

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y C

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-023428- -00007-0000

Fecha: 2010-11-23 17:08:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evo: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 30

Re: P1.-JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "CLORHIDRATO DE 4-[[4-[[4-2-CIANOETENIL)-2,6-DIMETILFENIL]AMINO]-2-PIRIMIDINIL]AMINO]BENZONITRILO".-Clase A61K 31/505.-Expediente número 07-023.428.-

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. **2903** 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 objeta la claridad del capítulo reivindicatorio actualmente presentado resaltando que las reivindicaciones 33 a 36 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 examinador señala que la reivindicación 33 incluye términos muy amplios.

De forma similar, el Señor Examinador considera que no es clara la materia contenida en las reivindicaciones 39 y 40, dado que se refieren a una partícula caracterizada por su tamaño.

Tomando en consideración estos señalamientos me permito manifestar que es deseo del solicitante **eliminar** las reivindicaciones **33 a 36, 39 y 40** del capítulo reivindicatorio, superando así completamente las mencionadas objeciones.

Por otro lado, con el fin de definir de manera más precisa la composición reclamada por la solicitud en estudio, se ha incluido dentro de la reivindicación 1 la aclaración con respecto a que la composición objeto de la invención es una composición **sólida**, tal como lo señalaba la reivindicación 14 actualmente presentada. Como consecuencia de lo anterior, la mencionada reivindicación **14** ha sido **eliminada** del capítulo reivindicatorio.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por **33** reivindicaciones que corresponden a las reivindicaciones 1 a 13, 15 a 31, 37 y 38 actualmente presentadas, donde las dependencias han sido ajustadas a la nueva numeración.

Ahora bien, el Señor Examinador afirma que las reivindicaciones 31 y 32 (nuevas reivindicaciones 30 y 31) no caracterizarían de manera correcta la composición toda vez que se refieren a componentes que no están presentes en dicha composición.

Sobre este particular me permito señalar que dado que estas reivindicaciones son dependientes de las reivindicaciones anteriores, es claro que incorporan todas las características referidas anteriormente para la composición objeto de la invención.

Sumado a lo anterior, me permito resaltar que la persona versada en la materia estaría familiarizada con el hecho que dentro del campo de la técnica, en este tipo de composiciones es frecuente emplear una mezcla de inhibidores de transcriptasa reversa o agentes antivirales, siendo por ejemplo ampliamente usados la emtricitabina¹ y el fumarato de disoproxil tenofovir². Sin embargo, para la presente invención es de gran importancia que la composición no incluya estos dos compuestos ni ningún otro inhibidor de transcriptasa inversa nucleósido o nucleótido, sino que únicamente contenga como agente inhibidor el compuesto de fórmula (I).

Por lo tanto, la referencia a la ausencia de este tipo de compuestos dentro de la formulación es fundamental para una descripción completa de la invención.

Como consecuencia de lo anteriormente expuesto, el capítulo reivindicatorio es totalmente claro al definir la composición farmacéutica sólida 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.

Por otro lado, 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)**.

¹ <http://en.wikipedia.org/wiki/Emtricitabine>

² <http://en.wikipedia.org/wiki/Tenofovir>

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

Sobre este particular me permito señalar que los documentos citados no revelan de manera específica una composición farmacéutica sólida que comprenda un compuesto de la fórmula particular (I) como la que es reclamada por la presente solicitud, 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 clorhidrato del compuesto de fórmula (I) y mucho menos una composición farmacéutica sólida que comprenda dicho compuesto, como la que es objeto de la presente invención.

Más aún, **el documento D1 no ejemplifica ninguna composición farmacéutica del compuesto allí obtenido, sino que su objetivo principal es describir el método de síntesis para dicho compuesto.**

Consecuentemente, el documento D1 no revela todas y cada una de las características técnicas que distinguen la presente invención, toda vez que no se refiere de manera específica a composiciones farmacéuticas sólidas que comprendan un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto que sea el clorhidrato de 4-[[4-[[4-2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo y mucho menos, a una composición en la cual dicho clorhidrato sea en particular una de las formas polimórficas A, B, C o D.

