

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-023426-00005-0000

Fecha: 2008-12-16 16:10:57 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 2

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

www.lloredacamacho.com

jllcco@lloredacamacho.com

E. S. D.

Re: PI.-JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.-Solicitud de Patente de
Invencción en Fase Nacional PCT para "FUMARATO DE 4-((4-((4-(2-
CIAOETENIL)-2,6-DIMETILFENIL)AMINO)-2-PIRIMIDINIL)
AMINO)BENZONITRILO".-Clase A61K 31/505.-Expediente número
07-023.426.-

1. Me refiero a mi memorial de 25 de Septiembre de 2007.
2. De conformidad con lo dispuesto en el Artículo 5.2.12 de la Circular Externa No. 03 de 28 de Abril de 2003, y estando dentro del plazo de seis meses contados desde la fecha de la publicación de la solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial número **593** de 27 de Junio de 2008, solicito a ese Despacho proceder a realizar el examen de patentabilidad de la presente invención.
3. Me permito recordar a usted, que tal como se informó en el Petitorio de la invención, la presente solicitud corresponde a Capítulo I.
4. Anexo me permito acompañar recibo número 08-94.699, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa que dicho examen causa.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

135

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-023426- -00005-0000

Fecha: 2008-12-16 16:10:57 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act 538 PETICION Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : OB - 94,699
FECHA : DICIEMBRE 5 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80211950	05/12/2008	6,900,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	420,000.00
TOTAL :			\$ 420,000.00

ON: CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 07-23426

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **593** DE

FECHA **27 DE JUNIO DE 2008** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **24 DE SEPTIEMBRE DE 2008**

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

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 February 2004 (26.02.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/016581 A1

(51) International Patent Classification⁷: **C07C 255/42**,
C07D 239/48, C07C 253/30, 253/20, A61K 31/505

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/050366

(22) International Filing Date: 7 August 2003 (07.08.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
02078306.4 9 August 2002 (09.08.2002) EP

(71) Applicants (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). **GUILLEMONT, Jérôme, Emile, Georges** [FR/FR]; c/o Janssen-Cilag S.A., 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, F-92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **SCHILS, Didier, Philippe, Robert** [BE/BE]; c/o Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). **WILLEMS, Joannes, Josephus, Maria** [BE/BE]; c/o Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). **MEDAER, Bart, Petrus, Anna, Maria, Jozef** [BE/BE]; c/o Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). **PASQUIER, Elisabeth, Therese, Jeanne** [FR/FR]; c/o Janssen-Cilag S.A., 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, F-92787 Issy-les-Moulineaux

Cedex 9 (FR). **JANSSEN, Paul, Adriaan, Jan** [BE/BE]; c/o Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). **HEERES, Jan** [NL/BE]; c/o Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). **LEENDERS, Ruben, Gerardus, George** [NL/NL]; c/o Mercachem, Toernooiveld 100, NL-6503 CB Nijmegen (NL).

(74) Common Representative: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

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

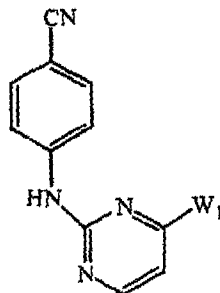
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,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

Declarations under Rule 4.17:

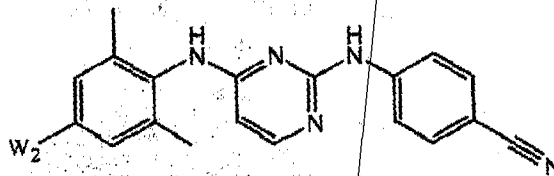
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

[Continued on next page]

(54) Title: PROCESSES FOR THE PREPARATION OF 4-[[4-[[4-(2-CYANOETHENYL)-2,6-DIMETHYLPHENYL]AMINO]-2-PYRIMIDINYL]AMINO]BENZONITRILE



(III)

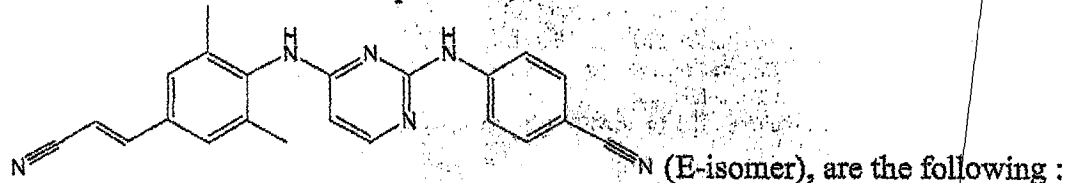


(IV)

(57) Abstract: Processes for the preparation of 4-[[4-[[4-(2-cyanoethenyl)-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrile of formula (I), a N-oxide, a pharmaceutically acceptable acid addition salt, a quaternary amine or a stereochemically isomeric form thereof are provided, said processes comprise a) reacting 4-(2-cyanoethenyl)-2,6-dimethylbenzenamine with an intermediate of formula (III) in the presence of a suitable solvent; b) reacting an intermediate of formula (IV) with acrylonitrile in the presence of a suitable palladium catalyst, a suitable base and a suitable solvent; c) dehydrating the corresponding amide of the compound of formula (I).

540 nm. The dose achieving 50% protection according to the above formula was defined as the 50% inhibitory concentration (IC₅₀ in M). The ratio of CC₅₀ to IC₅₀ was defined as the selectivity index (SI).

The results obtained for Compound X, i.e



$$\text{IC}_{50} = 10^{-9.4} \text{ M};$$

$$\text{CC}_{50} = 10^{-5} \text{ M};$$

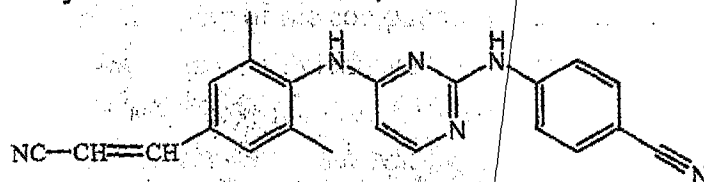
$$\text{SI of } 10^{-5} \text{ M} / 10^{-9.4} \text{ M} = 25,119.$$

Compound X was also tested for its replication inhibiting activity towards resistant mutants of HIV-1 (single and double mutants). The obtained results revealed a high activity of Compound X against resistant strains.

In order to ensure an economical supply of the compounds of the invention for development purposes and marketing, an efficient synthetic process which can be carried out on a large, commercial scale is required for the production of the compounds.

It is an object of the present invention to provide processes for the preparation of 4-[[4-[[4-(2-cyanoethenyl)-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrile, a *N*-oxide, a pharmaceutically acceptable addition salt, a quaternary amine or a stereochemically isomeric form thereof, with a high yield and under conditions which provide economic advantages for operation on a large, commercial scale.

