this adverse event was caused by degradation of the compounds in the acidic environment of the stomach to produce a degradation product containing a free thiol group. We further believe that this breakdown is less likely to occur in the less acidic intestinal environment. The present invention addresses this problem by providing compounds of formula I in a tablet formulation cased with an enteric polymer coating. The term "enteric polymer" is a term of the art referring to a polymer which is preferentially soluble in the less acid environment of the intestine relative to the more acid environment of the stomach.

Accordingly, in a first aspect the instant invention provides a pharmaceutical formulation comprising a core which includes a pharmaceutically active ingredient which is a compound of formula (I):



(I)

wherein:

R^a and R^b together are $(CH_2)_n$ where n is 3 or 4, to form, with the pyrimidine ring carbon atoms to which they are attached, a fused 5- or 6-membered carbocyclic ring; and R^1 is phenyl optionally substituted by halogen;

R^2 is $C_{(1-3)}$ alkyl substituted by NR^5R^6 ;

5 R^3 and R^4 form a 4-(4-trifluoromethylphenyl)phenyl moiety; and

R^5 and R^6 which may be the same or different is each selected from hydrogen, or $C_{(1-6)}$ alkyl;

And a casing which comprises an enteric polymer.

10 Preferably, R^a and R^b together with the pyrimidine ring carbon atoms to which they are attached form a fused 5 membered carbocyclic ring.

Preferably, R^1 is substituted by a single halogen in the para position. Particularly preferably said halogen is fluoro.

Preferably R^5 and R^6 are both $C_{(1-6)}$ alkyl, particularly preferably they are both ethyl.

15 In a preferred embodiment, the pharmaceutically active ingredient is 1-(N-(2-(Diethylamino)ethyl)-N-(4-(4-trifluoromethylphenyl)benzyl)aminocarbonylmethyl)-2-(4-fluorobenzyl)thio-5,6-trimethylpyrimidin-4-one.

The active material in the core may be present in any conventional form; it may be present in a micronised form; a milled form, in particular a wet bead milled form; or in a solubilised form. In addition to active materials the core may contain additives conventional to the art of compressed tablets. Appropriate additives in such a tablet may comprise diluents (also known to the person skilled in the art as fillers) such as microcrystalline cellulose, mannitol, anhydrous lactose, lactose monohydrate, calcium carbonate, magnesium carbonate, dicalcium phosphate or mixtures thereof; binders such as hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropyl-cellulose, polyvinylpyrrolidone, pre-gelatinised starch or gum acacia or mixtures thereof; disintegrants such as microcrystalline cellulose (fulfilling both diluent and disintegrant functions) cross-linked polyvinylpyrrolidone, sodium starch glycolate, croscarmellose sodium or mixtures thereof; lubricants, such as magnesium stearate or stearic acid, glidants or flow aids, such as colloidal silica, talc or starch, and stabilisers such as poloxamer, desiccating amorphous silica, colouring agents, flavours etc. Preferably the tablet comprises lactose as diluent. When a binder is present, it is preferably hydroxypropylmethylcellulose. Preferably, the tablet comprises magnesium stearate as lubricant. Preferably the tablet comprises croscarmellose sodium as disintegrant. Preferably, the tablet comprises microcrystalline cellulose as diluent.

35 The diluent may be present in a range of 10 – 80% by weight of the core. The lubricant may be present in a range of 0.25 – 2% by weight of the core. The disintegrant may be present in a range of 1 – 10% by weight of the core. Microcrystalline cellulose, if present, may be present in a range of 10 – 80% by weight of the core.

40 The active ingredient preferably comprises between 10 and 50% of the weight of the core, more preferably between 15 and 40% of the weight of the core. The core may contain any therapeutically suitable dosage level of the active ingredient, but preferably contains up to 200mg as free base of the active ingredient. Particularly preferably, the core contains 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120 or 160mg as free base of the active ingredient.

The core may be made from a compacted mixture of its components. The components may be directly compressed, or may be granulated before compression. Such granules may be formed by a conventional granulating process as known in the art. In another aspect the core may be made by a process comprising spray-drying of a wet bead milled suspension of active. In an alternative embodiment, the granules may be individually coated with an enteric casing, and then enclosed in a standard capsule casing.

The core is surrounded by a casing which comprises an enteric polymer. Examples of enteric polymers are cellulose acetate phthalate, cellulose acetate succinate, methylcellulose phthalate, ethylhydroxycellulose phthalate, polyvinylacetate phthalate, polyvinylbutyrate acetate, vinyl acetate-maleic anhydride copolymer, styrene-maleic mono-ester copolymer, methyl acrylate-methacrylic acid copolymer or methacrylate-methacrylic acid-octyl acrylate copolymer. These may be used either alone or in combination, or together with other polymers than those mentioned above. The casing may also include insoluble substances which are neither decomposed nor solubilised in living bodies, such as alkyl cellulose derivatives such as ethyl cellulose, crosslinked polymers such as styrene-divinylbenzene copolymer, polysaccharides having hydroxyl groups such as dextran, cellulose derivatives which are treated with bifunctional crosslinking agents such as epichlorohydrin, dichlorohydrin or 1, 2-, 3, 4-diepoxybutane. The casing may also include starch and/or dextrin.

Preferred enteric coating materials are the commercially available Budragit® enteric polymers such as Budragit® L, Budragit® S and Budragit® NE used alone or with a plasticiser. Such coatings are normally applied using a liquid medium, and the nature of the plasticiser depends upon whether the medium is aqueous or non-aqueous. Plasticisers for use with aqueous medium include propylene glycol, triethyl citrate, acetyl triethyl citrate or Citroflex® or Citroflex® A2. Non-aqueous plasticisers include these, and also diethyl and dibutyl phthalate and dibutyl sebacate. A preferred plasticiser is Triethyl citrate. The quantity of plasticiser included will be apparent to those skilled in the art.

The casing may also include an anti-tack agent such as talc, silica or glyceryl monostearate. Preferably the anti-tack agent is glyceryl monostearate. Typically, the casing may include around 5 – 25 wt% Plasticiser and up to around 50 wt.% of anti tack agent, preferably 1-10 wt.% of anti-tack agent.

If desired, a surfactant may be included to aid with forming an aqueous suspension of the polymer. Many examples of possible surfactants are known to the person skilled in the art. Preferred examples of surfactants are polysorbate 80, polysorbate 20, or sodium lauryl sulphate. If present, a surfactant may form 0.1 – 10% of the casing, preferably 0.2 – 5% and particularly preferably 0.5 – 2%

In one embodiment, there is a seal coat included between the core and the enteric coating. A seal coat is a coating material which can be used to protect the enteric casing from possible chemical attack by any alkaline ingredients in the core. The seal coat may also provide a smoother surface, thereby allowing easier attachment of the enteric casing. A person skilled in the art would be aware of suitable coatings. Preferably the seal coat is made of an Opadry coating, particularly preferably it is Opadry White, and more particularly preferably it is Opadry White OY-S-28876.

The present invention also provides a pharmaceutical formulation as described herein for use as an active therapeutic substance. Preferably, the formulation is for use in the treatment of atherosclerosis.

The invention will now be described by way of example only.

5

Example 1:

Tablets comprise varying amounts of 1-(N-(2-(Diethylamino)ethyl)-N-(4-(4-trifluoromethylphenyl)benzyl)aminocarbonylmethyl)-2-(4-fluorobenzyl)thio-5,6-trimethylenepyrimidin-4-one (called "active ingredient" in this example) as the free base (see Table 1).

10

Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, the active ingredient, the hydroxypropyl methyl cellulose and a portion of the croscarmellose sodium (in accordance with the formula) were screened into a 10 Litre Fielder high-shear blender (any suitable high shear blender could be used) and blended for 5 minutes at 300 rpm with the chopper off. The mixture was then granulated by the addition of about 900 ml water whilst continuing to blend using both the impeller (300 rpm) and the chopper (speed II). The granules were dried in a Glatt 3/5 fluid bed drier, screened by Comil into a Pharmatec 10 Litre bin blender and then blended with any lactose anhydrous given in the formula plus the remainder of the croscarmellose sodium over 15 minutes at 17 rpm. Magnesium stearate was screened into the blender and the mixing process continued for a further 2 minutes at 17 rpm. The lubricated mix was compressed using a Riva Piccola rotary tablet press fitted with 10.5mm round normal concave punches (any suitable tablet press could be used). The seal-coat, and subsequently the enteric coat, are applied by spraying of an aqueous suspension of the coat ingredients in a Manesty XL coater using parameters for the coating process as recommended by the manufacturers of the coating polymers (any suitable coater could be used).

15

20

25

This technique can be carried out as described above using micronised active to produce tablets containing varying amounts of micronised active as the free base.

30

Example 2:

Tablets comprise varying amounts of 1-(N-(2-(Diethylamino)ethyl)-N-(4-(4-trifluoromethylphenyl)benzyl)aminocarbonylmethyl)-2-(4-fluorobenzyl)thio-5,6-trimethylenepyrimidin-4-one (called "active ingredient" in this example) as the free base (see Table 2).

35

A suspension of the active ingredient, hydroxypropyl methyl cellulose, poloxamer 188 and mannitol in purified water was prepared using a paddle stirrer (any suitable stirrer or homogeniser could be used). The suspension was then passed through a Drais Cosmo wet bead mill containing yttrium/zirconium beads (any suitable wet bead mill could be used) until the desired particle size was achieved. The milled suspension was then spray dried using a Niro Mobile Minor spray drier (any suitable spray drier could be used). The spray dried powder was then added into a Pharmatec 5 Litre bin blender and then blended with

40

microcrystalline cellulose and croscarmellose sodium over 10 minutes at 17 rpm. Magnesium stearate was screened into the blender and the mixing process continued for a further 1 minute at 17 rpm. The lubricated mix was compressed using a Korach EKO single punch tablet press fitted with 9mm round normal concave punches (any suitable tablet press could be used). The seal-coat, and subsequently the enteric coat, are applied by spraying of an aqueous suspension of the coat ingredients in a Manesty XL coater using parameters for the coating process as recommended by the manufacturers of the coating polymers (again, any suitable coater could be used).