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 Patentes³:

³ European Patent Office, "Guidelines for Examination in the European Patent Office" Munich, Abril 2010. Parte C, Capítulo IV-27 y -28, numeral 9.2.

*"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."*⁴

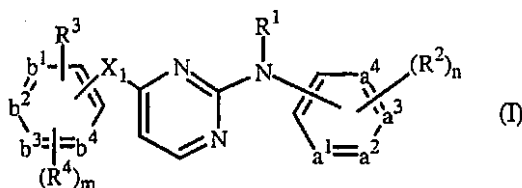
En vista de lo anterior, aún cuando el documento D1 revele de manera particular la base libre del 4-[[4-[[4-2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo y su método de síntesis, dado que este no se refiere de forma directa a una **composición farmacéutica sólida** que comprenda un portador farmacéuticamente aceptable y el clorhidrato de 4-[[4-[[4-2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, y mucho menos una composición donde dicho clorhidrato corresponda a la forma polimórfica A, B, C o D, 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 Tribunal de Justicia de La Comunidad Andina, PROCESO 085-IP-2009.

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 clorhidrato de este compuesto y mucho menos una composición farmacéutica sólida que comprenda un portador farmacéuticamente aceptable y dicho clorhidrato, menos aún una composición en la cual este clorhidrato corresponda a la forma polimórfica A, B, C o D.

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, brindando una lista de 25 posibles ácidos con los cuales podrían formarse dichas sales, pero de ninguna manera ejemplificando en particular una sal del 4-[[4-[[4-2-cianoetenil]-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo y mucho menos la sal de clorhidrato.

Así mismo, **si bien el documento D2 señala la existencia de composiciones farmacéuticas de los compuestos allí revelados, e indica la posibilidad de formularlas como formas de dosificación farmacéutica sólidas como cápsulas, píldoras y paquetes de polvo (página 50, D2), de ninguna manera D2 revela una composición farmacéutica sólida que posea todas y cada una de las características de aquella que es objeto de la presente solicitud.**

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 composición farmacéutica sólida de la presente invención, ni permitirían que esta persona llegara a predecir el efecto sorprendente que tiene esta composición 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.

En el mencionado Concepto Técnico No. **2903** el Señor Examinador asegura 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, por ejemplo obteniendo sales.

Como consecuencia, el Señor Examinador concluye que sería evidente obtener la sal de clorhidrato del 4-[[4-[[4-2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, y formularla en una composición sólida 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 si brinde 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 contraión particular⁵:

"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.

5.2. La obtención de un polimorfo particular requiere de habilidad inventiva.

Por otro lado, el Señor Examinador considera que a pesar de que la sal incluida dentro de la composición farmacéutica sólida de la invención está como un polimorfo particular, la obtención de polimorfos de un compuesto es una actividad rutinaria y la persona versada en la materia buscaría sin lugar a dudas producir más de una forma cristalina de un compuesto determinado.

A este respecto me permito resaltar para la persona versada en la materia sería un hecho reconocido que aún cuando existe la posibilidad de que un compuesto cristalino se disponga en más de un tipo de distribución, la manera de obtener dichos posibles polimorfos no es de ninguna manera evidente.

⁵ Qiu Yihong, editor "Developing Solid Oral Dosage Forms. Pharmaceutical theory and practice" Elsevier Inc., 2009, página 424.

Es decir, para dicha persona versada en la materia sería claro que las condiciones particulares para "forzar" al sistema a obtener una distribución cristalina única y no otra no están de ninguna manera sugeridas en el arte previo, y además, no es posible tener certeza de si verdaderamente existe más de una distribución cristalina termodinámicamente estable para un compuesto.

