

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-023426- -00007-0000

Fecha: 2010-11-23 17:10:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

Re: P1.-JANSSEN PHARMACEUTICA N.V..-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "FUMARATO DE 4-[4-[4-(2-CIANOETENIL)-2,6-DIMETILFENIL]AMINO]-2-PIRIMIDINIL]AMINO]BENZONITRILLO".-
Clase A61K 31/505.-Expediente número 07-023.426.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 27 de Agosto de 2010.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **2901** en relación con la Claridad del Capítulo Reivindicatorio, la Novedad y el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

En primera instancia, el Señor Examinador señala que las reivindicaciones 12 a 14 actualmente presentadas estarían dirigidas a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica y un compuesto de la reivindicación 1, sin brindar detalles particulares de la forma en que se realiza dichos procesos y refiriéndose a pasos muy generales. Así mismo, el Señor Examinador indica que la reivindicación 12 incluye términos muy amplios.

Tomando en consideración estos señalamientos me permito manifestar que es deseo del solicitante **eliminar** las reivindicaciones **12 a 14** del capítulo reivindicatorio, superando así completamente las mencionadas objeciones.

Por otro lado, con el propósito de definir de manera más precisa la composición reclamada por la solicitud en estudio, se ha introducido una *nueva reivindicación 9* la cual se refiere a la composición en peso de una realización preferida de la invención tal como se revela en la página 34 de la descripción de la solicitud en estudio.

De manera similar, se ha redactado nuevamente el preámbulo de la reivindicación 11 (nueva reivindicación 12) para aclarar que los componentes se encuentran descritos en porcentaje en peso con respecto al núcleo del comprimido.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por **12** reivindicaciones que corresponden a las reivindicaciones 1 a 11 anteriormente presentadas, modificadas como se expuso anteriormente, y además reenumeradas y con sus dependencias ajustadas a la nueva numeración, y una nueva reivindicación 9 que se refiere a una composición farmacéutica preferida de la invención.

Como consecuencia de lo anterior, el capítulo reivindicatorio es totalmente claro al reclamar el compuesto y sus composiciones farmacéuticas de la presente invención, y por lo tanto este se ajusta completamente a lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **NOVEDAD.**

El Señor Examinador objeta la novedad de la solicitud en estudio a la luz de las enseñanzas de los documentos **WO2004/016581 (D1)** y **WO03/016306 (D2)**.

Con respecto a estos documentos el Señor Examinador asegura que *"el elemento característico de la sal de fumarato reivindicada ya era conocido en D1 y D2"*.

Sobre este particular me permito señalar que los documentos citados no revelan de manera específica el compuesto particular de la fórmula (I) de la presente solicitud ni las composiciones que lo contienen, tal como se discute a continuación.

4.1. **Documento WO2004/016581 (D1).**

El documento D1 hace referencia a la síntesis del 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (I), la cual comprende los pasos de reaccionar 4-(1-cianoetenil)-2,6-dimetilbenzammina con un intermediario de fórmula (III) en presencia de un solvente adecuado, reaccionar un intermediario de fórmula (IV) con acrilonitrilo en presencia de un catalizador de paladio, una base y un solvente adecuados, y deshidratar la amida correspondiente.

Si bien este documento señala además la posibilidad de obtener N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de este compuesto, el documento D1 no revela de manera específica la sal de fumarato del compuesto de fórmula (I) y ni una composición farmacéutica que comprenda dicho compuesto, tal como se reclama en la presente invención.

Más aún, el documento D1 ni siquiera describe de manera específica las posibles sales de adición ácida obtenibles a partir del compuesto sintetizado.

En este sentido me permito señalar que dentro del ámbito de las patentes es un hecho aceptado que para afectar la novedad de una solicitud el arte previo debe divulgar de manera explícita todas y cada una de las características técnicas de la invención, tal como por ejemplo lo señalan la Guía para el examen de solicitudes en la Oficina Europea de Patentes¹:

*"Un documento le quita la novedad a cualquier materia reclamada **derivable de manera directa y sin ambigüedades** a partir de ese documento que incluye todos las características implícitas para una persona versada en el arte el cual está expresamente mencionado en el documento (...)*

***La limitación de materia "derivable de manera directa y sin ambigüedades" a partir del documento es importante.** Así, cuando se está considerando la novedad, no es correcto interpretar la enseñanzas de un documento como que comprende equivalentes bien conocido que no son revelados en los documentos; esto es un asunto de obviedad".*

Consecuentemente, en el contexto de las patentes es claro que para que un documento afecte la novedad de una solicitud, este debe revelar de manera **explícita y específica** todas y cada una de las características de la invención, interactuando de la misma manera que lo hacen en la solicitud.