The present invention therefore provides a process for the preparation of 4-[[4-[[4-(2-cyanoethenyl)-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrile of formula (I), a *N*-oxide, a pharmaceutically acceptable acid addition salt, a quaternary amine or a stereochemically isomeric form thereof,



(EtO)₃PI₂, 2-chloro-1,3,2-dioxaphospholane, 2,2,2-trichloro-2,2-dihydro-1,3,2-dioxaphospholane, POCl₃, PPh₃, P(NCl₂)₃, P(NEt₂)₃, COCl₂, NaCl·AlCl₃, ClCOCOCl, ClCO₂Me, Cl₃CCOCl, (CF₃CO)₂O, Cl₃CN=CCl₂, 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine, NaCl·AlCl₃, HN(SiMe₂)₃, N(SiMe₂)₄, methane sulfonyl chloride and the like. All the reagents listed in said publication are incorporated herein by reference.

The product resulting from the above described reaction can, if desired, be converted into an acid addition salt by treatment with an acid and, if desired, stereochemically isomeric forms, *N*-oxide forms or quaternary amines of the product can be formed. The isolation of the reaction product from the reaction medium and, if necessary the further purification, can be performed according to methodologies generally known in the art such as, for example, extraction, crystallization, distillation, trituration and chromatography.

As used hereinbefore or hereinafter, the term halo is generic to fluoro, chloro, bromo and iodo.

For therapeutic use, salts of the compound of formula (I) are those wherein the counterion is pharmaceutically acceptable. However, salts of acids and bases which are non-pharmaceutically acceptable may also find use, for example, in the preparation or purification of a pharmaceutically acceptable compound. All salts, whether pharmaceutically acceptable or not are included within the ambit of the present invention.

The pharmaceutically acceptable addition salts as mentioned hereinabove or hereinafter are meant to comprise the therapeutically active non-toxic acid addition salt forms which the compound of formula (I) is able to form. The latter can conveniently be obtained by treating the base form with such appropriate acids as inorganic acids, for example, hydrohalic acids, e.g. hydrochloric, hydrobromic and the like; sulfuric acid; nitric acid; phosphoric acid and the like; or organic acids, for example, acetic, propanoic, hydroxyacetic, 2-hydroxypropanoic, 2-oxopropanoic, oxalic, malonic, succinic, maleic, fumaric, malic, tartaric, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylic, methanesulfonic, ethanesulfonic, benzenesulfonic, 4-methylbenzenesulfonic, cyclohexanesulfamic, 2-hydroxybenzoic, 4-amino-2-hydroxybenzoic and the like acids. Conversely the salt form can be converted by treatment with alkali into the free base form.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
27 February 2003 (27.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/016306 A1(51) International Patent Classification: C07D 403/12,
401/12, 407/12, 409/12, 413/12, 417/12, 403/14, 233/96,
A61K 31/505, C07D 239/46, 239/48, C07C 211/00

(21) International Application Number: PCT/EP02/08953

(22) International Filing Date: 9 August 2002 (09.08.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

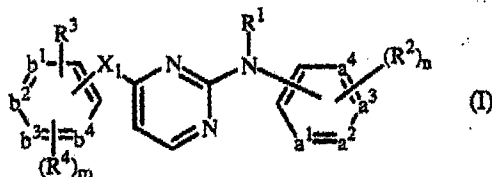
(30) Priority Data:
01203090.4 13 August 2001 (13.08.2001) EP
02077748.8 10 June 2002 (10.06.2002) EP(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turn-
houtseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GUILLEMONT,
Jérôme, Emile, Georges [FR/FR]; Janssen-Cilag S.A.,
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, F-92787
Issy-les-Moulineaux (FR). PALANDJIAN, Patrice
[FR/FR]; Janssen-Cilag S.A., 1, rue Camille Desmoulins,
TSA 91003, F-92787 Issy-les-Moulineaux (FR). DE
JONGE, Marc, René [NL/NL]; Janssen Pharmaceutica
N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). KOY-
MANS, Lucien, Maria, Henricus [NL/BE]; Janssen
Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse(BE). VINKERS, Hendrik, Maarten [NL/BE]; Janssen
Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse
(BE). DAEYAERT, Frederik, Frans, Desiré [BE/BE];
Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse (BE). HEERES, Jan [NL/BE]; Janssen Pharma-
ceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).
VAN AKEN, Koen, Jeanne, Alfons [BE/BE]; Bruyn-
ingstraat 3, B-8500 Kortrijk (BE). LEWEL, Paulus, Joannes
[BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg
30, B-2340 Beerse (BE). JANSSEN, Paul, Adriaan, Jan
[BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse (BE).(74) Agents: QUAGHEBEUR, Luc et al.; Janssen Pharmaceu-
tica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: HIV INHIBITING PYRIMIDINES DERIVATIVES

(57) Abstract: This invention concerns HIV replication
inhibitors of formula (I) the N-oxides, the pharmaceutically
acceptable addition salts, the quaternary amines and the
stereochemically isomeric forms thereof, wherein the ring
containing -a¹=a²-a³=a⁴- and -b¹=b²-b³=b⁴- represents phenyl,
pyridyl, pyrimidinyl, pirazinyl, pyridazinyl; n is 0 to 5; m is 1
to 4; R¹ is hydrogen; aryl; formyl; C₁₋₆alkylcarbonyl; C¹⁻⁶alkyl;
C₁₋₆alkyloxy; substituted C₁₋₆alkyl; C₁₋₆alkylcarbonyl;
R² is hydroxy, halo, optionally substituted C₁₋₆alkyl,
C₃₋₇cycloalkyl, optionally substituted C₂₋₆alkenyl, optionally
substituted C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkyloxy, C₁₋₆alkyloxy carbonyl,
carboxyl, cyano, nitro, amino, mono- or di(C₁₋₆alkyl)amino, polyhalomethyl, polyhalomethoxy, polyhalomethylthio, -S(=O)_nR⁶,
-NH-S(=O)_nR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ or a 5-membered heterocycle; X₁ is -NR⁷,
-NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, C₁₋₆alkanediyl, -CHOH-, -S-, -S(=O)_n-, -X₂-C₁₋₆alkanediyl- or -C₁₋₆alkanediyl-X₂; R³ is NHR¹³,
NR¹³R¹⁴, -C(=O)-NHR¹³, -C(=O)-NR¹³R¹⁴, -C(=O)-R¹⁵, -CH=N-NH-C(=O)-R¹⁶; substituted C₁₋₆alkyl; optionally substituted
C₁₋₆alkyloxy; substituted C₂₋₆alkenyl; substituted C₂₋₆alkynyl; C₁₋₆alkyl substituted with hydroxy and a second substituent;
-C(=N-O-R⁹)-C₁₋₆alkyl; R⁷; or -X₃-R⁷; R⁴ is halo, hydroxy, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, C₁₋₆alkyloxy, cyano, nitro, polyhaloC₁₋₆alkyl,
polyhaloC₁₋₆alkyloxy, aminocarbonyl, C₁₋₆alkyloxy carbonyl, C₁₋₆alkylcarbonyl, formyl, amino, mono- or di(C₁₋₆alkyl)amino; their
use as a medicine, their processes for preparation and pharmaceutical compositions comprising them.