10 **Example 3:**

Tablets comprise 60mg of 1-(N-(2-(Diethylamino)ethyl)-N-(4-(4-trifluoromethylphenyl)benzyl)aminocarbonylmethyl)-2-(4-fluorobenzyl)thio-5,6-trimethylenepyrimidin-4-one (called "active ingredient" in this example) as free base (see Table 3).

15

Lactose anhydrous, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium and the active ingredient were screened into a blender and blended for 15 minutes at 30 rpm. Magnesium stearate was screened into the blender and the mixing process continued for a further 2 minutes at 18 rpm. The lubricated mix was compressed on a rotary tablet press fitted with 9.5mm round normal concave punches (any suitable tablet press could be used). The enteric coat was applied by spraying of an aqueous suspension of the coat ingredients in a coater, using parameters for the coating process as recommended by the manufacturers of the coating polymers (any suitable coater could be used).

20

25 **Comparative Example 4:**

Tablets comprise varying amounts of 1-(N-(2-(Diethylamino)ethyl)-N-(4-(4-trifluoromethylphenyl)benzyl)aminocarbonylmethyl)-2-(4-fluorobenzyl)thio-5,6-trimethylenepyrimidin-4-one (called "active ingredient" in this example) as Hydrochloride salt (see Table 4).

30

Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, the active ingredient, the hydroxypropyl methyl cellulose and half of the croscarmellose sodium were screened into a 10 Litre Fielder high-shear blender (any suitable high shear blender could be used) and blended for 5 minutes at 300 rpm with the chopper off. The mixture was then granulated by the addition of about 750 ml water whilst continuing to blend. The granules were dried in a Glatt 3/5 fluid bed drier, screened by Comil into a Pharmatec 5 Litre bin blender and then blended with any lactose anhydrous given in the formula plus the remainder of the croscarmellose sodium over 5 minutes at 20 rpm. Magnesium stearate was screened into the blender and the mixing process continued for a further 1 minute at 10 rpm. The lubricated mix was compressed using a Riva Piccola rotary tablet press fitted with 9.5mm round normal concave punches (any suitable tablet press could be used). The sealcoat, and subsequently the enteric coat, are applied by spraying of an aqueous suspension of the coat ingredients in a Manesty 10 coater

35

40

using parameters for the coating process as recommended by the manufacturers of the coating polymers (again, any suitable coater could be used).

Table 1

Component	Quantity (mg/tablet)			Function
	80 mg	120 mg	160 mg	
Tablet Core:				
Active Ingredient	80.0	120.0	160.0	Active
Lactose Monohydrate	61.9	92.9	123.8	Diluent
Microcrystalline Cellulose	40.1	60.1	80.2	Diluent
Hypromellose	10.0	15.0	20.0	Binder
Croscarmellose Sodium	9.0	10.5	12.0	Disintegrant
Lactose Anhydrous	195.0	97.5	-	Diluent
Magnesium Stearate	4.0	4.0	4.0	Lubricant
Purified Water ¹	q.s.	q.s.	q.s.	Granulating Fluid
Core Weight	400.0	400.0	400.0	-
Seal-Coat				
Opadry OY-S-28876	8.0	8.0	8.0	Seal Coat
Purified Water ¹	q.s.	q.s.	q.s.	Coating Fluid
Enteric Coat:				
Methacrylic Acid Copolymer Dispersion 30% ²	20.5	20.5	20.5	Enteric Polymer
Triethyl Citrate	3.1	3.1	3.1	Plasticizer
Glyceryl Monostearate	0.6	0.6	0.6	Anti-Tack Agent
Polysorbate 80	0.25	0.25	0.25	Solubilizer
Purified Water ¹	q.s.	q.s.	q.s.	Coating Fluid
Total	432.5	432.5	432.5	-

5

- 1. Water is removed during processing
- 2. Eudragit® L30 D-55. The quantity listed represents the 30% solids content in Eudragit® L30 D-55. It is calculated to give approximately 6.5 mg/cm² dry polymer per tablet surface area.

14

Table 2

Component	Quantity (mg/tablet)	Function
Tablet Core:		
Active Ingredient	80.0	Active
Hypromellose	8.0	Stabiliser
Mannitol	40.0	Dispersant
Poloxamer 188	18.0	Stabiliser
Microcrystalline Cellulose	91.0	Diluent
Croscarmellose Sodium	12.5	Disintegrant
Magnesium Stearate	2.5	Lubricant
Purified Water ¹	q.s.	Granulating Fluid
Nitrogen ²	q.s.	Processing Aid
Core Weight	250.0	-
Seal Coat		
Opadry OY-S-28876	5.0	Seal Coat
Purified Water ¹	q.s.	Coating Fluid
Enteric Coat:		
Methacrylic Acid Copolymer Dispersion 30% ³	18.7	Enteric Polymer
Triethyl Citrate	2.5	Plasticizer
Glyceryl Monostearate	0.5	Anti-Tack Agent
Polysorbate 80	0.2	Solubilizer
Purified Water ¹	q.s.	Coating Fluid
Total	274.9	-

1. Water is removed during processing.
2. Nitrogen is used as a processing aid during spray drying.
- 5 3. Eudragit® L30 D-55. The quantity listed represents the 30% solids content in Eudragit® L30 D-55. It is calculated to give approximately 8.6 mg/cm² dry polymer per tablet surface area.

Table 3

Component	Quantity (mg/tablet)	Function
Tablet Core:		
Active ingredient	60.00	Active Ingredient
Anhydrous lactose	124.80	Diluent
Microcrystalline cellulose	104.00	Diluent
Croscarmellose sodium	9.00	Disintegrant
Magnesium stearate	2.20	Lubricant
Purified water ¹	q.s.	Granulating fluid
Core Weight	300.0	-
Enteric Coat:		
Methacrylic acid copolymer dispersion ²	28.8	Enteric Polymer
Triethyl Citrate	3.6	Plasticizer
Glycerol Monoacetate	0.8	Anti-Tack Agent
Polysorbate 80	0.3	Solubilizer
Purified Water ¹	q.s.	Coating Fluid
Coated Tablet Weight	331.7	-

1. Water is removed during processing.
2. Eudragit® L30 D-55. The quantity listed represents the 30% solids content in Eudragit® L30 D-55. It is calculated to give approximately 10 mg/cm² dry polymer per tablet surface area.

16

16

PCT/EP2004/009726

3

Table 4

Component	Amount of component present in 5 different dosage strengths					Function
Tablet Core:						
Active Ingredient	21.3 ¹	42.5 ¹	83.8 ¹	85.1 ¹	108.4 ¹	Active
Lactose Monohydrate	38.1	72.2	108.3	144.5	108.6	Diluant
Anhydrous Lactose	159.4	88.3	13.2	-	-	Diluent
Hydroxypropyl methyl cellulose	-	-	-	-	15.0	Binder
Microcrystalline Cellulose	74.8	88.3	103.9	58.6	80.0	Diluant
Croscarmellose Sodium	5.6	8.7	7.8	8.9	9.0	Disintegrant
Magnesium Stearate	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	Lubricant
Purified Water ²	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	Granulating Fluid
Core Weight	300.0	300.0	300.0	300.0	300.00	
Seal Coat:						
Opadry White OY-S-28876	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	Seal Coat
Purified Water ²	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	Coating Fluid
Enteric Coat:						
Methacrylic Acid Copolymer Dispersion ³	26.8	26.8	26.8	26.8	26.8	Enteric Polymer
Triethyl Citrate	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	Plasticizer
Glyceryl Monostearate	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	Anti-Tack Agent
Polysorbate 80	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	Solubilizer
Purified Water ²	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	Coating Fluid
Coated Tablet Weight	337.7	337.7	337.7	337.7	337.7	

Notes:

1. Equivalent to 20, 40, 60, 80 and 100 mg respectively of active
2. Water is removed during processing

5 3. Eudragit® L30 D-55. The quantity listed represents the 30% solids content in Eudragit® L30 D-55. It is calculated to give approximately 10 mg/cm² dry polymer per tablet surface area.

WO 2005/021002

17

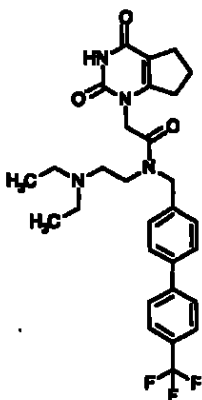
Example 5:

Measurement of a substituted uracil in simulated gastric fluid and simulated intestinal fluid.

5 Compounds of Formula (I) hydrolyse, particularly under conditions where pH corresponds to that typically prevailing in the human stomach, to form a thiol and a uracil in a 1:1 stoichiometric ratio. The thiol has a smell characteristic of compounds of its class, the intensity of the smell increasing with the concentration of the thiol. Thus the concentration of the uracil is a surrogate marker for the intensity of the smell.

10 To simulate *in vitro* the effect of enteric-coating on the propensity of 1-(N-(2-(Diethylamino)ethyl)-N-(4-(4-trifluoromethylphenyl)benzyl)aminocarbonylmethyl)-2-(4-fluorobenzyl)thio-5,6-trimethylenepyrimidin-4-one as the free base (called "active" in this example) to give rise to abnormal smells *in vivo*, a two-armed study was performed. In both arms, 60mg of active was immersed in 250mL simulated gastric fluid held at 37°C and stirred at 50rpm in a USP2 dissolution apparatus. In one arm, the active was present as an enteric-coated tablet. In the other arm, active was present as the unformulated drug substance, which is chemically equivalent to a tablet lacking an enteric coat.