Sobre este particular se ha pronunciado también el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina (máximo Órgano jurisdiccional de la Comunidad, que tiene entre sus funciones interpretar las normas y asegurar la aplicación uniforme de estas dentro del territorio de la comunidad) señalando que:

*"Se aclara, que la novedad no es un requisito que deban cumplir todos y cada uno de los componentes que conforman una invención, pudiendo incluso ser conocidos algunos o todos de tales componentes, si combinados entre ellos dan lugar a un objeto o a un procedimiento desconocido anteriormente ya que toda innovación requiere aplicar conocimientos y objetos previamente creados o descubiertos por la humanidad, los cuales constituirán la 'materia prima' para desarrollar un nuevo producto o procedimiento."*²

¹ European Patent Office, "Guidelines for Examination in the European Patent Office" Munich, Abril 2010. Parte C, Capítulo IV-27 y -28, numeral 9.2.

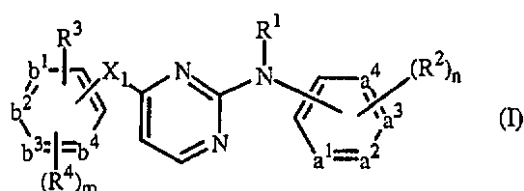
² Tribunal de Justicia de La Comunidad Andina, PROCESO 085-IP-2009.

En vista de lo anterior, aún cuando el documento D1 revele de manera particular la base libre del 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo y su método de síntesis, dado que este no se refiere de forma directa al fumarato de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, ni a una composición farmacéutica que comprenda dicho fumarato, el citado documento D1 no puede de ninguna manera anticipar la presente solicitud.

Consecuentemente, es claro que la solicitud en estudio es Novedosa frente a las enseñanzas del documento D1.

4.2. Documento WO03/016306 (D2).

Por su parte, el documento D2 revela de manera muy general derivados de pirimidina que son inhibidores del VIH, los cuales se agrupan en la fórmula general (I):



Donde cada una de las variables sobre dicha fórmula es seleccionada entre un gran número de posibilidades cobijando así innumerables compuestos.

Aún cuando entre los más de 200 ejemplos específicos de las páginas 53 a 102 del documento D2 se enseña la base libre del 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, dicho documento no revela de ninguna manera una sal de fumarato de este compuesto ni una composición farmacéutica que comprenda dicho fumarato.

Ahora bien, a pesar del hecho que el documento D2 en su página 8 se refiere a la posibilidad de la existencia de sales de adición ácida de los compuestos allí reclamados, este señalamiento es muy general, y dicho documento sólo se refiere a los posibles ácidos que podrían formar dichas sales brindando una lista de 25 de ellos, pero de ninguna manera ejemplificando en particular ninguna sal de los compuestos cobijados por el alcance de la fórmula (I), menos aún una sal particular del 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo y mucho menos la sal de fumarato.

De esta forma, el documento D2 no revela específicamente un compuesto con todas las características de aquel que es objeto de la presente solicitud, ni una composición farmacéutica que comprenda dicho compuesto.

Como consecuencia de lo anterior, y tomando como base el señalamiento del Tribunal del Justicia de la Comunidad Andina citado en el numeral anterior, claramente el documento D2 no anticipa de ninguna manera la invención, y por lo tanto la solicitud en estudio es a todas luces Novedosa frente al estado del arte más próximo.

5. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador objeta la altura inventiva de la solicitud en estudio a la luz de las enseñanzas de los documentos **WO2004/016581 (D1)**, **WO03/016306 (D2)** y **Remington, "Farmacia" Tomo 2, Ed. Medica Panamericana 19ª edición, Buenos Aires, 1998 (D3)**.

Con respecto a estos documentos, el Señor Examinador señala que *"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 de las composiciones de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, descritas en D1 y D2"*.

Sobre este particular me permito señalar que las enseñanzas de los documentos citados no conducirían de manera evidente a la sal de fumarato objeto de la presente invención, ni permitirían que esta persona llegara a predecir el efecto sorprendente que tiene dicha sal en la biodisponibilidad del principio activo, tal como se demostrará a continuación.

5.1. **La selección de una sal particular de un compuesto con potencial terapéutico no es de ninguna manera evidente.**

El referenciado Concepto Técnico No. **2901** afirma que para la persona versada en la materia sería evidente que para mejorar la solubilidad y velocidad de disolución de un fármaco una de las estrategias más comunes es la derivatización del compuesto identificado como una nueva entidad química con potencial terapéutico. Dicha derivatización incluye principalmente la obtención de sales.

Como consecuencia, el Señor Examinador concluye que sería evidente obtener la sal de fumarato del 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, y formularla en una composición como lo hace la presente solicitud.

Sobre este particular me permito señalar que si bien la obtención de sales es una de las estrategias más empleadas dentro del campo farmacéutico para buscar un ingrediente farmacéutico activo (IFA o API), de ninguna manera es evidente a partir del estado del arte la selección de cual tipo sal puede llegar a ser ventajosa en la formulación de dicho principio activo.