HIV INHIBITING PYRIMIDINES DERIVATIVES

The present invention is concerned with pyrimidine derivatives having HIV (Human Immunodeficiency Virus) replication inhibiting properties. The invention further relates to methods for their preparation and pharmaceutical compositions comprising them. The invention also relates to the use of said compounds for the manufacture of a medicament for the prevention or the treatment of HIV infection.

Compounds structurally related to the present compounds are disclosed in the prior art.

WO 99/50250 and WO 00/27825 disclose substituted aminopyrimidines having HIV replication inhibiting properties.

WO 97/19065 discloses substituted 2-anilinopyrimidines useful as protein kinase inhibitors.

WO 00/62778 concerns cyclic protein tyrosine kinase inhibitors.

WO 98/41512 describes substituted 2-anilinopyrimidines useful as protein kinase inhibitors.

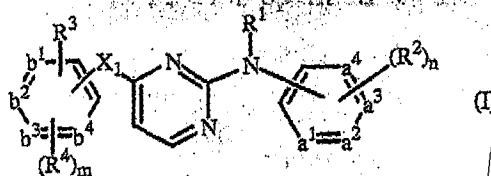
US 5,691,364 describes benzamidine derivatives and their use as anti-coagulants.

WO 00/78731 describes 5-cyano-2-aminopyrimidine derivatives as KDR kinase or FGFR kinase inhibitors useful in the prophylaxis and treatment of diseases associated with angiogenesis.

The compounds of the invention differ from the prior art compounds in structure, pharmacological activity and/or pharmacological potency.

Unexpectedly, it has been found that the compounds of the invention have an improved ability to inhibit the replication of Human Immunodeficiency Virus (HIV), in particular they have an improved ability to inhibit the replication of mutant strains, i.e. strains which have become resistant to art-known drug(s) (drug or multidrug resistant HIV strains).

The present invention concerns a compound of formula



imidazolyl, it may be 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl and the like, or when the carbocycle is naphthalenyl, it may be 1-naphthalenyl, 2-naphthalenyl and the like.

When any variable (eg. R^7 , X_2) occurs more than one time in any constituent, each definition is independent.

Lines drawn from substituents into ring systems indicate that the bond may be attached to any of the suitable ring atoms.

For therapeutic use, salts of the compounds of formula (I) are those wherein the counterion is pharmaceutically acceptable. However, salts of acids and bases which are non-pharmaceutically acceptable may also find use, for example, in the preparation or purification of a pharmaceutically acceptable compound. All salts, whether pharmaceutically acceptable or not are included within the ambit of the present invention.

The pharmaceutically acceptable addition salts mentioned hereinabove are meant to comprise the therapeutically active non-toxic acid addition salt forms which the compounds of formula (I) are able to form. The latter can conveniently be obtained by treating the base form with such appropriate acids as inorganic acids, for example, hydrohalic acids, e.g. hydrochloric, hydrobromic and the like; sulfuric acid; nitric acid; phosphoric acid and the like; or organic acids, for example, acetic, propanoic, hydroxyacetic, 2-hydroxypropanoic, 2-oxopropanoic, oxalic, malonic, succinic, maleic, fumaric, malic, tartaric, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylic, methanesulfonic, ethanesulfonic, benzenesulfonic, 4-methylbenzenesulfonic, cyclohexanesulfamic, 2-hydroxybenzoic, 4-amino-2-hydroxybenzoic and the like acids. Conversely the salt form can be converted by treatment with alkali into the free base form.

The compounds of formula (I) containing acidic protons may be converted into their therapeutically active non-toxic metal or amine addition salt forms by treatment with appropriate organic and inorganic bases. Appropriate base salt forms comprise, for example, the ammonium salts, the alkali and earth alkaline metal salts, e.g. the lithium, sodium, potassium, magnesium, calcium salts and the like, salts with organic bases, e.g. primary, secondary and tertiary aliphatic and aromatic amines such as methylamine, ethylamine, propylamine, isopropylamine, the four butylamine isomers, dimethylamine, diethylamine, diethanolamine, dipropylamine, diisopropylamine, di-n-butylamine, pyrrolidine, piperidine, morpholine, trimethylamine, triethylamine, tripropylamine,

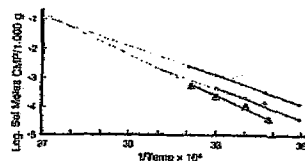


Fig. 83-15. Diagrama tipo van't Hoff para los polímeros A, B y C del polímero de clorometilcelulosa. Claves: polímeros A, B y C.

de droga se determina periódicamente mediante el análisis del líquido sobrenadante. El equilibrio no se logra hasta que se obtenga el mismo resultado en por lo menos dos muestras seguidas. La experiencia con las determinaciones de la solubilidad indica que el equilibrio generalmente se obtiene después de agitar el recipiente durante aproximadamente 24 horas. Las determinaciones de solubilidad pueden conducirse a diversas temperaturas, dado que los productos farmacéuticos resultantes en última instancia estando sujetos a amplias variaciones de la temperatura.

Si la solubilidad de la droga es menor que la concentración necesaria para la dosis recomendada deben adoptarse medidas para aumentar su solubilidad. El enfoque adoptado generalmente dependerá de la naturaleza química de la droga y del tipo de producto deseado. Si la droga es ácida o básica su solubilidad puede ser afectada por el pH. Mediante la aplicación de la Ley de Acción de Masas es posible predecir la solubilidad de las drogas ácidas y básicas débiles en función del pH con un grado considerable de precisión utilizando las siguientes ecuaciones para las drogas ácidas y básicas débiles:

$$\text{Ácido débil} \quad S = K_s \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right) \quad \text{Base débil} \quad S = K_s \left(1 + \frac{[H^+]}{K_a} \right) \quad (7)$$

Existen muchas drogas para las cuales el ajuste de pH no representa un medio apropiado para lograr la solución. Las drogas muy débilmente ácidas o básicas pueden requerir un pH que se encuentre por fuera del espectro fisiológico tolerable aceptado lo que suele provocar problemas de estabilidad con los componentes de la formulación. Por ejemplo, un indol experimental se asoció con una solubilidad de equilibrio a un pH 1.2 de aproximadamente 50 mg/ml. Sin embargo, cuando el pH de este sistema se aumentó a 2, la solubilidad disminuyó a menos de 0.1 mg/ml. En casos como éste, o con los electrolitos, es necesario recurrir a otros medios para lograr una mejor solubilidad.