20 The uracil produced by the active is N-[2-(diethylamino)ethyl]-2-(2,4-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-cyclopenta[d]pyrimidin-1-yl)-N-([4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl]methyl)acetamide, as shown in Formula (II):



(II)

25

In both arms, the level of formula (II) in solution was monitored over time, by withdrawing a small sample of the fluid and comparing its LC-MS response to that of a matrix-matched external standard (i.e. synthetic formula (II)).

Table 5

Time (Minutes)	Levels of Formula (II) in simulated gastric fluid (ng/mL)	
	Enteric coated tablet	Unformulated drug
0	<QL ¹	6.27×10^3
5	<QL ¹	6.57×10^3
10	<QL ¹	7.18×10^3
15	<QL ¹	7.97×10^3
30	<QL ¹	9.27×10^3
45	<QL ¹	11.45×10^3
60	1.77	13.11×10^3
120	3.01	18.84×10^3
240	7.09	25.25×10^3
480	12.6	62.91×10^3
1440	14.2	135.6×10^3

¹QL = the concentration below which formula (II) cannot be precisely quantified (which was estimated experimentally to be 1.71 ng/mL).

- 5 The results tabulated above clearly show that the enteric coat reduces by 4 orders of magnitude the level of formula (II) (and, by stoichiometry, thiol) formed by active under conditions which are typical of the human stomach. By extension, the data support the hypothesis that enteric-coating an active tablet will reduce, or eliminate, the abnormal smell which would otherwise be produced by the active *in vivo*.
- 10 By its nature, the enteric coat will be destroyed under conditions whose pH correspond to that prevailing in the human intestine.
- 15 To simulate *in vitro* the propensity of active tablets to give rise to abnormal smells in the human intestine, active equivalent to 80mg was immersed in 250mL simulated intestinal fluid (corresponding to the fasted state in humans) held at 37°C and stirred at 50rpm in a USP2 dissolution apparatus. This is chemically equivalent to a tablet whose enteric coat has been destroyed and whose core has subsequently disintegrated.
- 20 The level of formula (II) in solution was monitored over time, by withdrawing a small sample of the fluid and comparing its LC-MS response to that of a matrix-matched external standard (i.e. synthetic formula (II)).

Table 6

Time (Minutes)	Levels of formula (II) in simulated intestinal fluid (ng/mL)
	Unformulated drug
0	<QL
5	<QL
10	<QL
15	<QL
30	<QL
45	<QL
80	<QL
120	<QL
240	<QL
480	2.99
1440	8.58

QL: the concentration below which formula (II) cannot be precisely quantified (which was estimated experimentally to be 1.71 ng/mL).

5 The results tabulated above clearly show that, in contrast to its behaviour in simulated gastric fluid, active has a low propensity to form formula (II) in simulated intestinal fluid and therefore, as argued for simulated gastric fluid, is likely to have a low propensity to produce an abnormal smell in the human intestine.

10

Example 6:

Results of a study comparing adverse events seen with enterically coated and non-enterically coated tablets.

15 A double-blind, 4-session, cross-over, placebo controlled, randomized, repeat dose, relative bioavailability study, was conducted using 60mg of 1-(N-(2-(Diethylamino)ethyl)-N-(4-(4-trifluoromethylphenyl)benzyl)aminocarbonylmethyl)-2-(4-fluorobenzyl)thio-5,6-trimethylenepyrimidin-4-one. The trial looked at odor-related adverse events seen with standard free base formulation compared to enteric coated free base and enteric coated hydrochloride salt. The number of subjects exposed to the hydrochloride salt, enteric coated
20 formulation was comparable to that exposed to free base.

Table 7

	<i>Free base, non- enteric coated</i>	<i>Free base, enteric coated</i>	<i>Hydrochloride salt, enteric coated</i>	<i>Placebo</i>
Taste perversion	5	—	—	1
Skin odor abnormal	3 ^A	—	2	—
Urine abnormal	2	1	—	1
GI disorder NOS (foul smelling faeces)	1	1	—	—
<i>Number of subjects with odor-related adverse events</i>	<i>7</i>	<i>2</i>	<i>2</i>	<i>2</i>
<i>Number of odor-related adverse events</i>	<i>11</i>	<i>2</i>	<i>2</i>	<i>2</i>

^A1 of these subjects reported 2 different types of abnormal skin odor in the same session but is counted only once
— no events reported

5

As can be clearly seen, the level of adverse events associated with the free base form of the compound was much lower when the compound was enterically coated.

10 Comparative Example 7:

Results of a study comparing adverse events seen with enterically coated tablets of hydrochloride salt and placebo.

15 A double-blind, 3-session, cross-over, placebo-controlled, repeat dose study in healthy subjects assessing the pharmacokinetics as well as frequency of odor-related adverse events reported with a range of doses of enteric coated formulation of 1-(N-(2-(Diethylamino)ethyl)-N-(4-(4-trifluoromethylphenyl)benzyl)aminocarbonylmethyl)-2-(4-fluorobenzyl)thio-5,6-trimethylenepyrimidin-4-one, hydrochloride salt was conducted. In this study, the frequency of odor-related adverse events was noted to be higher on active drug (hydrochloride salt)
20 versus placebo as summarized in the table below:

Table 8

Type of Odor-Related Adverse Event	Placebo	20 mg (Hydrochloride salt, enteric coated)	40 mg (Hydrochloride salt, enteric coated)	60 mg (Hydrochloride salt, enteric coated)	80 mg (Hydrochloride salt, enteric coated)
Taste perversion	—	1	—	3	1
Skin	—	2	1	1	1
Urine	1	1	2	4	5
Faeces	—	2	1	1	2
Flatulence	—	—	—	1	—

Eructation	1	—	1	—	2
Number of odor-related adverse events	2	6	5	10	11
Number of Subjects with odor-related adverse events	2	3	3	6	5
Number of Subjects Exposed	27	12	12	12	13

— no events reported

Example 8:

5 Formulation Bioenhancement

Wet granulation is a standard process in pharmaceutical manufacturing.

10 1-(N-(2-(Diethylamino)ethyl)-N-(4-(4-trifluoromethylphenyl)benzyl)aminocarbonylmethyl)-
2-(4-fluorobenzyl)thio-5,6-trimethylenepyrimidin-4-one (called "active" in this example) is
an amine, and therefore, in humans, is less soluble at typical intestinal pH (pH 6.8) than at
typical stomach pH (1 to 4). Therefore its availability is likely to be diminished by the
application of an enteric coat to the tablet which will delay core dissolution until the tablet
reaches the intestine. Alternative formulations have been developed, in which the particle size
15 of active is reduced by milling. The result of this reduction is an increase in the surface area
of active, which should lead to an increase in dissolution rate (after the destruction of the
enteric coat). Over the period of time in which active is resident in the intestines, this increase
in dissolution rate would be anticipated to lead to a higher availability.

20 Two size reduction techniques were investigated, viz. airjet milling (so-called
"micronisation") and milling of a suspension of active with yttrium-zirconium beads (so-
called "wet bead milling").

25 An *in vitro* three-armed study was performed on enteric-coated active tablets to test the
hypothesis that particle size reduction increases dissolution rate. For each arm, an enteric-
coated tablet containing active equivalent to 80 mg was placed in 500 mL simulated intestinal
fluid (SIF, corresponding to the fasted state in humans, pH 6.8) held at 37°C and stirred at 100
rpm in a USP2 dissolution apparatus. The three arms of the study differed only in the nature
of the core: in the first arm, the core was manufactured by a wet granulation process with no
particle size reduction; in the second arm, the core was manufactured by a wet granulation
30 process from micronised active; in the third arm, the core was manufactured by a process
involving the spray-drying of a wet bead milled suspension of active.

35 The concentration of active in solution is monitored by measuring its absorbance at a
wavelength corresponding to its spectral maximum and using Beer's Law to calculate the
fraction released.

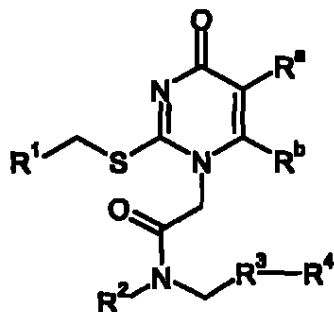
The data obtained (shown in Table 9 and Fig.1) confirm the aforementioned hypothesis:

Table 9

Time (Minutes)	Fraction dissolved (% nominal content)		
	No particle size reduction	Micronised	Wet bead milled
0	0	0	0
5	0	0	0
10	0	0	0
15	0	0	0
20	1	3	1
25	3	11	3
30	6	20	8
35	9	26	14
40	11	30	21
45	13	33	30
50	14	36	38
55	15	39	47
60	16	41	57
65	17	43	66
70	18	44	71
75	19	46	74
80	20	48	76
85	21	49	77
90	22	50	79
95	22	51	79
100	23	52	80
105	24	52	80
110	24	53	81
115	25	54	81
120	25	55	82

Claims

1. A pharmaceutical formulation comprising a core which includes a pharmaceutically active material which is a compound of formula (I):



(I)

wherein:

R^a and R^b together are $(CH_2)_n$ where n is 3 or 4, to form, with the pyrimidine ring carbon atoms to which they are attached, a fused 5- or 6-membered carbocyclic ring; and

R^1 is phenyl optionally substituted by halogen;

R^2 is $C_{(1-3)}$ alkyl substituted by NR^5R^6 ;

R^3 and R^4 form a 4-(4-trifluoromethylphenyl)phenyl moiety; and

R^5 and R^6 which may be the same or different is each selected from hydrogen, or $C_{(1-6)}$ alkyl;

And a casing which comprises an enteric polymer.

2. A pharmaceutical formulation according to claim 1 wherein said active ingredient is 1-(N-(2-(Diethylamino)ethyl)-N-(4-(4-trifluoromethylphenyl)benzyl)aminocarbonylmethyl)-2-(4-fluorobenzyl)thio-5,6-trimethylenepyrimidin-4-one.