Es decir, **entre la gran cantidad de posibles sales que pueden obtenerse de un compuesto ¿qué conduce a seleccionar una sola sal en particular, máxime cuando no es posible predecir que dicha sal efectivamente brindará ventajas sobre el compuesto original?**

Tan es así que el mismo documento D3 citado por el Señor Examinador señala que:

"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" (Página 2233, 1ra Columna, D3)

De esta forma, a pesar del hecho de que dentro del campo de la técnica se reconozca la derivatización para la formación de sales como un paso común para buscar mejorar la solubilidad y la biodisponibilidad del ingrediente activo, para un compuesto dado no es posible saber si la formulación como una sal específica en realidad va a ser efectiva para obtener los resultados deseados, o incluso si es posible obtener una sal con un contraíón particular³:

"Sin embargo, la formulación de sales no siempre funciona. Primero que todo, no es posible formar sales de compuestos neutros, y puede ser difícil formar sales de ácidos o bases muy débiles. Incluso si una sal estable puede ser formada, la conversión de dicha sal a un ácido o base libre poco soluble puede ocurrir tanto in vivo como in vitro. Por ejemplo, una sal de clorhidrato de una base libre puede inicialmente disolverse al pH bajo del estómago, pero al momento de entrar al intestino donde el pH aumenta, la concentración del medicamento se vuelve supersaturada con respecto a su solubilidad total de equilibrio de las especies ionizadas y no ionizadas a ese pH, la base libre puede precipitar, resultando en una absorción menos completa."

Consecuentemente, la persona versada en la materia estaría conciente del hecho que el comportamiento final de una sal particular no puede ser predicho, y por lo tanto no es posible tener certeza de que si se obtiene dicha sal esta no será higroscópica, tendrá una buena solubilidad y brindará una mejor biodisponibilidad del principio activo.

Por lo tanto, al no existir ninguna indicación que conduzca a seleccionar específicamente una sal de un nuevo compuesto con potencial terapéutico para obtener una sustancia que realmente sirva como un ingrediente farmacéuticamente activo en una formulación, es claro que la obtención de sales no es de ninguna manera evidente a partir del estado de la técnica.

³ Qiu Yihong, editor "Developing Solid Oral Dosage Forms. Pharmaceutical theory and practice" Elsevier Inc., 2009, página 424.

5.2. Los documentos citados no sugieren de forma particular la sal de fumarato del 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, ni indican una posible ventaja de emplear específicamente esta sal.

Ahora bien, para el caso que nos compete, como se expuso anteriormente en el presente escrito, el Señor Examinador asegura que para la persona versada en la materia sería evidente tomar la indicación de los documentos D1 y D2 de la posibilidad de existencia de la sal de fumarato de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo y combinarlo con las enseñanzas de D3 para obtener este compuesto en una forma que tenga una mejor biodisponibilidad para ser usado como ingrediente farmacéutico activo dentro de una composición farmacéutica tal como es reclamado por la presente solicitud.

Sobre este particular me permito señalar que ninguno de los documentos D1 o D2 revelan de forma específica la sal de fumarato del 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, y mucho menos señalan una posible utilidad de emplear esta sal en particular como IFA (API).

Es decir, **entre el gran número de sales de adición de ácido posibles, por ejemplo empleando los 25 ácidos listados en D2, ¿qué llevaría a la persona versada en la materia a escoger específicamente el fumarato, máxime cuando ninguno de dichos documentos revela esta sal en particular? O lo que es lo mismo, ¿por qué no emplear un succinato, o un maleato sin son también referenciados en la página 8 de D2?**

Dentro de este contexto me permito señalar que para que la persona versada en la materia decida tomarse el trabajo de modificar el arte previo de una manera particular debe tener una expectativa razonable de éxito que lo motive a seguir este y no otro de los posibles caminos. De esta manera, dentro del ámbito de las patentes se reconoce que el análisis de nivel inventivo de una solicitud debe responder no a la pregunta de qué **podría** haber hecho la persona versada en la materia, sino realmente qué **habría** hecho para solucionar el problema planteado.

Sumado a lo anterior, y contrario a lo afirmado por el Señor Examinador, **la sal de fumarato objeto de la presente invención si produce un efecto sorprendente sobre la biodisponibilidad del principio activo *in vivo*.**

Este hecho es evidente si se observa el estudio de biodisponibilidad contenido en las paginas 55 a 58 de la descripción de la presente solicitud. Dicho estudio muestra claramente que la composición **sólida** que comprende la sal de fumarato de la invención es bioequivalente a la formulación en **solución** que contiene la base libre.

Para la persona versada en la materia sería evidente que esto se constituye en una ventaja con respecto a la base libre, porque no se requiere una composición líquida para obtener una absorción adecuada del medicamento.

Adicionalmente, es pertinente en este punto resaltar que estudios adicionales han comparado la biodisponibilidad de la composición en solución de la base libre con aquella obtenida con una formulación sólida de dicha base (los resultados de este estudio se anexan al presente memorial), encontrando que la biodisponibilidad de la formulación sólida es casi 25 veces menor que aquella exhibida por la formulación líquida.

Esto implica que la composición sólida del fumarato de la presente invención proporciona de manera sorprendente casi 25 veces más biodisponibilidad que la correspondiente formulación sólida de la base libre (se ha comprobado que la formulación sólida de fumarato es bioequivalente a la formulación en solución de la base libre).