Se utilizan sistemas de cosolventes con eficiencia considerable para lograr solubilidad en el ca-

so de drogas poco solubles en estudio. En este aspecto se observaron resultados ampliamente exitosos con propilenglicol, glicerina, sorbitol y polietilenglicoles. Estas sustancias resultaron muy útiles y por lo general aceptables para mejorar la solubilidad. En un artículo de revisión publicado por Spiegel y Noseworthy se citaron otros solventes, tales como el gliceril formal, el glucetol, el carbonato de etilo, el lactato de etilo y la dimetilacetamida,* sin embargo, cabe señalar que, salvo la posible excepción de la dimetilacetamida, estos solventes no fueron utilizados en productos orales y su aceptabilidad es dudosa. La cantidad de excipientes disponibles para mejorar la solubilidad es limitada, pero la frecuencia de su uso es relativamente elevada. La solubilización de una nueva droga puede aumentar su disponibilidad. Por ejemplo, la administración de un triacetonolol en una solución al 0.02% se asoció con una respuesta de actividad analgésica equivalente a la de una suspensión al 2.5%. La información obtenida en una fase temprana de la etapa de preformulación puede conducir a una mejora del régimen posológico y permitir una estimación más precisa de la dosis efectiva.

Los cosolventes generalmente cumplen un doble propósito en numerosos productos farmacéuticos líquidos. Estas sustancias no solamente favorecen la solubilidad de la droga sino que también aumentan la solubilidad de los componentes adyuvantes del producto para mejorar el sabor. En condiciones ideales, cuando se determina la proporción adecuada de cosolventes para lograr la concentración deseada se le considera efectuar la solución en la concentración deseada y luego colocarla a una temperatura de 5°C hasta que alcance el equilibrio. Si en estas condiciones se produce la precipitación puede ser necesario alterar la proporción de los cosolventes.

Se generalizó el uso de surfactantes de diversos tipos (no iónicos, catiónicos o aniónicos) como agentes solubilizantes para sustancias medicinales (véase el capítulo 19 para ejemplos de usos específicos). La figura 83-16 ilustra el efecto del Tríton WR-1339 en la solubilización de diversos esteroides.* En la figura 83-17 se observan los efectos de un surfactante aniónico, un surfactante catiónico y un surfactante no iónico sobre la solubilidad de un compuesto antiléptico evaluado para posibles ensayos clínicos. Estos datos pueden guiar a los investigadores en la selección de agentes solubilizantes para su uso en preparaciones o estudiar en seres humanos, pero debe subrayarse que la aceptabilidad de un agente solubilizante dado depende también de otros factores que determinan su idoneidad para el uso previsto. Por ejemplo, se sabe que los surfactantes interactúan con algunos conservadores y en consecuencia reducen la acción preservadora; por este motivo, el científico que hace la preformulación inevitablemente debe recomendar algún tipo de prueba biológica para demostrar que la actividad de la droga en estudio no disminuye cuando se la solubiliza con un surfactante.

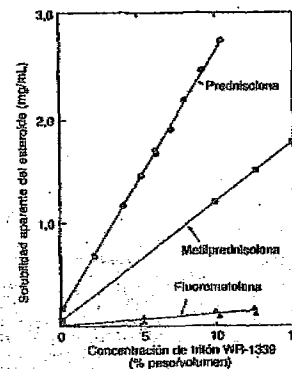


Fig. 83-16. Efecto de las concentraciones variables de Tríton WR-1339 en agua sobre la solubilidad de algunos esteroides antilépticos.

En ocasiones puede ocurrirse a los fenómenos de complejación para mejorar las características de solubilidad. Sin embargo, el grado de asociación y la magnitud de aumento de la solubilidad generalmente no son adecuados para su uso en productos farmacéuticos. Además, varios agentes formadores de complejos ejercen actividad fisiológica. El ejemplo más notable de la utilidad de los complejos para incrementar la solubilidad es el complejo PVP-yodo. A veces puede recurrirse a la hidrotropía para incrementar la solubilidad. En repetidas ocasiones se utilizaron con éxito altas concentraciones de urea, salicatos y santalinas. También en estos casos el aumento de la solubilidad normalmente observado no es adecuado para su uso en productos farmacéuticos.

Formación de sales

Los agentes formadores de sales a menudo son seleccionados en forma empírica por el químico farmacéutico, principalmente sobre la base del costo de las materias primas, la facilidad de cristalización y el rendimiento porcentual. Lamentablemente no se cuenta con un método confiable para predecir la influencia de una especie de sal particular sobre el comportamiento del compuesto original en las formas farmacéuticas. Además, aun cuando se hayan preparado muchas sales del compuesto básico, no se cuenta con técnicas de selección efectivas que faciliten la tarea del farmacéutico de selección de una sal. Las principales consideraciones que afectan la selec-

ción de una sal son la estabilidad física y química, la higroscopicidad, el grado de flujo y la solubilidad. La cantidad de formas salinas disponibles para el químico es amplia. El cuadro 83-2 enumera los cationes y los aniones presentes en las sales de productos farmacéuticos aprobados por la FDA y disponibles en el mercado.²³ Los electrolitos monopróticos representan la elección más frecuente entre los radicales formadores de sales aniónicas disponibles, mientras que el catión predominante fue el sodio. Durante la evaluación de preformulación es sumamente importante establecer que la forma de sal seleccionada posea propiedades que minimicen los problemas durante el desarrollo de las formas farmacéuticas. Dado que los estudios de toxicidad por lo general comienzan poco tiempo después de que un compuesto haya sido designado para nuevos estudios en el ser humano, es importante que la forma de sal elegida haya sido debidamente evaluada para establecer si sus propiedades son las adecuadas.