3. A pharmaceutical formulation according to claim 1 or 2 wherein said core further comprises a disintegrant.

4. A pharmaceutical formulation according to claim 3 wherein said disintegrant is croscarmellose sodium.

5. A pharmaceutical formulation according to any preceding claim wherein said core further comprises a diluent.

6. A pharmaceutical formulation according to claim 5 wherein said diluent is lactose.

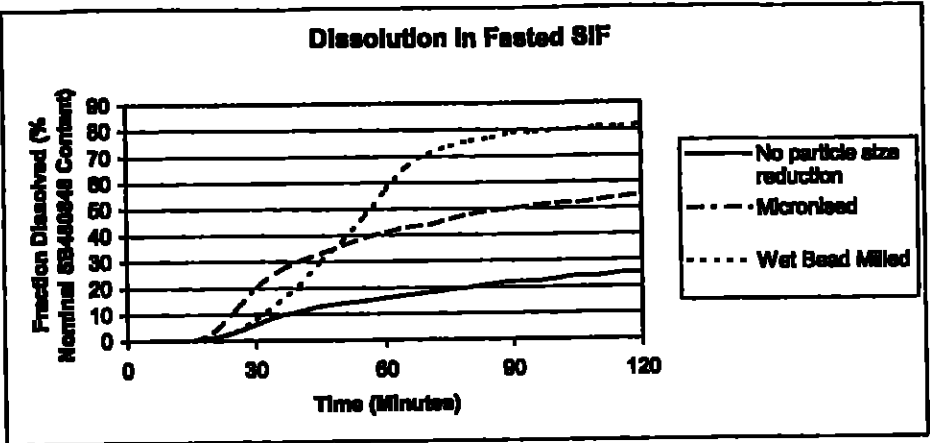
7. A pharmaceutical formulation according to any preceding claim wherein said core further comprises a binder.

24

-17

8. A pharmaceutical formulation according to claim 7 wherein said binder is hydroxypropylmethyl cellulose.
- 5 9. A pharmaceutical formulation according to any preceding claim wherein said core comprises microcrystalline cellulose.
- 10 10. A pharmaceutical formulation according to any preceding claim wherein said enteric polymer is a eudragit® enteric polymer.
- 11 11. A pharmaceutical formulation according to any preceding claim wherein said casing further comprises an anti tack agent.
- 12 12. A pharmaceutical formulation according to any preceding claim wherein said casing further comprises a surfactant.
- 15 13. A pharmaceutical formulation according to any preceding claim wherein said active is micronised.
- 20 14. A process for making a pharmaceutical formulation according to any preceding claims comprising wet bead milling.
15. A pharmaceutical formulation according to any preceding claim for use in the treatment of atherosclerosis.

Fig 1:



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2004/009726

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/513 A61K9/56 A61K9/30 A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/60805 A (SMITH STEPHEN ALLAN ; IFE ROBERT JOHN (GB); PINTO IVAN LEO (GB); HICKE) 23 August 2001 (2001-08-23) cited in the application page 8, line 25 - page 9, line 9; example 3a	1-15
A	BLACKIE JOSIE A ET AL: "The identification of clinical candidate SB-480848: A potent inhibitor of lipoprotein-associated phospholipase A2." BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 13, no. 6, 24 March 2003 (2003-03-24), pages 1067-1070, XP002309533 ISSN: 0960-894X compound 21	1,2

-/-



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specification)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 December 2004

Date of mailing of the international search report

23/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1600, 6000 Luxembourg
NL - 6500 HV Eindhoven
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Pacreu Largo, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/009726

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/76392 A (NATRAHERBAL PTY LTD ; KANNAR DAVID (AU)) 18 October 2001 (2001-10-18) the whole document	1-15
A	DE 39 43 242 A (POLI IND CHIMICA SPA) 28 June 1990 (1990-06-28) the whole document	1-15
A	ARTHUR H. KIBBE: "Handbook of Pharmaceutical Excipients, Third Edition" 2000, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION WASHINGTON D.C. , WASHINGTON (USA) , XP002309534 page 401 - page 406	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP2004/009726

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0160805	A	23-08-2001	AU 3546601 A	27-08-2001
			BG 107034 A	30-04-2003
			BR 0108396 A	11-03-2003
			CA 2400554 A1	23-08-2001
			CN 1418199 T	14-05-2003
			CZ 20022768 A3	14-05-2003
			WO 0160805 A1	23-08-2001
			EP 1263740 A1	11-12-2002
			HU 0204410 A2	28-05-2003
			JP 2003523335 T	05-08-2003
			NO 20023828 A	30-09-2002
			NZ 520752 A	26-03-2004
			PL 357382 A1	26-07-2004
			RU 2235722 C2	10-09-2004
			SK 11772002 A3	04-02-2003
			TW 550259 B	01-09-2003
			US 6649619 B1	18-11-2003
			US 2004097525 A1	20-05-2004
			US 2002103213 A1	01-08-2002
			ZA 200206528 A	13-03-2003
WO 0176392	A	18-10-2001	WO 0176392 A1	18-10-2001
			AU 4624501 A	23-10-2001
			US 2004170707 A1	02-09-2004
DE 3943242	A	28-06-1990	IT 1227899 B	14-05-1991
			DE 3943242 A1	28-06-1990
			FR 2670112 A1	12-06-1992

Formulación farmacéutica

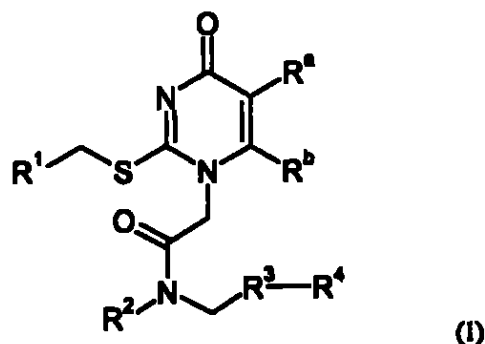
Este invento se refiere a formulaciones de tabletas para administración oral que comprenden un inhibidor de la enzima fosfolipasa A2 asociada con lipoproteínas (Lp-PLA2; del inglés, Lipoprotein-associated PhosphoLipase A2), procedimientos para preparar dichas formulaciones y su uso en terapia, en particular en el tratamiento de la aterosclerosis.

En el Documento WO 01/60805 (SmithKline Beecham, sociedad pública limitada) se describe una nueva clase de compuestos de pirimidinona, inter alia, los sustituidos en N1 y que contienen un átomo de azufre.

Los compuestos de pirimidinona descritos en el Documento WO 01/60805 son inhibidores de la enzima fosfolipasa A2 asociada con lipoproteínas (Lp-PLA2) y de ellos se espera que, como tales, sean útiles en terapia, en particular en las prevenciones primaria y secundaria de procesos coronarios agudos, tales como, por ejemplo, los causados por aterosclerosis, incluyendo la aterosclerosis vascular periférica y la aterosclerosis cerebrovascular. Los compuestos de Fórmula 1 descritos en el presente invento son un subgrupo de los descritos en el Documento WO 01/60805.

Después de la administración de un compuesto de Fórmula 1 durante pruebas clínicas en fase I, se observaron procesos adversos relacionados con el olor. Estos incluyen heces, orina, sudor y cabello con olores anormales. Se propone ahora que este proceso adverso estaba causado por la degradación de los compuestos en el ambiente ácido del estómago para producir un producto de degradación que contiene un grupo tiol libre. Se cree además que es menos probable que esta descomposición tenga lugar en el menos ácido ambiente intestinal. El presente invento se enfrenta a este problema al proporcionar compuestos de Fórmula 1 en una formulación de tabletas cubierta con un revestimiento de polímero entérico. La expresión "polímero entérico" es una expresión de la técnica que hace referencia a un polímero que es preferentemente soluble en el ambiente menos ácido del intestino frente al ambiente más ácido del estómago.

En consecuencia, en un primer aspecto, el presente invento proporciona una formulación farmacéutica que comprende un núcleo que incluye un ingrediente farmacéuticamente activo que es un compuesto de Fórmula (I):



en la que:

R^a y R^b son conjuntamente $(CH_2)_n$ en que n es 3 ó 4, para formar, con los átomos de carbono del anillo de pirimidina a los que están unidos, un anillo carbocíclico fusionado de 5 ó 6 miembros;

R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno;

R^2 es alquilo- $C_{(1-3)}$ sustituido con NR^5R^6 ;

R^3 y R^4 forman un resto 4-(4-trifluorometilfenil)fenilo; y

cada uno de R^5 y R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, es seleccionado entre hidrógeno y alquilo- $C_{(1-9)}$;

y una cubierta que comprende un polímero entérico.

Preferiblemente, R^a y R^b forman, junto con los átomos de carbono del anillo de pirimidina a los que están unidos, un anillo carbocíclico fusionado de 5 miembros.

Preferiblemente, R^1 está sustituido con un solo halógeno en la posición para. Particularmente, dicho halógeno es preferiblemente flúor.

Preferiblemente, tanto R^5 como R^6 son alquilo $C_{(1-9)}$; particularmente, ambos son preferiblemente etilo.

En una realización preferida, el ingrediente farmacéuticamente activo es 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)to-5,6-trimetilpirimidin-4-ona.