Tan es así que estudiosos en el tema de la cristalografía como el Profesor Joel Bernstein, catedrático de un gran número de universidades, autor de más de 100 artículos sobre cristalografía y al menos 3 capítulos de libros, señalan que:

*"Algunos materiales muy comunes, como la sacarosa y el naftaleno, los cuales ciertamente han sido cristalizados innumerables veces, no han sido reportados como polimórficos. La **posibilidad** de polimorfismo puede existir para cualquier compuesto particular, **pero las condiciones requeridas para preparar los polimorfos hasta ahora desconocidos de ninguna manera son obvias**. Hasta ahora no existen métodos sistemáticos exhaustivos para determinar de manera factible estas condiciones. Además, somos casi totalmente ignorantes con respecto a las propiedades a ser esperadas por cualquier polimorfo nuevo que pueda ser obtenido.*

*Con el crecimiento de la conciencia entre los químicos del fenómeno de polimorfismo su existencia real en un sistema particular puede no ser una gran sorpresa como una o dos generaciones atrás. La existencia predicha de cualquier estructura polimórfica particular de un solo compuesto, los métodos y condiciones requeridos para obtenerlo, y las propiedades que estos exhiban **son todavía problemas que retarán a los investigadores por muchos años**².*

²Aunque tal vez anecdótico, lo siguiente parece ser una buena medida del estado de nuestro conocimiento con respecto a la "difusión" del polimorfismo. Al asignar un proyecto de investigación a un estudiante graduado, un investigador consejero asume un cierto riesgo de que el proyecto no sea exitoso. Uno puede imaginar como un proyecto perfectamente razonable preparar y caracterizar las formas polimórficas de un solo compuesto de interés, el cual, por supuesto, es la manifestación práctica de todas las cuatro citaciones en el comienzo de esta sección. Resultados inesperados pueden constituir la base de una tesis doctoral, pero la ausencia de resultados, que es la inhabilidad de obtener algún polimorfo, constituiría un fracaso total de un proyecto. Este autor no ha encontrado un investigador consejero quien estaría preparado para tomar la responsabilidad de asignar tal proyecto de investigación a un estudiante de doctorado. De este modo, a pesar de la hipérbole de la aseveración de McCrone y la notoriedad que esta ha recibido y la creciente importancia del polimorfismo en el mercado, no hay suficiente confianza en su veracidad para arriesgar la carrera de un estudiante en un único compuesto particular".⁶ (Resaltado fuera de texto).

⁶ Bernstein, Joel "Polymorphism in Molecular Crystals" Department of Chemistry of Ben-Gurion University of the Negev, Clarendon Press, Oxford, 2002, páginas 9 y 10.

Por lo tanto, en vista de lo anterior, la persona versada en la materia claramente reconocería que no es posible predecir la existencia de más de una forma cristalina de un compuesto determinado, y mucho menos, saber a ciencia cierta si dicha nueva forma cristalina será termodinámicamente estable. Así mismo, dicha persona versada en la materia estaría conciente de que la manera en la cual sería posible obtener únicamente dicha forma cristalina no es de ninguna manera evidente a partir del estado de la técnica, por lo que claramente la obtención de polimorfos requiere actividad inventiva.

5.3. Los documentos citados no sugieren de forma particular la sal de clorhidrato del 4-[[4-[[4-2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, o sus polimorfos cristalinos, ni indican una posible ventaja de producir específicamente esta sal, ni de emplearla en una composición farmacéutica sólida como la de la presente invención.

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 clorhidrato 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 sólida como la que es reclamada 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 clorhidrato del 4-[[4-[[4-2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, y mucho menos señalan una posible utilidad de emplear como IFA (API) dicha sal en particular.