Sumado a lo anterior, tal como lo señala la página 4 de la descripción de la solicitud en estudio, el 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo está clasificado como un compuesto BCS clase 2, es decir con baja solubilidad y alta permeabilidad:

	High Solubility	Low Solubility
Extensive Metabolism	CLASS 1 High Solubility Extensive metabolism (Rapid dissolution and ≥ 70% metabolism for Biowaiver)	CLASS 2 Low solubility Extensive metabolism
Poor metabolism	CLASS 3 High solubility Poor metabolism	CLASS 4 Low solubility Poor metabolism

Así mismo, la **sal de fumarato está clasificada en este misma clase 2 BCS.**

En vista de lo anterior, se constituye en un hecho sorprendente que la composición farmacéutica sólida que contiene el fumarato objeto de la invención tenga casi 25 veces mayor biodisponibilidad que la correspondiente a la base libre del compuesto, aún cuando ambas sustancias presentan una baja solubilidad.

En este sentido vale la pena resaltar que, contrario a lo afirmado por el Señor Examinador, la obtención de una sal no necesariamente mejora significativamente la solubilidad de un compuesto, como es comprobado por la presente invención, toda vez que para el caso particular del 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo tanto la base libre como su fumarato poseen baja solubilidad y están clasificados en la misma clase BCS.

Así mismo, me permito señalar que la persona versada en la materia partiendo de las enseñanzas del arte previo de ninguna manera podría predecir estos dos comportamientos, es decir, no podría anticipar que al realizar la derivatización del -[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo para producir su sal de fumarato se aumentaría muy ligeramente la solubilidad, ni que a pesar de este hecho la composición sólida del fumarato sería sorprendentemente más biodisponible *in vivo* que aquella de la base libre.

Si dentro de este contexto se tiene en consideración el señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente⁴:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

Es claro que para la legislación Andina, para que exista afectación del requisito de nivel inventivo de una solicitud de patente es necesario que la invención allí revelada sea derivable de forma clara y directa del arte previo, y que las enseñanzas de este arte previo sin lugar a dudas conduzcan a dicha invención.

Consecuentemente, para el caso que nos compete dado que a partir de las enseñanzas de D1 o D2 en combinación con D3 no "salta a la vista de manera clara y directa" la sal de fumarato del 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo ni la composición farmacéutica que comprende dicha sal, y mucho menos a partir de las enseñanzas de estos documentos se tiene "certeza clara y manifiesta" de que una composición sólida que comprenda este fumarato tendría una biodisponibilidad superior a la obtenida con la composición sólida de la base libre, es

⁴ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

evidente que dichos documentos no pueden afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

6. **CONCLUSIÓN**

Para finalizar me permito resaltar que las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio hacen que este sea totalmente claro al reclamar la sal de fumarato de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo objeto de la solicitud en estudio y la composición farmacéutica que contienen dicha sal.

Por otro lado, el análisis de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 estableció de forma incontrovertible que dichos documentos no revelan de manera específica el fumarato de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, ni una composición que comprenda dicha sal, como lo reclama la presente invención, y por lo tanto se demostró que la solicitud en estudio es Novedosa frente al estado del arte más próximo.

Así mismo, los argumentos expuestos en el presente memorial comprobaron que la persona versada en la materia no podría de ninguna manera obtener la presente invención a partir de las enseñanzas de D1 o D2 en combinación con D3, y mucho menos predecir el efecto sorprendente en la biodisponibilidad del principio activo que brinda la sal de fumarato y su composición reveladas en la invención, y por lo tanto es evidente que la solicitud en estudio conlleva Nivel Inventivo sobre el arte previo.

7. Anexo al presente memorial me permito presentar:

- i) Copia de las páginas **59 y 60** que corresponden al capítulo reivindicatorio modificado según se expuso en el presente escrito, constituido por **12** reivindicaciones;
- ii) Copia de las páginas 27 y 28 del Capítulo IV del documento European Patent Office, *"Guidelines for Examination in the European Patent Office"* Munich, Abril 2010. Parte C, numeral 9.2;
- iii) Copia de la portada y la página 424 del documento Qiu Yihong, editor *"Developing Solid Oral Dosage Forms. Pharmaceutical theory and practice"* Elsevier Inc., 2009; y
- iv) Anexo de los resultados del estudio de biodisponibilidad referenciados en el texto.



JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

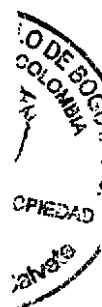
Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

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

Señor Superintendente,

ALICIA LLORED A RICAURTE

T. P. 53.215



NOTARIA 41 DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte
identificada (a) con: 39.690.713 y tarjeta
profesional de abogado No. 53.215 del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 35)

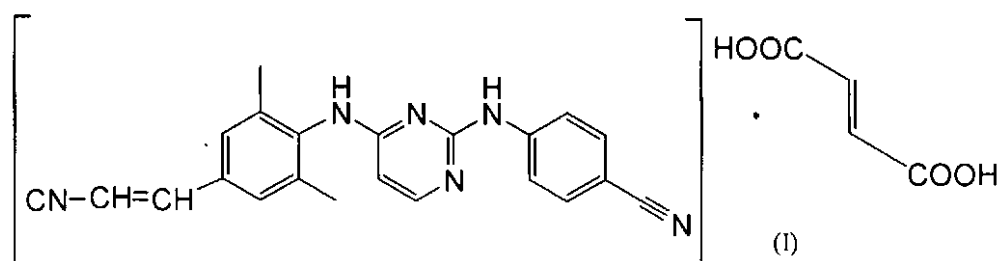
Bogotá D.C. 17 NOV. 2010
Alicia Lloreda Ricaurte
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén N.E.