El material activo del núcleo puede estar presente en cualquier forma convencional; puede estar presente en una forma micronizada; una forma molida, en particular una forma molida en estado húmedo en molino de bolas; o en una forma solubilizada. Además de materiales activos, el núcleo puede contener aditivos convencionales en la técnica de las tabletas comprimidas. Los aditivos apropiados de dicha tableta pueden comprender agentes diluyentes (también conocidos como cargas por la persona experta en la técnica) tales como celulosa microcristalina, manitol, lactosa

anhidra, lactosa monohidratada, carbonato cálcico, carbonato magnésico, fosfato dicálcico y mezclas de los mismos; agentes aglutinantes tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropil-celulosa, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado y goma arábiga, y mezclas de los mismos; agentes disgregantes tales como celulosa microcristalina (que cumple tanto la función diluyente como la disgregante), polivinilpirrolidona reticulada, almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica y mezclas de los mismos; agentes lubricantes, tales como estearato magnésico y ácido esteárico; agentes de deslizamiento o agentes auxiliares de la fluencia, tales como sílice coloidal, talco y almidón; y agentes estabilizadores tales como poloxámero, sílice amorfa desecante, agentes colorantes, agentes saborizantes, etc. Preferiblemente, la tableta comprende lactosa como agente diluyente. Cuando está presente un agente aglutinante, es preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa. Preferiblemente, la tableta comprende estearato magnésico como agente lubricante. Preferiblemente, la tableta comprende croscarmelosa sódica como agente disgregante. Preferiblemente, la tableta comprende celulosa microcristalina como agente diluyente.

El agente diluyente puede estar presente en el intervalo del 10-80 % en peso del núcleo. El agente lubricante puede estar presente en el intervalo del 0,25-2 % en peso del núcleo. El agente disgregante puede estar presente en el intervalo del 1-10 % en peso del núcleo. La celulosa microcristalina, si está presente, puede estar presente en el intervalo del 10-80 % en peso del núcleo.

El ingrediente activo comprende preferiblemente entre el 10 y el 50 % del peso del núcleo, más preferiblemente entre el 15 y el 40 % del peso del núcleo. El núcleo puede contener cualquier nivel de dosificación terapéuticamente adecuado del ingrediente activo, pero contiene preferiblemente hasta 200 mg del ingrediente activo en forma de base libre. Particularmente, el núcleo contiene preferiblemente 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120 ó 160 mg del ingrediente activo en forma de base libre.

El núcleo puede estar hecho de una mezcla compactada de sus componentes. Los componentes pueden ser directamente comprimidos o pueden ser granulados antes de la compresión. Dichos gránulos pueden ser formados mediante un procedimiento convencional de granulación como es conocido en la técnica. En otro aspecto, el núcleo puede ser hecho mediante un procedimiento que comprende el secado, por pulverización, de una suspensión de ingrediente activo molida en estado húmedo en molino de bolas. En una realización alternativa, los gránulos pueden ser individualmente revestidos con una cubierta entérica y luego encerrados en una cubierta estándar para cápsulas.

El núcleo está rodeado por una cubierta que comprende un polímero entérico. Acetato-ftalato de celulosa, acetato-succinato de celulosa, ftalato de metilcelulosa, ftalato de etilhidroxixelulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), poli(butirato-acetato de vinilo), copolímero de acetato de vinilo-anhídrido maleico, copolímero de estireno-
5 -monoéster maleico, copolímero de acrilato de metilo-ácido metacrílico y copolímero de metacrilato-ácido metacrílico-acrilato de octilo son ejemplos de polímeros entéricos. Estos pueden ser usados solos o en combinación, o junto con polímeros distintos de los anteriormente mencionados. La cubierta puede también incluir sustancias insolubles que no se descomponen ni solubilizan en organismos vivos, tales como derivados
10 de alquilcelulosa tales como etilcelulosa, polímeros reticulados tales como copolímero de estireno-divinilbenceno, polisacáridos que tienen grupos hidroxilo, tales como dextrano, y derivados de celulosa que son tratados con agentes reticulantes bifuncionales tales como epiclorohidrina, diclorohidrina y 1,2:3,4-diepoxibutano. La cubierta puede también incluir almidón y/o dextrina.

15 Los materiales de revestimiento entérico preferidos son los polímeros entéricos Eudragit[®] comercialmente asequibles, tales como Eudragit[®] L, Eudragit[®] S y Eudragit[®] NE, usados solos o con un agente plastificante. Dichos revestimientos son normalmente aplicados usando un medio líquido, y la naturaleza del agente plastificante depende de si el medio es acuoso o no acuoso. Los agentes plastificantes para
20 uso con un medio acuoso incluyen propilenglicol, citrato de trietilo, acetilcitrato de trietilo y Citroflex[®] o Citroflex[®] A2. Los agentes plastificantes no acuosos incluyen esos y además ftalato de dietilo y de dibutilo y sebacato de dibutilo. Un agente plastificante preferido es el citrato de trietilo. La cantidad del agente plastificante incluido será evidente para los expertos en la técnica.

25 La cubierta puede también incluir un agente antiadherente tal como talco, sílice o monoestearato de glicerilo. Preferiblemente, el agente antiadherente es monoestearato de glicerilo. Típicamente, la cubierta puede incluir aproximadamente 5-25 % en peso de agente plastificante y hasta aproximadamente 50 % en peso de agente antiadherente, preferiblemente 1-10 % en peso de agente antiadherente.

30 Si se desea, puede incluirse un agente tensioactivo para facilitar la formación de una suspensión acuosa del polímero. La persona experta en la técnica conoce muchos ejemplos de posibles agentes tensioactivos. Polisorbato 80, polisorbato 20 y laurilsulfato sódico son ejemplos preferidos de agentes tensioactivos. Si está presente, el agente tensioactivo puede formar el 0,1-10 % de la cubierta, preferiblemente el 0,2-5 % y, particularmente, preferiblemente 0,5-2 %.

En una realización, hay una capa hermética incluida entre el núcleo y el revestimiento entérico. Una capa hermética es un material de revestimiento que puede ser usado para proteger a la cubierta entérica de un posible ataque químico por cualesquier ingredientes alcalinos del núcleo. La capa hermética puede proporcionar también una superficie más lisa, lo que permite una fijación más sencilla de la cubierta entérica. Una persona experta en la técnica está al corriente de los revestimientos adecuados. Preferiblemente, la capa hermética está hecha de un revestimiento de Opadry, particularmente, es preferiblemente Opadry White y, más particularmente, es preferiblemente Opadry White OY-S-28876.

El presente invento también proporciona una formulación farmacéutica como la aquí descrita para uso como una sustancia terapéutica activa. Preferiblemente, la formulación es para uso en el tratamiento de la aterosclerosis.

El invento será ahora descrito sólo a modo de ejemplo.

Ejemplo 1

Tabletas que comprenden cantidades variables de 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilpirimidin-4-ona (llamada "ingrediente activo" en este ejemplo) en forma de base libre (véase la Tabla 1)

La lactosa monohidratada, la celulosa microcristalina, el ingrediente activo, la hidroxipropil-metil-celulosa y una porción de la croscarmelosa sódica (de acuerdo con la fórmula) fueron tamizados en una mezcladora Fielder de alto cizallamiento, de 10 litros de capacidad (podría usarse cualquier mezcladora de alto cizallamiento adecuada), y mezclados durante 5 minutos a 300 rpm con la cortadora desconectada. La mezcla fue luego granulada mediante la adición de aproximadamente 900 ml de agua mientras se continuaba el mezclamiento usando tanto el rotor (300 rpm) como la cortadora (velocidad II). Los gránulos fueron secados en una secadora Glatt 3/5 de lecho fluidizado, tamizados mediante Cornil en una mezcladora de tolva Pharmatec de 10 litros de capacidad, y luego mezclados con toda la lactosa anhidra proporcionada en la fórmula más el resto de la croscarmelosa sódica durante 15 minutos a 17 rpm. Se tamizó el estearato magnésico en la mezcladora y se continuó el proceso de mezclamiento durante 2 minutos más a 17 rpm. La mezcla lubricada fue comprimida usando una prensa rotatoria Riva Piccola para tabletas, provista de troqueles cóncavos normales redondos de 10,5 mm (podría usarse cualquier prensa para tabletas adecuada). La capa hermética y posteriormente el revestimiento entérico se apli-

can mediante la pulverización de una suspensión acuosa de los ingredientes de revestimiento en una máquina Manesty XL para revestimiento, usando para el proceso de revestimiento unos parámetros como los recomendados por los fabricantes de los polímeros de revestimiento (podría usarse cualquier máquina para revestimiento adecuada).

Esta técnica puede ser llevada a cabo del modo anteriormente descrito usando ingrediente activo micronizado, para producir tabletas que contienen cantidades variables de ingrediente activo micronizado en forma de base libre.

10 Ejemplo 2

Tabletas que comprenden cantidades variables de 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilpirimidin-4-ona (llamada "ingrediente activo" en este ejemplo) en forma de base libre (véase la Tabla 2)

15 Se preparó una suspensión del ingrediente activo, hidroxipropil-metil-celulosa, poloxámero 188 y manitol en agua purificada, usando un agitador de paletas (podría usarse cualquier agitador u homogeneizador adecuado). La suspensión fue luego hecha pasar a través de un molino de bolas para tratamiento en estado húmedo, Drais Cosmo, que contenía bolas de itrio/zirconio (podría usarse cualquier molino de
20 bolas adecuado para tratamiento en estado húmedo) hasta que se alcanzó el deseado tamaño de partícula. La suspensión molida fue luego secada por pulverización usando una secadora por pulverización Niro Mobile Minor (podría usarse cualquier secadora por pulverización adecuada). El polvo secado por pulverización fue luego añadido a una mezcladora de tolva Pharmatec de 5 litros de capacidad y luego mezclado con
25 celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica durante 10 minutos a 17 rpm. Se tamizó el estearato magnésico en la mezcladora y se continuó el proceso de mezclado durante 1 minuto más a 17 rpm. La mezcla lubricada fue comprimida usando una prensa Korsch EKO de troquel único para tabletas, provista de troqueles cóncavos normales redondos de 9 mm (podría usarse cualquier prensa para tabletas adecuada).
30 La capa hermética y posteriormente el revestimiento entérico se aplican mediante la pulverización de una suspensión acuosa de los ingredientes de revestimiento en una máquina Manesty XL para revestimiento, usando para el proceso de revestimiento unos parámetros como los recomendados por los fabricantes de los polímeros de revestimiento (de nuevo, podría usarse cualquier máquina para revestimiento adecuada).
35

Ejemplo 3

Tabletas que comprenden 60 mg de 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona (llamada "ingrediente activo" en este ejemplo) en forma de base libre (véase la Tabla 3)

- 5 Se tamizaron la lactosa anhidra, la celulosa microcristalina, la croscarmelosa sódica y el ingrediente activo en una mezcladora y se mezclaron durante 15 minutos a 30 rpm. Se tamizó el estearato magnésico en la mezcladora y se continuó el proceso de mezclamiento durante 2 minutos más a 18 rpm. La mezcla lubricada fue comprimida en una prensa rotatoria para tabletas, provista de troqueles cóncavos
- 10 normales redondos de 9,5 mm (podría usarse cualquier prensa para tabletas adecuada). Se aplicó el revestimiento entérico mediante la pulverización de una suspensión acuosa de los ingredientes de revestimiento en una máquina para revestimiento, usando para el proceso de revestimiento unos parámetros como los recomendados por los fabricantes de los polímeros de revestimiento (podría usarse cualquier máquina
- 15 para revestimiento adecuada).