Dado que la estabilidad física y química son esenciales para cualquier producto farmacéutico, es imprescindible que el preformulador evalúe ambas yard-medidas. La determinación sistemática de la estabilidad térmica, de la estabilidad de la solución (en presencia de diversos valores de pH) y la sensibilidad a la luz de la droga proporcionan datos muy importantes para la selección del derivado más apropiado. Los estudios por lo general comienzan en una fase temprana para identificar problemas potenciales. Las muestras de las sales en cuestión por lo general se evalúan en condi-

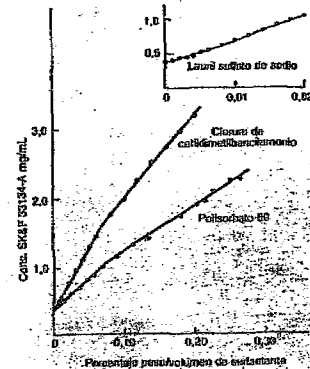


Fig. 83-17. Efectos de la concentración de surfactante sobre la solubilidad del SSKAP 20-134-A.

A. R. GENARO. "Remington Farmada". 19 ed. Ed. Médica. Parana, Paraná. 1985. pp. 2233, 2234.



Fig. 35-16. Diagrama que muestra la relación entre el logaritmo de la velocidad de reacción ($\log V$) y la temperatura (T en $^{\circ}\text{C}$) para la hidrólisis de la penicilina G. Se observan tres líneas rectas paralelas correspondientes a pH 6, 7 y 8.

de agua se destruye por hidrólisis en medio ácido. El análisis del líquido sobrenadante. El sobrenadante se agita hasta que se alcanza el mismo nivel de turbidez que el original. Se mide la turbidez en un espectrofotómetro a 600 m μ . La turbidez se mide a 600 m μ porque a esta longitud de onda el sobrenadante es transparente y el agua turbida es opaca. La turbidez se mide a 600 m μ porque a esta longitud de onda el sobrenadante es transparente y el agua turbida es opaca. La turbidez se mide a 600 m μ porque a esta longitud de onda el sobrenadante es transparente y el agua turbida es opaca.

Si la estabilidad de la droga es buena, se puede esperar que la velocidad de hidrólisis sea baja. Si la velocidad de hidrólisis es alta, se puede esperar que la droga sea inestable. La velocidad de hidrólisis se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La velocidad de hidrólisis se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La velocidad de hidrólisis se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$.

$$S = K_1 \left(1 + \frac{K_2}{[H^+]} \right) \quad S = K_1 \left(1 + \frac{K_2}{K} \right) \quad (7)$$

Estas ecuaciones se aplican a la hidrólisis de la penicilina G. La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$.

La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$.

no de drogas poco estables en solución. En este tipo de casos se observan resultados de estabilidad que son muy diferentes de los obtenidos en condiciones de almacenamiento.

En las soluciones de drogas poco estables, la velocidad de hidrólisis es alta. La velocidad de hidrólisis se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La velocidad de hidrólisis se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La velocidad de hidrólisis se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$.

La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$.

La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$.

La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$.

La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$.

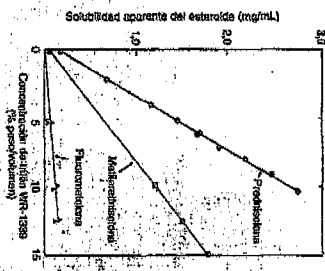


Fig. 35-16. Diagrama de estabilidad que muestra la relación entre el logaritmo de la concentración ($\log C$) y el tiempo (t en horas) para la hidrólisis de la penicilina G. Se observan tres líneas rectas paralelas correspondientes a pH 6, 7 y 8.

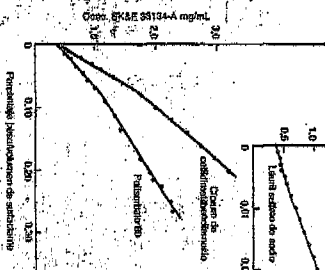


Fig. 35-17. Diagrama de estabilidad que muestra la relación entre el logaritmo de la concentración ($\log C$) y el tiempo (t en horas) para la hidrólisis de la penicilina G. Se observan tres líneas rectas paralelas correspondientes a pH 6, 7 y 8.

La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$.

Formación de sales

La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$.

La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$.

La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$. La hidrólisis de la penicilina G se mide en unidades de $\text{mg/l} \cdot \text{h}$.

Cuadro 8.3.2. Sucesos aprobados por la FDA para su comercialización

[illegible][illegible]

entes extendidos de calor y luz en presencia y en ausencia de humectación, y diferentemente se analizan para determinar el grado de descomposición. En muchos casos puede no disponerse de métodos analíticos que requieran la estabilidad. En tales casos es necesario recurrir a la cromatografía en capa delgada para establecer una evaluación cualitativa de la estabilidad. Si, finalmente, las muestras se volatilizan en condiciones de elevada humedad y son pesadas en forma pesada para determinar el grado de higroscopicidad de los compuestos. Las muestras con tendencia a perder o adsorber humedad pueden presentar problemas de flujo de muestra.

También se evalúan las características de solubilidad, cuando una forma dada de sal posee una mayor solubilidad (mayor del 10%) a veces es difícil poner un granulado apropiado con un Níjido de

Compresión y compactación

[illegible]

La compresión y la compensación se evalúan con el mismo criterio: en función de los resultados en cirugía.

La fuerza puede definirse como la resistencia de un sólido a la deformación local permanente. Las condiciones de fuerza son deformaciones geométricas de la barra en métodos de impresión estática o dinámica. El método estático se basa en la formación de una fuerza permanente sobre una superficie sólida mediante un cambio de fuerza gradual y regularmente creciente. La fuerza se determina por la carga aplicada y el tamaño de la muestra y se expresa como coeficiente de fuerza por unidad de superficie. En la prueba dinámica, la superficie sólida se expone a un impulso brusco, por ejemplo con un martillo o mediante un inductor eléctrico sobre un pequeño conducto o un inductor

Propiedades químicas

La evaluación de la estabilidad física y química de una nueva droga es una función importante del proceso de preformulación. El trabajo inicial debe tener como propósito identificar aquellos factores que puedan conducir a una alteración de la droga en almacenamiento. La información puede surgir de un estudio de degradación al cual están sujetos un compuesto mediante el análisis de sus estructuras químicas. Por ejemplo, los ésteres y los amidos son susceptibles a la degradación hidrolítica, mientras que los ácidos grasos y las catecolaminas son susceptibles a la degradación oxidativa. Con este conocimiento preliminar es posible planificar estudios más exhaustivos. En este punto la preocupación principal no es la vía ni el mecanismo de la degradación, por lo general no se dispone de un período de análisis indicador de la estabilidad en una fase preliminar de la preformulación. Puede ser necesario que se degraden, antes, compuestos de la droga, el cual se desea, la reacción que promueva evaluar la estabilidad por sí misma. A veces, la evaluación preliminar se puede realizar por la presencia de impurezas. Especialmente que la droga en estudio sea poco activa de las que las pruebas de estabilidad. La presencia de impurezas puede conducir a sensaciones erróneas en la evaluación de la preformulación.