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 clorhidrato, máxime cuando ninguno de dichos documentos revela esta sal en particular? O lo que es lo mismo, ¿por qué no emplear un acetato, o un oxalato sin son también referenciados en la página 8 de D2?**

Dentro de este contexto me permito señalar que la persona versada en la materia antes de tomarse el trabajo de modificar el arte previo debe tener una expectativa razonable de éxito que lo motive a tomar un camino en particular. De esta manera, el análisis de nivel inventivo responde 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 clorhidrato incluida dentro de la composición 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 65 a 72 de la descripción de la presente solicitud. Dicho estudio muestra claramente que la biodisponibilidad *in vivo* del clorhidrato en una forma de dosificación **sólida** es comparable con la que se obtiene de la base libre **en solución**. Sin embargo, los resultados obtenidos también comprueban que la biodisponibilidad de la composición **sólida** del clorhidrato es **más de 20 veces mayor** que la biodisponibilidad de una composición **sólida** de la base libre (ver estudio A de las páginas 65 a 69 de la descripción de la presente solicitud).

Adicionalmente, si se tiene en consideración que **tanto la base libre como la sal de clorhidrato son clasificadas como clase 2 en la Clasificación Biofarmacéutica (BCS):**

	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

Se constituye en un hecho sorprendente que la composición farmacéutica sólida objeto de la invención tenga 20 veces mayor biodisponibilidad que la correspondiente a la base libre del compuesto.

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 clorhidrato poseen baja solubilidad y están clasificados en la misma clase BCS.

Como consecuencia de lo anterior, dado que ninguno de los documentos D1, D2 o D3 indica o sugiere la conveniencia de producir la sal de clorhidrato del 4-[[4-[[4-2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, y mucho menos señala las posibles ventajas de tener esta sal en una composición farmacéutica sólida, la persona versada en la materia, a partir las enseñanzas de dichos documentos, no podría

de ninguna manera predecir que específicamente esta sal tendría una mejor biodisponibilidad *in vivo* que 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 patente⁷:

"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" una composición farmacéutica sólida que comprenda como ingrediente farmacéutico activo específicamente la sal de clorhidrato del 4-[[4-[[4-2-cianoetenil]-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, y mucho menos a partir de las enseñanzas de estos documentos se tiene "certeza clara y manifiesta" de que dicha composición tendría una biodisponibilidad superior a la obtenida con la composición sólida de la base libre, es evidente que dichos documentos no pueden afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

⁷ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

6. **CONCLUSIÓN**

Para finalizar me permito resaltar que las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio hacen que este sea totalmente claro al reclamar la composición farmacéutica sólida objeto de la solicitud en estudio.

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 una composición farmacéutica sólida que comprenda un portador farmacéuticamente aceptable y el clorhidrato de 4-[[4-[[4-2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, como la de la presente invención, por lo que 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 composición de 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 **73 a 80** que corresponden al capítulo reivindicatorio modificado según se expuso en el presente escrito, constituido por **33** reivindicaciones;

ii) Copia de las páginas: <http://en.wikipedia.org/wiki/Emtricitabine> y <http://en.wikipedia.org/wiki/Tenofovir>;

iii) 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;

iv) 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

v) Copia de la portada y las páginas 9 y 10 del documento Bernstein, Joel "*Polymorphism in Molecular Crystals*" Department of Chemistry of Ben-Gurion Universtiy of the Negev, Clarendon Press, Oxford, 2002.



JOSE LLORED 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 RICAURTE

T. P. 53.215



NOTARIA 41 DEL CÍRCULO 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 (o) 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. 36)