Ejemplo 4 Comparativo

- Tabletas que comprenden cantidades variables de 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-
- 20 -ona (llamada "ingrediente activo" en este ejemplo) en forma de sal hidrocioruro (véase la Tabla 4)

- La lactosa monohidratada, la celulosa microcristalina, el ingrediente activo, la hidroxipropil-metil-celulosa y la mitad de la croscarmelosa sódica fueron tamizados en una mezcladora Fielder de alto cizallamiento, de 10 litros de capacidad (podría utilizarse cualquier mezcladora de alto cizallamiento adecuada), y mezclados
- 25 durante 5 minutos a 300 rpm con la cortadora desconectada. La mezcla fue luego granulada mediante la adición de aproximadamente 750 ml de agua mientras se continuaba el mezclamiento. Los gránulos fueron secados en una secadora Glatt 3/5 de lecho fluidizado, tamizados mediante Comil en una mezcladora de tolva Pharmatec de
- 30 5 litros de capacidad, y luego mezclados con toda la lactosa anhidra proporcionada en la fórmula más el resto de la croscarmelosa sódica durante 5 minutos a 20 rpm. Se tamizó el estearato magnésico en la mezcladora y se continuó el proceso de mezclamiento durante 1 minuto más a 10 rpm. La mezcla lubricada fue comprimida usando una prensa rotatoria Riva Piccola para tabletas, provista de troqueles cóncavos
- 35 normales redondos de 9,5 mm (podría usarse cualquier prensa para tabletas ade-

- cuada). La capa hermética y posteriormente el revestimiento entérico se aplican mediante la pulverización de una suspensión acuosa de los ingredientes de revestimiento en una máquina Manesty 10 para revestimiento, usando para el proceso de revestimiento unos parámetros como los recomendados por los fabricantes de los polímeros de revestimiento (de nuevo, podría usarse cualquier máquina para revestimiento adecuada).
- 5

Tabla 1

Componente	Cantidad (mg/tableta)			Función
	80 mg	120 mg	160 mg	
Núcleo de la tableta:				
Ingrediente activo	80,0	120,0	160,0	Ingrediente activo
Lactosa monohidratada	61,9	92,9	123,8	Agente diluyente
Celulosa microcristalina	40,1	60,1	80,2	Agente diluyente
Hipromelosa	10,0	15,0	20,0	Agente aglutinante
Croscarmelosa sódica	9,0	10,5	12,0	Agente disgregante
Lactosa anhidra	195,0	97,5	-	Agente diluyente
Estearato magnésico	4,0	4,0	4,0	Agente lubricante
Agua purificada ¹	c. s. ²	c. s.	c. s.	Fluido de granulación
Peso del núcleo	400,0	400,0	400,0	
Capa hermética				
Opadry OY-S-28876	8,0	8,0	8,0	Capa hermética
Agua purificada ¹	c. s.	c. s.	c. s.	Fluido de revestimiento
Revestimiento entérico				
Dispersión de copolímero de ácido metacrílico al 30 % ³	20,5	20,5	20,5	Polímero entérico
Citrato de trietilo	3,1	3,1	3,1	Agente plastificante
Monoestearato de glicerilo	0,6	0,6	0,6	Agente antiadherente
Polisorbato 80	0,25	0,25	0,25	Agente solubilizante
Agua purificada ¹	c. s.	c. s.	c. s.	Fluido de revestimiento
Total	432,5	432,5	432,5	-

1. El agua se elimina durante el procesamiento.
2. c. s. significa "cantidad suficiente".
- 5 3. Eudragit® L30 D-55. La cantidad indicada representa el 30 % de contenido de sólidos en Eudragit® L30 D-55; se calcula para proporcionar aproximadamente 6,5 mg/cm² de polímero seco por superficie específica de tableta.

Tabla 2

Componente	Cantidad (mg/tableta)	Función
Núcleo de la tableta:		
Ingrediente activo	80,0	Ingrediente activo
Hipromelosa	8,0	Agente estabilizador
Manitol	40,0	Agente dispersivo
Poloxámero 188	16,0	Agente estabilizador
Celulosa microcristalina	91,0	Agente diluyente
Croscarmelosa sódica	12,5	Agente disgregante
Estearato magnésico	2,5	Agente lubricante
Agua purificada ¹	c. s. ²	Fluido de granulación
Nitrógeno ³	c.s.	Auxiliar de procesamiento
Peso del núcleo	250,0	—
Capa hermética		
Opadry OY-S-28876	5,0	Capa hermética
Agua purificada ¹	c. s.	Fluido de revestimiento
Revestimiento entérico		
Dispersión de copolímero de ácido metacrílico al 30 % ⁴	16,7	Polímero entérico
Citrato de trietilo	2,5	Agente plastificante
Monoestearato de glicerilo	0,5	Agente antiadherente
Polisorbato 80	0,2	Agente solubilizante
Agua purificada ¹	c. s.	Fluido de revestimiento
Total	274,9	—

1. El agua se elimina durante el procesamiento.
 2. c. s. significa "cantidad suficiente".
 3. Se usa nitrógeno como agente auxiliar de procesamiento durante el secado por pulverización.
 4. Eudragit® L30 D-55. La cantidad indicada representa el 30 % de contenido de sólidos en Eudragit® L30 D-55; se calcula para proporcionar aproximadamente 8,5 mg/cm² de polímero seco por superficie específica de tableta.
- 5

Tabla 3

Componente	Cantidad (mg/tableta)	Función
Núcleo de la tableta:		
Ingrediente activo	60,00	Ingrediente activo
Lactosa anhidra	124,80	Agente diluyente
Celulosa microcristalina	104,00	Agente diluyente
Croscarmelosa sódica	9,00	Agente disgregante
Estearato magnésico	2,20	Agente lubricante
Agua purificada ¹	c. s. ²	Fluido de granulación
Peso del núcleo	300,0	—
Revestimiento entérico		
Dispersión de copolímero de ácido metacrílico ³	26,8	Polímero entérico
Citrato de trietilo	3,8	Agente plastificante
Monoestearato de glicerilo	0,8	Agente antiadherente
Polisorbato 80	0,3	Agente solubilizante
Agua purificada ¹	c. s.	Fluido de revestimiento
Peso de la tableta revestida	331,7	—

1. El agua se elimina durante el procesamiento.
2. c. s. significa "cantidad suficiente".
- 5 3. Eudragit® L30 D-55. La cantidad indicada representa el 30 % de contenido de sólidos en Eudragit® L30 D-55; se calcula para proporcionar aproximadamente 10 mg/cm² de polímero seco por superficie específica de tableta.

Tabla 4

Componente	Cantidad de componente presente en 5 diferentes grados de dosificación					Función
Núcleo de la tableta						
Ingrediente activo	21,3 ¹	42,5 ¹	63,8 ¹	85,1 ¹	106,4 ¹	Ingrediente activo
Lactosa monohidratada	36,1	72,2	108,3	144,5	106,6	Agente diluyente
Lactosa anhidra	159,4	86,3	13,2	-	-	Agente diluyente
Hidroxipropil-metil-celulosa	-	-	-	-	15,0	Agente aglutinante
Celulosa microcristalina	74,6	89,3	103,9	58,6	60,0	Agente diluyente
Croscarmelosa sódica	5,6	6,7	7,8	8,9	9,0	Agente disgregante
Estearato magnésico	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	Agente lubricante
Agua purificada ²	c. s. ³	c. s.	c. s.	c. s.	c. s.	Fluido de granulación
Peso del núcleo	300,0	300,0	300,0	300,0	300,0	
Capa hermética						
Opadry White OY-S-28876	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	Capa hermética
Agua purificada ²	c. s.	c. s.	c. s.	c. s.	c. s.	Fluido de revestimiento
Revestimiento entérico						
Dispersión de copolímero de ácido metacrílico ⁴	26,8	26,8	26,8	26,8	26,8	Polímero entérico
Citrato de trietilo	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	Agente plastificante
Monosteato de glicerilo	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	Agente antiadherente
Polisorbato 80	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	Agente solubilizante
Agua purificada ²	c. s.	c. s.	c. s.	c. s.	c. s.	Fluido de revestimiento
Peso de la tableta revestida	337,7	337,7	337,7	337,7	337,7	

~~7~~

4/

Notas

1. Equivalente a 20, 40, 60, 80 y 100 mg, respectivamente, de ingrediente activo.
2. El agua se elimina durante el procesamiento.
3. c. s. significa "cantidad suficiente".
- 5 4. Eudragit® L30 D-55. La cantidad indicada representa el 30 % de contenido de sólidos en Eudragit® L30 D-55; se calcula para proporcionar aproximadamente 10 mg/cm² de polímero seco por superficie específica de tableta.