Estadística de la droga. Es sumamente impor-

Exclusividad de la droga, es *semanalmente* importante determinar la estabilidad de la sustancia química en el grupo con la mayor rapidez posible. No se pueden obtener formas farmacéuticas estables con una

REFORMULACIÓN

uago se determina la dureza por la altura de rebote
el péndulo o el volumen de la muestra resultante.

[illegible]

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE

Propiedades químicas

El consumo excesivo de alcohol puede producir el tipo de efectos de degradación al cual está sujeto una computadora. Por ejemplo, los efectos y las medidas son sensibles a la degradación de la información, mientras que las acciones de los consumidores son susceptibles a la degradación conductiva. Con este conocimiento preliminar es posible identificar e identificar causas más eficientes para identificar los problemas en un fase temprana de la vida de un producto. El conocimiento preliminar puede ser usado para la formulación de hipótesis de degradación, por lo general no se dispone de un sistema de análisis indicador de la fiabilidad en una fase preliminar de la formulación. Puede recurrirse a diversas técnicas, tales como la cronología de la vida, la recolección de datos y el análisis térmico, para obtener datos que permitan evaluar la fiabilidad preliminar. A veces, la evaluación preliminar se complica por la presencia de incógnitas. Es esencial que el trabajo preliminar se realice en un período de tiempo razonable, considerando a los consumidores, productos, etc. en la evaluación de la formulación.

Estadística de la droga. Es sumamente impor-

Exclusividad de la droga, es *semanalmente* importante determinar la estabilidad de la sustancia química en el grupo con la mayor rapidez posible. No se pueden obtener formas farmacéuticas estables con una

[illegible]

En este punto puede ser aconsejable considerar algunos de las reacciones principales responsables de la inestabilidad de nuevas drogas. Evidentemente, algunos compuestos no experimentarán descomposición aceptable si se mantienen secos y protegidos del aire en un recipiente hermético. Siempre debe preverse que la nueva droga se encuentre en un medio ambiente de formulación que conduzca a problemas de inestabilidad.

Degradación hidrolítica. La hidrólisis probablemente representa el proceso de degradación de buenas parte del mayor porcentaje en la formulación de buenas hidrológicas. Puede presentarse que la mayoría de las drogas que tiene estas espumas al agua durante su procesamiento se descomponen, con consecuentes efectos secundarios o toxicológicos, en condiciones ambientales. El riesgo de hidrólisis a menos que las condiciones sean óptimas. La hidrólisis tiene lugar con ésteres, amidas, sales de ácidos débiles y bases fuertes y anfóteras, entre otros compuestos. Algunas drogas que experimentan una degradación hidrolítica son la morfina, la penicilina, la aspirina y la clorbutol.

Desde el punto de vista clínico, las reacciones hipotónicas se consideran reacciones secundarias, dado que su intensidad es proporcional a la concentración de los dos reactivos. Sin embargo, en soluciones saturadas, considerando que el agua generalmente se encuentra presente en exceso y es una concentración relativamente constante, estas reacciones son consideradas experimentalmente como reacciones monopélicas o de primer orden. Esta simplificación permite calcular el grado de descomposición en función de la concentración de un solo reactivo.

diciones de experimentación precisas mediante métodos menos complicados. La extrapolación de las velocidades exagerados bajo condiciones de temperatura ambiente permite establecer con mayor rapidez la

Caution E3-2. Sales symbols for the FDA part in commercialization

[illegible][illegible][illegible]

granulados azules, sobre todo para las dosis altas. Los granulados presentados con estos indicativos no se usan en forma de suspensión o por vía intrínica, únicamente en el recipiente suministrado, lo que conlleva a unas veces vomitar el poco disuélvelo, lo que impide la completa absorción de los efectos de este tipo de medicamento. Una catálisis de efectos de este tipo de medicamento, como se ha dicho, es "sistemáticamente electiva para permitir al profesional adoptar la decisión acerca de si, frente a la situación, para el desarrollo clínico.

Compresión y compactación

[illegible][illegible]

La comparación y la contextualización se realizan con la frecuencia midiendo la fuerza tensional y la fuerza de la droga consumida. La fuerza tensional naturalmente es medida por el consumo diario de la droga consumida, en donde el análisis de la fuerza determina la duración del consumo." La comparación transversal de los grupos en consumo de drogas, entre placebo y droga, muestra que los consumidores de drogas resultaron más propensos a una variedad más amplia de motivos.

[illegible]

mayo se determinó la dureza por la altura de rebote del péndulo y el volumen de la muestra resultante. Histadán utilizó adaptaciones de una prueba de compresión y un punto de dureza para obtener indicadores que se utilizara para formular tratamientos o modificaciones de los mismos.¹⁴ Los índices se usan para caracterizar el comportamiento relativo de los componentes individuales o las mezclas en las formulaciones. El índice de resacas es la relación entre la dureza de la resaca y el módulo de Young reducido. El índice de resaca es el módulo de Young reducido.

[illegible]

Propiedades químicas

La evaluación de la estabilidad física y química de una nueva droga es una función importante del grupo de preformulación. El trabajo inicial debe tener por finalidad identificar aquellos factores que puedan conducir a una alteración de la droga en estado. El farmacéutico físico puede anticipar el tipo po-

proceso de degradación al cual están sujetos en el proceso modular. El material de su construcción se somete a la degradación por acción de los factores de la agresión ambiental, tales como: las variaciones de la temperatura, la humedad, las vibraciones y las contaminaciones atmosféricas que los aerodinos y las contaminaciones son susceptibles de la degradación. Con este conocimiento preliminar se puede planificar estudios más eficaces para identificar los problemas en una fase temprana. En este punto la preocupación principal no es el *what* ni el mecanismo de degradación. Por lo general no se distingue un método de análisis para la degradación. Puede ocurrir que el análisis se realice en la degradación. Puede ocurrir que se divida, se realice sobre como la contaminación que se dispersa, la referencia entre el análisis y el campo de degradación, la referencia entre el análisis y el análisis preliminar, para obtener datos que permitan el análisis de la degradación. A veces, la evaluación preliminar no se completa por la presencia de incertidumbres. Es necesario que el ingeniero se prepare para tener la capacidad de predecir, de estadística, la presencia de incertidumbres, conductir las conclusiones y tener un

Estabilidad de la atropa. Es sumamente importante determinar la estabilidad de la sustancia opti-
ca a menor en la mayor rapidez posible. No se pue-
de esperar formas formidables estables con una

[illegible]

La mayoría de las drogas son estabilizantes de las condiciones; estabilizan bajo condiciones específicas de temperatura, humedad y luz. Los cambios de estas condiciones de almacenamiento, inevitables con cualquier medicamento, le manifiestan y completamente inestables. Cuando se detectan problemas de estabilidad en una droga puede ser importante determinar la vía de degradación e iniciar cambios para estabilizar el compuesto con edictos apropiados.