Verd. Morales Estrada
C.C. No. 39.013
Vol. 1



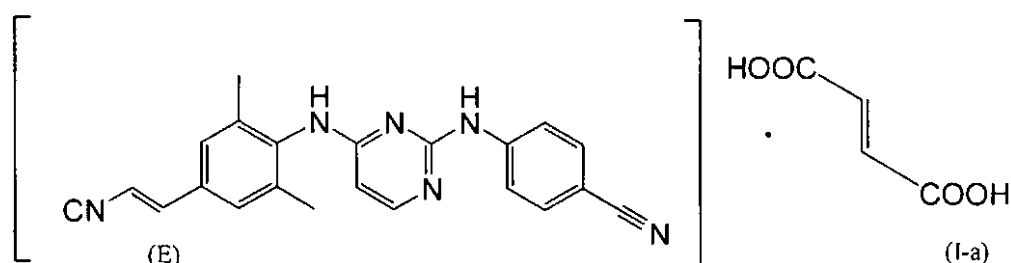
REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I)



5 un N-óxido o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo.

2.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto es:



10 3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado además porque se usa como una medicina.

4.- 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.

15 5.- Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada además porque la composición es adecuada para administración oral.

20 6. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 4 ó 5, caracterizada además porque la composición es una composición sólida.

7.- Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, caracterizada además porque comprende un agente humectante.

5 8.- Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada además porque el agente humectante es éster del ácido graso de polietilen glicol y sorbitán,

9.- Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, caracterizada además porque comprende en peso con base en el peso total de la composición:

- 10 (a) de 5 a 50% de ingrediente activo;
(b) de 0.01 a 5% de agente humectante;
(c) de 40 a 92% de un diluyente;
(d) de 0.1 a 5% de un fluidizante.

15 10.- Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, caracterizada además porque la composición está en forma de un comprimido.

11.- Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada además porque está recubierta con una película.

20 12.- Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, caracterizada además porque tiene la siguiente composición en peso basado en el peso total del núcleo del comprimido:

- (a) de 5 a 50% de ingrediente activo;
(b) de 0.01 a 5% de agente humectante;
(c) de 40 a 92% de un diluyente;
25 (d) de 0 a 10% de un polímero;
(e) de 2 a 10% de un desintegrante;
(f) de 0.1 a 5% de un fluidizante;
(g) de 0.1 a 1.5% de un lubricante.



Guidelines for Examination in the European Patent Office

Published by the European Patent Office

Part C

Guidelines for Substantive Examination

national right of earlier date. Second, for such State, he may file claims which are different from the claims for the other designated States. Third, the applicant can limit his existing set of claims in such a manner that the national right of earlier date is no longer relevant.

Amendment of the application to take account of prior national rights should be neither required nor suggested (see also III, 8.4). However, if the claims have been amended, then amendment of the description and drawings should be required if necessary to avoid confusion.

9. Novelty

9.1 State of the art pursuant to Art. 54(2)

An invention is considered to be new if it does not form part of the state of the art. For a definition of "state of the art", see IV, 6. It should be noted that in considering novelty (as distinct from inventive step, see IV, 11.8), it is not permissible to combine separate items of prior art together. It is also not permissible to combine separate items belonging to different embodiments described in one and the same document, unless such combination has specifically been suggested (T 305/87, OJ 8/1991, 429).

Art. 54(1)

However, if a document (the "primary" document) refers explicitly to another document as providing more detailed information on certain features, the teaching of the latter is to be regarded as incorporated into the document containing the reference, if the document referred to was available to the public on the publication date of the document containing the reference (see T 153/85, OJ 1-2/1988, 1) (For the state of the art pursuant to Art. 54(3), see IV, 7.1, and II, 4.19, penultimate paragraph). The relevant date for novelty purposes, however, is always the date of the primary document (see IV, 9.3).

Furthermore, any matter explicitly disclaimed (with the exception of disclaimers which exclude unworkable embodiments) and prior art acknowledged in a document, insofar as explicitly described therein, are to be regarded as incorporated in the document.

It is further permissible to use a dictionary or similar document of reference in order to interpret a special term used in a document.