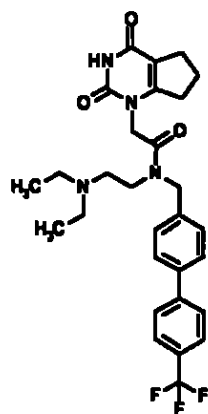
Ejemplo 5

- 10 Medición de un uracilo sustituido en fluido gástrico simulado y fluido intestinal simulado

Los compuestos de Fórmula (I) se hidrolizan, particularmente bajo condiciones en que el pH corresponde al que se encuentra típicamente en el estómago humano, para formar un tiol y un uracilo en una relación estequiométrica de 1:1. El tiol tiene un olor característico de los compuestos de su clase, olor cuya intensidad
15 crece con la concentración del tiol. Por lo tanto, la concentración del uracilo es un marcador sustitutivo para la intensidad del olor.

- 20 Para simular *in vitro* el efecto del revestimiento entérico sobre la tendencia de la 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilpirimidin-4-ona en forma de la base libre (llamada "ingrediente activo" en este ejemplo) a dar lugar a olores anormales *in vivo*, se llevó a cabo un estudio de dos vías. En ambas vías, se sumergieron 60 mg de ingrediente activo en 250 ml de fluido gástrico simulado, mantenido a 37°C, y se agitaron a 50 rpm en un aparato USP2 para disolución. En una vía, el ingrediente activo estaba presente como una tableta entéricamente revestida. En la otra vía, el ingrediente
25 activo estaba presente como la sustancia farmacéutica no formulada, lo cual es químicamente equivalente a una tableta que carece de un revestimiento entérico.

El uracilo producido por el ingrediente activo es N-[2-(dietilamino)etil]-2-(2,4-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-1-il)-N-[[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil]acetamida, como se muestra en la Fórmula (II):



(II)

En ambas vías, el nivel del compuesto de Fórmula (II) en disolución fue controlado a lo largo del tiempo extrayendo una pequeña muestra del fluido y comparando, por cromatografía de líquidos-espectrometría de masas, su respuesta con la de un patrón externo [es decir, un compuesto de Fórmula (II) sintético] en una matriz equivalente.

Tabla 5

Tiempo (minutos)	Niveles del compuesto de Fórmula (II) en fluido gástrico simulado (ng/ml)	
	Tableta entéricamente revestida	Fármaco no formulado
0	< QL ¹	6,27 x 10 ³
5	< QL	6,57 x 10 ³
10	< QL	7,18 x 10 ³
15	< QL	7,97 x 10 ³
30	< QL	9,27 x 10 ³
45	< QL	11,45 x 10 ³
60	1,77	13,11 x 10 ³
120	3,01	18,94 x 10 ³
240	7,09	25,25 x 10 ³
480	12,6	62,91 x 10 ³
1.440	14,2	135,6 x 10 ³

¹QL = concentración (que se estimó experimentalmente que era 1,71 ng/ml) por debajo de la cual el compuesto de Fórmula (II) no puede ser cuantificado con precisión.

Los resultados anteriormente tabulados muestran claramente que el revestimiento entérico reduce en 4 órdenes de magnitud el nivel del compuesto de Fórmula (II) (y, por estequiometría, del tior) formado a partir del Ingrediente activo bajo unas condiciones que son típicas del estómago humano. Por extensión, los datos apoyan la hipótesis de que revestir entéricamente una tableta activa reducirá, o eliminará, el olor anormal que, de lo contrario, sería producido por el ingrediente activo *in vivo*.

Por su naturaleza, el revestimiento entérico será destruido bajo unas condiciones cuyo pH corresponda al que se encuentra en el intestino humano.

Para simular *in vitro* la tendencia de tabletas activas a dar lugar a olores anormales en el intestino humano, se sumergió ingrediente activo equivalente a 80 mg en 250 ml de fluido intestinal simulado (correspondiente al estado de ayunas en seres humanos) mantenido a 37°C, y se agitó a 50 rpm en un aparato USP2 para disolución. Esto es químicamente equivalente a una tableta cuyo revestimiento entérico se ha destruido y cuyo núcleo se ha desintegrado posteriormente.

El nivel del compuesto de Fórmula (II) en disolución fue controlado a lo largo del tiempo extrayendo una pequeña muestra del fluido y comparando, por cromatografía de líquidos-espectrometría de masas, su respuesta con la de un patrón externo [es decir, un compuesto de Fórmula (II) sintético] en una matriz equivalente.

Tabla 6

Tiempo (minutos)	Niveles del compuesto de Fórmula (II) en fluido intestinal simulado (ng/ml)
	Fármaco no formulado
0	< QL ¹
5	< QL
10	< QL
15	< QL
30	< QL
45	< QL
60	< QL
120	< QL
240	< QL
480	2,99
1.440	8,58

¹QL = concentración (que se estimó experimentalmente que era 1,71 ng/ml) por debajo de la cual el compuesto de Fórmula (II) no puede ser cuantificado con precisión.

Los resultados anteriormente tabulados muestran claramente que, por contraste con su comportamiento en el fluido gástrico simulado, el Ingrediente activo presenta una baja tendencia a formar el compuesto de Fórmula (II) en fluido intestinal simulado y, por lo tanto, como se argumentó para el fluido gástrico simulado, es probable que presente una baja tendencia a producir un olor anormal en el intestino humano.

10

Ejemplo 6

Resultados de un estudio en que se comparan procesos adversos vistos con tabletas entéricamente revestidas y no entéricamente revestidas

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado doble ciego de biodisponibilidad relativa, de dosis repetida, controlado con placebo, de 4 sesiones y con cruzamiento, usando 60 mg de 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonylmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilpirimidin-4-ona. En la prueba se examinaron procesos adversos relacionados con el olor, vistos con la formulación estándar de base libre en comparación con la base libre entéricamente revestida y la sal hidroclo-
20 ruo entéricamente revestida. El número de sujetos expuestos a la formulación de sal hidrocloruro entéricamente revestida era comparable al de expuestos a la base libre.

Tabla 7

	Base libre, no entéricamente revestida	Base libre, entéricamente revestida	Sal hidrocloruro, entéricamente revestida	Placebo
Perversión del gusto	5	—	—	1
Olor cutáneo anormal	3 ^A	—	2	—
Orina anormal	2	1	—	1
Trastorno gastrointestinal no especificado (heces de olor fétido)	1	1	—	—

Número de sujetos con procesos adversos relacionados con el olor	7	2	2	2
Número de procesos adversos relacionados con el olor	11	2	2	2

^1 de estos sujetos presentaba 2 tipos diferentes de olor cutáneo anormal en la misma sesión pero sólo es contado una vez.
— ningún proceso presentado.

5 Como puede verse claramente, el nivel de procesos adversos asociados con la forma de base libre del compuesto era mucho menor cuando el compuesto estaba entéricamente revestido.

Ejemplo 7 comparativo

10 Resultados de un estudio en que se comparan procesos adversos vistos con tabletas de sal hidrocioruro y de placebo entéricamente revestidas

15 Se llevó a cabo un estudio doble ciego de dosis repetida, controlado con placebo, de 3 sesiones y con cruzamiento en sujetos sanos para evaluar la farmacocinética así como la frecuencia de procesos adversos, relacionados con el olor, presentados con una diversidad de dosis de una formulación de sal hidrocioruro de 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilpirimidin-4-ona entéricamente revestida. En este estudio, se advirtió que la frecuencia de procesos adversos relacionados con el olor era mayor con el fármaco activo (sal hidrocioruro) que con el placebo, como se resume en la tabla siguiente:

20

Tabla 8

Tipo de proceso adverso relacionado con el olor	Placebo (sal hidrocioruro, entéricamente revestida)	20 mg (sal hidrocioruro, entéricamente revestida)	40 mg (sal hidrocioruro, entéricamente revestida)	60 mg (sal hidrocioruro, entéricamente revestida)	80 mg (sal hidrocioruro, entéricamente revestida)
Perversión del gusto	–	1	–	3	1
Piel	–	2	1	1	1
Orina	1	1	2	4	5
Heces	–	2	1	1	2
Flatulencia	–	–	–	1	–
Eructación	1	–	1	–	2
Número de procesos adversos relacionados con el olor	2	6	5	10	11
Número de sujetos con procesos adversos relacionados con el olor	2	3	3	6	5
Número de sujetos expuestos	27	12	12	12	13

– ningún proceso presentado.

Ejemplo 8

5 Biopotenciación de la formulación

La granulación en estado húmedo es un procedimiento estándar en la fabricación de productos farmacéuticos.

La 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonylmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona (llamada "ingrediente activo" en este ejemplo) es una amina y, por lo tanto, en seres humanos, es menos soluble en el pH intestinal típico (pH de 6,8) que en el pH gástrico típico (de 1 a 4). Por lo tanto, es probable que su disponibilidad resulte disminuida por la aplicación, a la tableta, de un revestimiento entérico que retrasará la disolución del núcleo hasta que la tableta

alcance el Intestino. Se han desarrollado formulaciones alternativas en que el tamaño de partícula del ingrediente activo ha sido reducido por molienda. El resultado de esta reducción es un aumento de la superficie específica del ingrediente activo, lo que debería conducir a un aumento de la velocidad de disolución (después de la destrucción del revestimiento entérico). A lo largo del periodo de tiempo durante el que el ingrediente activo permanece en el Intestino, habría que prever que este aumento de la velocidad de disolución condujera a una mayor disponibilidad.

Se investigaron dos técnicas para la reducción de tamaños, a saber, molienda por chorro de aire (llamada "micronización") y molienda de una suspensión de ingrediente activo con bolas de itrio-zirconio (llamada "molienda en estado húmedo con bolas").