En este punto puede ser interesante considerar algunas de las acciones principales emprendidas por la irresolubilidad de nuevas drogas. Es conveniente, at-
tendidos los resultados de los experimentos de los compo-
nentes compuestos no experimentales de los compo-
nentes compuestos si se mantiene secos y protegidos
del aire en un recipiente hermético. Siempre debe
precautarse que la nueva droga se conservará en un
medio ambiente de congelación que continuará a pro-
teger de la humedad.

Degradación hidrolítica. La hidrólisis produce directamente el proceso de degradación más importante con mayor frecuencia en la formulación de nuevos fármacos. Puede presentarse que la mayoría de las drogas nuevas muestran exposiciones al agua durante su almacenamiento o su conservación, en consecuencia ocasionando un deterioro o incluso que las condiciones se le den riesgo de hidrólisis a menos que las condiciones sean óptimas. La hidrólisis puede ligar con ésteres, amidas, sales de ácidos débiles y bases fuertes e hidroxiésteres, entre otros compuestos. Algunos ejemplos que experimentan una degradación hidrolítica son la morfina, la penicilina, la aspirina y la salutaridina mezoína.

Desde el punto de vista científico, las relaciones entre las variables de estudio, en este caso, las dificultades de comprensión lectora y las estrategias de estudio, se consideran relaciones secundarias. Dado que la relación entre las variables de estudio es que su efectividad es proporcional a la concentración de las dos variables. Sin embargo, en solicitudes de financiamiento de la investigación, se debe tener en cuenta que el tema "comprender la lectura" se encuentra presente en exceso y el tema "comprender la lectura" es un tema muy común en la literatura científica, considerando que el tema "comprender la lectura" es un tema muy común en la literatura científica, considerando que el tema "comprender la lectura" es un tema muy común en la literatura científica.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
ALICIA LLOREDA RICAURTE
(Apoderado)

ASUNTO Radicación 07023426
 Trámite 002
 Evento 001
 Actuación 430
 Oficio **PI 0907**
 Folios 013

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☒ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/EP2005/054341
Fecha de Presentación Internacional 2-09-2005

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados:

- 1.1. Descripción: (Folios: 41 a 98) como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: 1 a 14 (Folios: 99 a 102) como se radicó inicialmente. Modificadas: 1 a 14 (folios: 120 a 123).
- 1.3. Prioridad: 02/09/2004, 03/09/2004 y 25/02/2005, MY PI20043578, PCT/EP2004/052028 y EP 05101447.0.

2. Análisis de la Prioridad:

La prioridad de la presente solicitud corresponde al objeto reivindicado.

3. Objeto de la invención:

La presente solicitud se titula: "Fumarato de 4-((4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil) amino)-2-pirimidinil) amino) benzonitrilo".

El objeto de la presente solicitud se refiere a la sal fumarato de 4-((4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil) amino)-2-pirimidinil) amino) benzonitrilo, composiciones farmacéuticas que contienen dicha sal fumarato, la preparación de la sal y las composiciones farmacéuticas.

De acuerdo con la descripción, el documento WO 03/16306 describe derivados de pirimidina que inhibe la replicación de VIH entre los cuales está 4-((4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil)amino)-2-pirimidinil)amino)benzonitrilo y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. El documento WO 04/0162581 describe procedimientos para preparar 4-((4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil)amino)-2-pirimidinil)amino)benzonitrilo.

Este compuesto en particular el isómero E, tiene excelente actividad de inhibición de replicación de VIH contra la forma silvestre de VIH así como cepas resistentes tanto a un medicamento como a medicamentos múltiples de VIH. De esta manera, el compuesto tiene potencial para ser un buen candidato para el desarrollo de un medicamento para el tratamiento de infección por VIH.

En el capítulo reivindicatorio se reclama lo siguiente:

Reivindicaciones 1 a 3 (folio: 120): Un compuesto de fórmula (I), un N-óxido o una forma esteroquímicamente isomérica del mismo.

Reivindicaciones 4 a 11 (folios: 121 y 122): Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2.

Reivindicación 12 (folio: 122): Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 11.

Reivindicaciones 13 y 14 (folios: 122 y 123): Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o (I-a) de conformidad con la reivindicación 1 ó 2.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de una sal del compuesto 4-((4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil)amino)-2-pirimidinil)amino)benzonitrilo que tenga una biodisponibilidad mejorada in vivo en comparación con la base libre, que no sea higroscópica y química y físicamente estable.

La solución propuesta por la presente solicitud consiste en la sal fumarato de 4-((4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil)amino)-2-pirimidinil)amino)benzonitrilo, en particular su isómero E.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/505; A61P 31/18.

4. De la solicitud de Patente

4.1. Reivindicaciones (artículo 30 D. 486)

De acuerdo con lo revelado en el capítulo reivindicatorio, las reivindicaciones 12 a 14 (folios: 122 y 123) que se relacionan con un procedimiento para preparar una composición farmacéutica y un compuesto de la reivindicación 1, son bastante generales, puesto que no mencionan específicamente los componentes de las mezclas, no mencionan las variables que intervienen en los procedimientos; las reivindicaciones 13 y 14 no mencionan los pasos o etapas del procedimiento de preparación. En la reivindicación 12 se encuentran términos que no son concisos, por ejemplo: "opcionalmente", "aglutinante", "humectante", "diluyente", "desintegrante", "fluidizante", "lubricante", "recubrir con una película".

5. Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486)

No se presentaron oposiciones al objeto reivindicado.

6. Determinación del Estado de la Técnica:

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

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 2-09-2004, 3-09-2004, 25-02-2005.