9.2 Implicit features or well-known equivalents

A document takes away the novelty of any claimed subject-matter derivable directly and unambiguously from that document including any features implicit to a person skilled in the art in what is expressly mentioned in the document, e.g. a disclosure of the use of rubber in circumstances where clearly its elastic properties are used even if this is not explicitly stated takes away the novelty of the use of an elastic material. The limitation to subject-matter "derivable directly and unambiguously" from the document is important. Thus, when considering novelty, it is not correct to interpret the teaching of a

document as embracing well-known equivalents which are not disclosed in the documents; this is a matter of obviousness.

9.3 Relevant date of a prior document

In determining novelty, a prior document should be read as it would have been read by a person skilled in the art on the relevant date of the document. By "relevant" date is meant the publication date in the case of a previously published document and the date of filing (or priority date, where appropriate) in the case of a document according to Art. 54(3) (see IV, 7.1).

9.4 Enabling disclosure of a prior document

Subject-matter described in a document can only be regarded as having been made available to the public, and therefore as comprised in the state of the art pursuant to Art. 54(1), if the information given therein to the skilled person is sufficient to enable him, at the relevant date of the document (see IV, 9.3), to practise the technical teaching which is the subject of the document, taking into account also the general knowledge at that time in the field to be expected of him (see T 26/85, OJ 1-2/1990, 22, T 206/83, OJ 1/1987, 5 and T 491/99, not published in OJ).

Similarly, it should be noted that a chemical compound, the name or formula of which is mentioned in a prior-art document, is not thereby considered as known, unless the information in the document, together, where appropriate, with knowledge generally available on the relevant date of the document, enables it to be prepared and separated or, for instance in the case of a product of nature, only to be separated.

9.5 Generic disclosure and specific examples

In considering novelty, it should be borne in mind that a generic disclosure does not usually take away the novelty of any specific example falling within the terms of that disclosure, but that a specific disclosure does take away the novelty of a generic claim embracing that disclosure, e.g. a disclosure of copper takes away the novelty of metal as a generic concept, but not the novelty of any metal other than copper, and one of rivets takes away the novelty of fastening means as a generic concept, but not the novelty of any fastening other than rivets.

9.6 Implicit disclosure and parameters

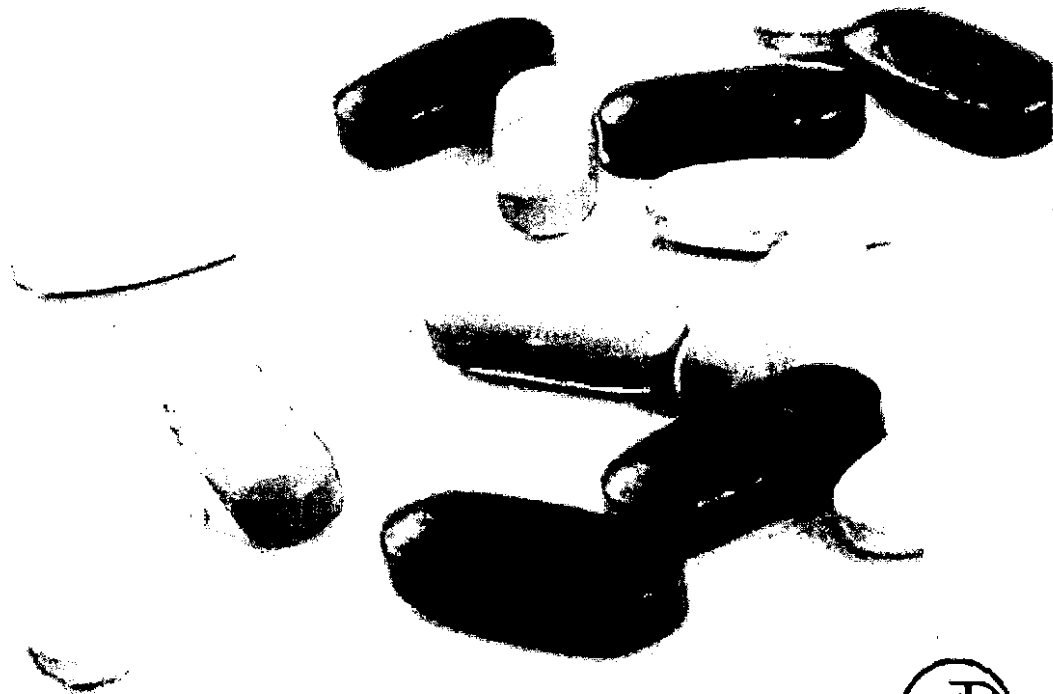
In the case of a prior document, the lack of novelty may be apparent from what is explicitly stated in the document itself. Alternatively, it may be implicit in the sense that, in carrying out the teaching of the prior document, the skilled person would inevitably arrive at a result falling within the terms of the claim. An objection of lack of novelty of this kind should be raised by the examiner only where there can be no reasonable doubt as to the practical effect of the prior teaching (for a second non-medical use, however, see IV, 9.7). Situations of this kind may also occur when the claims define the invention, or a feature thereof, by parameters (see III, 4.11). It may happen that in the