Se llevó a cabo un estudio *in vitro* de tres vías sobre tabletas activas entéricamente revestidas, para examinar la hipótesis de que una reducción del tamaño de partícula aumenta la velocidad de disolución. Para cada vía, una tableta entéricamente revestida que contenía ingrediente activo equivalente a 80 mg fue dispuesta en 500 ml de fluido intestinal simulado (SIF; del inglés, *simulated intestinal fluid*; correspondiente al estado de ayunas en seres humanos, pH de 6,8) mantenido a 37°C, y fue agitada a 100 rpm en un aparato USP2 para disolución. Las tres vías del estudio diferían sólo en la naturaleza del núcleo; en la primera vía, el núcleo había sido fabricado mediante un procedimiento de granulación en estado húmedo sin reducción del tamaño de partícula; en la segunda vía, el núcleo había sido fabricado mediante un procedimiento de granulación en estado húmedo a partir de ingrediente activo micronizado; en la tercera vía, el núcleo había sido fabricado mediante un procedimiento que implicaba el secado, por pulverización, de una suspensión de ingrediente activo molida en estado húmedo con bolas.

La concentración de ingrediente activo en disolución es controlada midiendo su absorbancia a una longitud de onda correspondiente a su máximo espectral y usando la Ley de Beer para calcular la fracción liberada.

Los datos obtenidos (mostrados en la Tabla 9 y la Figura 1) confirman la susodicha hipótesis.

118

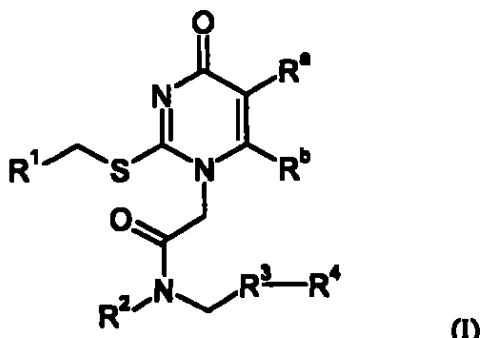
Tabla 9

	Fracción disuelta (% del contenido nominal)		
Tiempo (minutos)	Sin reducción del tamaño de partícula	Micronizado	Molido en estado húmedo con bolas
0	0	0	0
5	0	0	0
10	0	0	0
15	0	0	0
20	1	3	1
25	3	11	3
30	6	20	8
35	9	28	14
40	11	30	21
45	13	33	30
50	14	36	38
55	15	39	47
60	16	41	57
65	17	43	68
70	18	44	71
75	19	46	74
80	20	48	78
85	21	49	77
90	22	50	79
95	22	51	79
100	23	52	80
105	24	52	80
110	24	53	81
115	25	54	81
120	25	55	82

HPA

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que comprende un núcleo que incluye un material farmacéuticamente activo que es un compuesto de Fórmula (I):



5 en la que:

R^a y R^b son conjuntamente (CH₂)_n en que n es 3 ó 4, para formar, con los átomos de carbono del anillo de pirimidina a los que están unidos, un anillo carbocíclico fusionado de 5 ó 6 miembros;

R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno;

10 R² es alquilo-C₍₁₋₃₎ sustituido con NR⁵R⁶;

R³ y R⁴ forman un resto 4-(4-trifluorometilfenil)fenilo; y

cada uno de R⁵ y R⁶, que pueden ser iguales o diferentes, es seleccionado entre hidrógeno y alquilo-C₍₁₋₄₎;

y una cubierta que comprende un polímero entérico.

15 2. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en la que dicho ingrediente activo es 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)-bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona.

3. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1 ó 2, en la que dicho núcleo comprende además un agente disgregante.

20 4. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 3, en la que dicho agente disgregante es croscarmelosa sódica.

5. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que dicho núcleo comprende además un agente diluyente.

25 6. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 5, en la que dicho agente diluyente es lactosa.

7. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que dicho núcleo comprende además un agente aglutinante.

50

8. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 7, en la que dicho agente aglutinante es hidroxipropilmetil-celulosa.

9. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que dicho núcleo comprende celulosa microcristalina.

5 10. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que dicho polímero entérico es un polímero entérico de Eudragit®.

10 11. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que dicha cubierta comprende además un agente antiadherente.

12. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que dicha cubierta comprende además un agente tensioactivo.

13. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que dicho ingrediente activo está micronizado.

15 14. Un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que comprende moler en estado húmedo mediante un molino de bolas.

15. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, para uso en el tratamiento de la aterosclerosis.

RESUMEN

El presente invento proporciona formulaciones de tabletas para administración oral revestidas con polímero entérico que comprenden un inhibidor de la enzima fosfolipasa A2 asociada con lipoproteínas (Lp-PLA2), procedimientos para
5 preparar dichas formulaciones y su uso en terapia, en particular en el tratamiento de la aterosclerosis.

52

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference LXH-PB60475	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/22b as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2004/009726	International filing date (day/month/year) 31/08/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 02/09/2003
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 04 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

PHARMACEUTICAL FORMULATION COMPRISING A PYRIMIDINE-A-ONE DERIVATIVE COATED WITH AN ENTERIC POLYMER

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/513 A61K9/56 A61K9/30 A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/60805 A (SMITH STEPHEN ALLAN ; IFE ROBERT JOHN (GB); PINTO IVAN LEO (GB); HICKE) 23 August 2001 (2001-08-23) cited in the application page 8, line 25 - page 9, line 9; example 3a	1-15
A	BLACKIE JOSIE A ET AL: "The identification of clinical candidate SB-480848: A potent inhibitor of lipoprotein-associated phospholipase A2." BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 13, no. 6, 24 March 2003 (2003-03-24), pages 1067-1070, XP002309533 ISSN: 0960-894X compound 21	1,2

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 December 2004

Date of mailing of the international search report

23/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1, Patentstrasse 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Telex 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Pacreu Largo, M

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/76392 A (NATRAHERBAL PTY LTD ; KANNAR DAVID (AU)) 18 October 2001 (2001-10-18) the whole document	1-15
A	DE 39 43 242 A (POLI IND CHIMICA SPA) 28 June 1990 (1990-06-28) the whole document	1-15
A	ARTHUR H. KIBBE: "Handbook of Pharmaceutical Excipients, Third Edition" 2000, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION WASHINGTON D.C. , WASHINGTON (USA) , XP002309534 page 401 - page 406	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/009726

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0160805	A	23-08-2001	AU 3546601 A	27-08-2001
			BG 107034 A	30-04-2003
			BR 0108396 A	11-03-2003
			CA 2400554 A1	23-08-2001
			CN 1418199 T	14-05-2003
			CZ 20022768 A3	14-05-2003
			WO 0160805 A1	23-08-2001
			EP 1263740 A1	11-12-2002
			HU 0204410 A2	28-05-2003
			JP 2003523335 T	05-08-2003
			NO 20023828 A	30-09-2002
			NZ 520752 A	26-03-2004
			PL 357382 A1	26-07-2004
			RU 2235722 C2	10-09-2004
			SK 11772002 A3	04-02-2003
			TW 550259 B	01-09-2003
			US 6649619 B1	18-11-2003
			US 2004097525 A1	20-05-2004
			US 2002103213 A1	01-08-2002
			ZA 200206528 A	13-03-2003
WO 0176392	A	18-10-2001	WO 0176392 A1	18-10-2001
			AU 4624501 A	23-10-2001
			US 2004170707 A1	02-09-2004
DE 3943242	A	28-06-1990	IT 1227899 B	14-05-1991
			DE 3943242 A1	28-06-1990
			FR 2670112 A1	12-06-1992

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

PCT

5b

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2004/009726

International filing date (day/month/year)
31.08.2004

Priority date (day/month/year)
02.09.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K31/513, A61K9/56, A61K9/30, A61P9/10

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 56.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80285 Munich
Tel. +49 89 2339 - 0 Tx: 523628 optm d
Fax: +49 89 2339 - 4485

Authorized Officer

Pacreu Largo, M
Telephone No. +49 89 2339-7851



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/009726

5X

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ in written format
 - ☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No. **PCT/EP2004/009726**

58

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:

- ☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(a)).
- ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. ☐ It has not been possible to consider the validity of the priority claim because a copy of the priority document was not available to the ISA at the time that the search was conducted (Rule 17.1). This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.
4. Additional observations, if necessary:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. The documents cited in the International Search Report are consecutively numbered D1-D5 in the order of their listing. If not indicated otherwise, reference is made to the passages cited in said ISR.
2. Compounds of formula (I) and the specific compound of present claim 2 are known from D1 and D2. According to D1, the compounds are preferably formulated in form of a tablet or a capsule.

D1 or D2 do not disclose pharmaceutical compositions comprising a core with the active ingredient and an enteric polymer coating.

The subject-matter of claims 1-15 is therefore new (Article 33(2) PCT).

3. The problem to be solved by the present application appears to be the provision of a pharmaceutical composition comprising compounds of formula (I) which avoids or reduces odour related side effects such as abnormal smelling faeces, urine, sweat and hair.

The solution to this problem proposed in claim 1 of the present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) since it has not been previously suggested in the prior art.

Claims 2 to 15 are dependent on claim 1 and as such also meet the requirements of the PCT with respect to inventive step.

4. The term "eudragit" employed in claim 10 and appearing to be a registered trade mark has no precise meaning as it is not internationally accepted as a standard descriptive term, thereby rendering the definition of the subject-matter of this claim unclear, Article 6 PCT.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO (/)	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		(/)	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		(/)	()
-Descripción de la invención.		(/)	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.		(/)	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		(/)	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

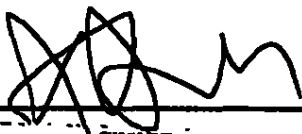
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora al diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:


SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 06018321 00000000 Folios: 59
Fecha (UMB): 2006-02-23 16:02:00
Trámite : 011 PCT-PATEN 378 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

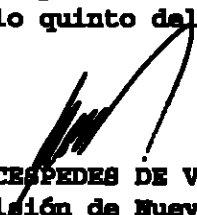
REFERENCIA	Radicación No.	6 18321
	Solicitud internacional	EP2004/009726
	Fecha inicio fase nacional	02/04/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	-1 4318

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

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

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

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


ALIX CARMEN CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____ 21 ABR. 2006
jramos