Teniendo en cuenta la fecha indicada, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se encontró como anterioridades que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 2004/016581	Processes for the preparation of 4-[[4-[[4-(2-cyanoethenyl)-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrile	26 de febrero de 2004
D2	WO 03/016306	HIV inhibiting pyrimidines derivatives	27 de febrero de 2003
D3	Libro ¹	Remington Farmacia	1995

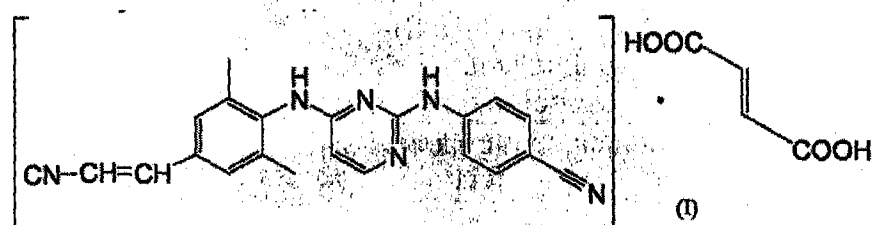
7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

7.1. Novedad (artículo 16 D486)

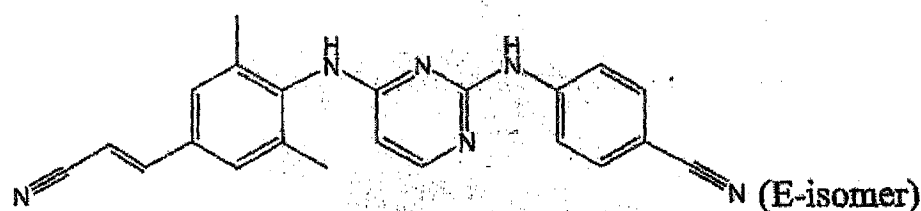
Comparando elemento por elemento el objeto de esta solicitud con lo mencionado en las anterioridades, tenemos que:

La presente Solicitud de Patente Colombiana No. 07023426, se refiere a:

Un compuesto de fórmula I, un N-óxido o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo.

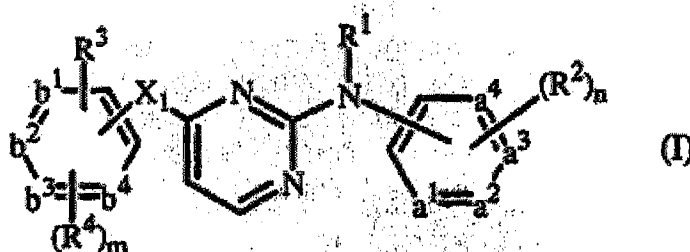


La anterioridad: WO 2004/016581 (folios: 137 a 139), se relaciona con: un proceso para la preparación de 4-((4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil)amino)-2-pirimidinil)amino)benzonitrilo, un N-óxido, una sal ácida de adición, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo. Entre las sales que se pueden preparar están las de fumarato. Este compuesto tiene actividad inhibitoria de cepas mutantes resistentes de VIH-1.



1 AR. GENNARO. "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995. Pp 2233, 2234

La anterioridad: WO 03/016306 (folios: 140 a 142), trata sobre: derivados de pirimidina inhibidoras de VIH. Entre los compuestos que divulga se encuentra la base libre de la sal de la presente solicitud. Entre las sales que se describen están las de fumarato (ver folio: 142).



El elemento característico de la sal fumarato reivindicada, ya era conocido en D1 y D2; por lo cual el compuesto de fórmula I, composiciones y procedimientos de preparación de las reivindicaciones 1 a 14 (folios: 120 a 123) no pueden considerarse nuevos.

7.2. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica lo siguiente: un compuesto de fórmula I:

La anterioridad WO 2004/016581 (folios: 137 a 139) enseña el compuesto 4-((4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil)amino)-2-pirimidinil)amino)benzonitrilo que tiene actividad para el VIH; también divulga que se pueden formar sales como las de fumarato, así como las composiciones farmacéuticas y procedimientos de preparación de los mismos.

El documento WO 03/016306 (folios: 140 a 142) divulga derivados de pirimidina entre los que se encuentra 4-((4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil)amino)-2-pirimidinil)amino)benzonitrilo, sus sales farmacéuticamente aceptables como las de fumarato y composiciones de las mismas.

De otro lado, es de conocimiento general que entre los factores que afectan la solubilidad y velocidad de disolución de un fármaco se encuentran las variaciones químicas como lo son las sales farmacéuticas. Estas modificaciones no alteran la esencia de la respuesta farmacológica, pero sí pueden incidir en la solubilidad; es sabido que cuanto mayor sea la solubilidad, mayor será la velocidad de disolución y por consiguiente, más rápido se absorbe, es decir, mejora la biodisponibilidad del fármaco. Esto se puede constatar en el libro: "Farmacia Remington" (folios: 143 y 144).

En la formación de sales y selección de los agentes formadores de sal, se tienen en cuenta: la estabilidad química y física, la higroscopicidad, el grado de flujo y la solubilidad (ver página: 2233, folio: 143).

Por lo tanto, era obvio para la persona versada en la materia referirse a las enseñanzas divulgadas en D3 con el fin de mejorar la biodisponibilidad del compuesto 4-((4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil)amino)-2-pirimidinil)amino)benzonitrilo y las composiciones farmacéuticas que lo contienen, descritos en D1 y D2.

El problema técnico planteado en esta solicitud: la necesidad de una sal del compuesto 4-((4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil)amino)-2-pirimidinil)amino)benzonitrilo que tenga una biodisponibilidad mejorada in vivo en comparación con la base libre, que no sea higroscópica y química y físicamente estable, se había resuelto previamente mediante sales de fumarato de 4-((4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil)amino)-2-pirimidinil)amino)benzonitrilo y procedimientos de preparación de las mismas ya conocidos(as). Por esta razón se considera que la

sal de fumarato reivindicada en la presente solicitud es evidente para una persona medianamente versada en la materia.

La(s) reivindicación(es) 1 a 14 de esta solicitud no menciona(n) una característica que conceda un efecto inesperado o especial a la sal de fumarato, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que es obvia para una persona versada en la materia.

Además, puesto que D1-D3, D2-D3 divulgaban previamente sales de fumarato de 4-((4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil)amino)-2-pirimidinil)amino)benzonitrilo, composiciones farmacéuticas y procedimientos de preparación (folios: 137 a 144), una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría el objeto de esta solicitud un compuesto de fórmula I, de manera que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio combinar estos documentos. Por lo cual puede no haber Nivel Inventivo.

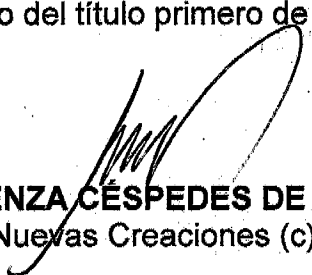
8. Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2004/016581	1 a 14	Novedad y Nivel Inventivo
D2	WO 03/016306	1 a 14	Novedad y Nivel Inventivo
D3	Remington Farmacia	1 a 14	Nivel Inventivo

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

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


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
 Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 12.7.2002

CONCEPTO TÉCNICO No. 2901	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202005
----------------------------------	--