Executive Editors:
**Yihong Qiu,
Yisheng Chen,
Geoff G. Z. Zhang**

Associate Editors:
**Lirong Liu,
William R. Porter**

Developing Solid Oral Dosage Forms

Pharmaceutical Theory and Practice



Academic Press is an imprint of Elsevier
30 Corporate Drive, Suite 400, Burlington, MA 01803, USA
32 Jamestown Road, London NW1 7BY, UK
525 B Street, Suite 1900, San Diego, CA 92101-4495, USA
360 Park Avenue South, New York, NY 10010-1710, USA

First edition 2009

Copyright © 2009 Elsevier Inc. Apart from Chapters 12 and 38 which are in the public domain. All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise without the prior written permission of the publisher

Permissions may be sought directly from Elsevier's Science & Technology Rights Department in Oxford, UK: phone (+44) (0) 1865 843830; fax (+44) (0) 1865 853333; email: permissions@elsevier.com. Alternatively you can submit your request online by visiting the Elsevier web site at <http://elsevier.com/locate/permissions>, and selecting *Obtaining permission to use Elsevier material*

Notice

No responsibility is assumed by the publisher for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions or ideas contained in the material herein.

Disclaimer

Medicine is an ever-changing field. Standard safety precautions must be followed, but as new research and clinical experience broaden our knowledge, changes in treatment and drug therapy may become necessary or appropriate. Readers are advised to check the most current product information provided by the manufacturer of each drug to be administered to verify the recommended dose, the method and duration of administrations, and contraindications. It is the responsibility of the treating physician, relying on experience and knowledge of the patient, to determine dosages and the best treatment for each individual patient. Neither the publisher nor the authors assume any liability for any injury and/or damage to persons or property arising from this publication.

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

A catalog record for this book is available from the Library of Congress

British Library Cataloguing in Publication Data

A catalogue record for this book is available from the British Library

ISBN: 978-0-444-53242-8

For information on all Academic Press publications
visit our website at www.Elsevierdirect.com

Typeset by Charon Tec Ltd., A Macmillan Company
www.macmillansolutions.com

Printed and bound in the United States of America

09 10 11 12 13 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1

Working together to grow
libraries in developing countries

www.elsevier.com | www.bookaid.org | www.sabre.org

ELSEVIER

BOOK AID
International

Sabre Foundation

assuming primary particles do not agglomerate. The following section discusses the advantages and limitations of major formulation technologies for class II compounds.

Salt Formation

Use of a soluble salt is one of the most common approaches to deal with class II compounds, since the solubility and dissolution rate of a salt can be many-fold higher than that of the free acid or free base. As shown in Figure 18.1, a free acid continues to dissolve as pH increases until it reaches the solubility limit of the salt. Salt screening is an indispensable step in pre-formulation characterization. In addition to solubility and dissolution rate, one has to fully evaluate other properties of a salt, such as physical and chemical stability, hygroscopicity, crystallinity, polymorphism, ease of synthesis, and toxicity, before selecting an appropriate salt for product development. Salt selection largely depends on the pK_a of the salt. It is generally accepted that a minimum difference of 3 units between the pK_a value of the salt-forming moiety of the drug and that of the salt counterion is required to form stable salts.⁴⁶ As listed in Table 18.6, a wide variety of counterions have been successfully used in pharmaceuticals, among which sodium and potassium salts are often first considered for weakly acidic drugs, whereas hydrochloride salts are often first considered for weakly basic drugs.

However, salt formulation does not always work. First of all, it is not feasible to form salts of neutral compounds, and it may be difficult to form salts of very weak bases or acids. Even if a stable salt can be formed, conversion from a salt to a poorly soluble free acid or free base can occur both *in vitro* and *in vivo*. For example, a hydrochloride salt of a free base may initially dissolve at the low pH in the stomach. But, as it enters the intestine where pH increases, the drug concentration becomes supersaturated with respect to its equilibrium total solubility of ionized and unionized species at that pH; the free base may precipitate, resulting in less complete absorption. In such cases, precipitation inhibitors may be used to prevent conversion from a salt to its free base, thereby significantly improving the bioavailability of rapidly dissolving salts.

Particle Size Reduction

Particle size reduction is an effective tool to enhance the dissolution rate of poorly soluble drugs. It is well accepted that particle size reduction can enhance

TABLE 18.6 Selected counterions suitable for salt formation⁴⁷

	Anions	Cations
Preferred	Citrate*	Calcium*
Universally accepted by regulatory agencies with no significant limit on quantities	Hydrochloride*	Potassium*
	Phosphate*	Sodium*
Generally accepted	Acetate*	Choline
Generally accepted but with some limitation on quantities and/or route of administration	Besylate	Ethylenediamine
	Glucuronate	Tromethamine
	Lactate	
	Malate	
	Mesylate*	
	Nitrate*	
	Succinate	
	Sulfate*	
	Tartrate*	
	Tannate	
	Tosylate	
Suitable for use	Adipate	Arginine
More limited approval with some limitation on quantities which are acceptable in safety studies or human use and/or route of administration	Benzoate	Glycine
	Cholate	Lysine
	Edisylate	Magnesium
	Hydrobromide	Meglumine
	Fumarate	
	Maleate*	
	Napsylate	
	Pamoate	
	Stearate	

*Commonly used

in vivo absorption and bioavailability of poorly soluble drugs. As shown in Table 18.7,⁴⁸ size reduction can significantly enhance dissolution, but has little impact on solubility unless the particle size is reduced to less than 100 nm.

Most often, pharmaceutical compounds are milled to improve content uniformity, ease of processing, and/or dissolution rate. For dry powder milling, the most commonly used mills in pharmaceutical manufacturing are cutter, hammer, roller, and fluid energy mills, which can reduce the particle size of a drug substance to 1–100 μm .⁴⁹ Smaller particle sizes in the range of 200 nm to 1 μm may be achieved using a wet ball mill, with its milling chamber filled with grinding media and drug suspension. There are several

**JANSSEN****PHARMACEUTICA**
NV**ADDENDUM****In vivo bioavailability study of a solution and a solid dosage form of the free base of the present compound**

A study in male beagle dogs was performed.

The bioavailability of the free base after oral administration (as solid dosage form or as solution) was compared with the bioavailability of the free base after intravenous administration.

The formulation used for intravenous administration was a 75 % PEG 400/25 % sterile water solution of (E) 4-[[4-[[4-(2-cyanoethenyl)-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrile free base administered at a dose of 1.25 mg/kg.

The formulations used for oral administration were:

- a PEG 400 solution of (E) 4-[[4-[[4-(2-cyanoethenyl)-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrile free base (group I);
- a capsule (size 0; red cap-red body) containing 7.67 % (w/w) of 4-[[4-[[4-(2-cyanoethenyl)-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrile (E) free base, 0.18 % (w/w) sodium lauryl sulfate, 0.18 % (w/w) silicon dioxide, 91.97 % (w/w) granulated lactose monohydrate (group II); (the % w/w is based on the capsule content)

The different formulations were orally administered at a dose level of 5 mg base equivalent/kg. The formulations were prepared based on previously determined body weights of the animals. The exact administered dose was calculated using the body weights just before dosing and amounted on average to 5 mg base equivalent/kg per formulation.

Blood samples (4 ml on EDTA) were taken from a jugular vein from the dogs at 0 (= predose), 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 32, 48 and 72 h after dose administration. After sampling, the blood samples were immediately placed on melting ice and protected from light. Blood samples were centrifuged at approximately 1900 x g for 10 minutes at 5 °C to allow plasma separation. Plasma samples were separated, transferred into a second tube within 2 h after blood sampling and stored at ≤ -18°C until analysis. At all times, samples were protected from light and placed on melting ice or at ≤ -18°C.



JANSSEN

PHARMACEUTICA
NV

Expediente 07-023.426

Plasma levels of 4-[[4-[[4-(2-cyanoethenyl)-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrile (E) were determined using a qualified research LC-MS/MS method. LC-MS/MS analysis was carried out on an API-3000 MS/MS (Applied Biosystems), which was coupled to an HPLC-pump (Agilent) and autosampler (Interscience).

Mean ($n = 2$) plasma concentrations per formulation and per sampling time were calculated. Peak plasma concentrations (C_{max}), corresponding peak times (T_{max}) and AUC_{0-t} (where t is the time point corresponding to the last measurable concentration above the quantification limit) were determined. The area under the curve extrapolated to infinity (AUC_{0-inf}) was calculated as the sum of AUC_{0-t} and C_t/β , where β is the elimination rate constant, determined by log-linear regression of the terminal plasma concentration-time data. Mean ($n = 2$) PK parameters were calculated for all formulations. An estimate of the absolute bioavailability (F_{abs}) of 4-[[4-[[4-(2-cyanoethenyl)-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrile (E) was obtained by dividing dose-normalised mean AUC_{0-inf} value after oral administration by dose-normalised mean AUC_{0-inf} value after intravenous administration and this for all oral formulations.

The results gathered in the above described study are summarized in the below Table.

**JANSSEN**

Expediente 07-023.426

PHARMACEUTICA
NV

Table:

Formulation	IV	Oral group I	Oral group II
Dose	1.25 mg/kg	5 mg/kg	5 mg/kg
Time (hour)	Mean conc. (ng/ml) (n=2)	Mean Conc. (ng/ml) (n=2)	Mean Conc. (ng/ml) (n=2)
0			
0.13	644		
0.25	696		
0.5	582	102	<1.00
1	482	206	5.19
2	426	277	18.9
4	315	288	21.2
6	241	265	16.2
8	129	257	13.4
24	114	131	6.68
32	70.3	92.7	5.75
48	55.5	63.3	2.87
72	29.5	44.7	<1.00
C _{max} ng/ml		341	21
T _{max} h		4	4
AUC ₀₋₇₂ h ng.h/ml	7330	8359	308 (n=1)
AUC _{0-INF} ng.h/ml	8661	10854	464
F _{abs}		31 %	1.34 %

From the above results it is clear that the F_{abs} of the solid dosage form of the free base is very low compared to the solution of the free base.