Bogotá D.C. 17 NOV 2010

ALICIA LLORED RICAURTE ECIENTE

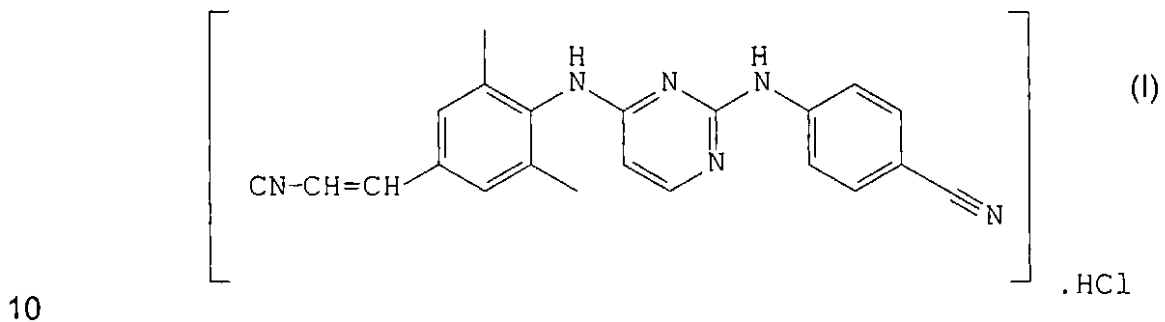
REGISTRO No. 39.690.713 de Usaquén

Josely Nativy
Morales Patricia
C.C. 39.690.713
VdBa.



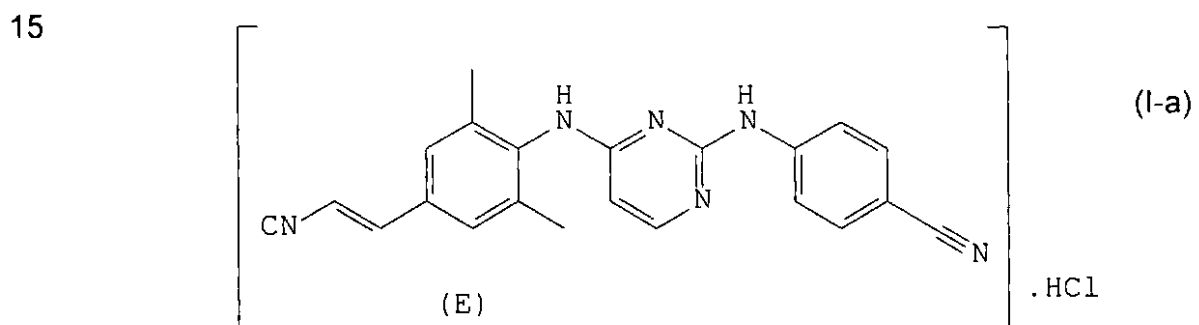
REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición farmacéutica sólida, caracterizada porque comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I)



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

- 2.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-a)



- 20 3.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque el compuesto de fórmula (I-a) es la forma polimórfica A caracterizada por picos de difracción en polvo de rayos X en posiciones 2-theta $9.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $13.50^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ y $15.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.

- 25 4.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada además porque la forma polimórfica A se caracteriza adicionalmente por picos de difracción en polvo de rayos X en posiciones 2 theta $9.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $11.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $22.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $25.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $25.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ y $26.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.

5.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque el compuesto de fórmula (I-a) es la forma polimórfica B (estado seco) caracterizada por picos de difracción en polvo de rayos X en posiciones 2-theta $4.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ y $12.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.

5 6.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada además porque la forma polimórfica B se caracteriza adicionalmente por picos de difracción en polvo de rayos X en posiciones 2-theta $10.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $22.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, y $26.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.

10 7.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque el compuesto de fórmula (I-a) es la forma polimórfica C caracterizada por picos de difracción en polvo de rayos X en posiciones 2-theta $11.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ y $22.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.

15 8.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada además porque la forma polimórfica C se caracteriza adicionalmente por picos de difracción en polvo de rayos X en posiciones 2-theta $12.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $24.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, y $26.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.

20 9.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque el compuesto de fórmula (I-a) es la forma polimórfica D caracterizada por picos de difracción en polvo de rayos X en posiciones 2-theta $6.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $11.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ y $17.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.

25 10.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque la forma polimórfica D se caracteriza adicionalmente por picos de difracción en polvo de rayos X en posiciones 2-theta $15.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, y $29.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.

11.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizada además porque el compuesto de fórmula (I-a) es la forma polimórfica A caracterizada por un espectro de FTIR con bandas de absorción en aproximadamente 2217, 1652, 5 1497, 1435, 1338, 1199 y 550 cm^{-1} .

12.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada además porque la forma polimórfica A se caracteriza adicionalmente por un espectro de FTIR con bandas de absorción en aproximadamente 1631, 1596, 1537, 1504, 1249, 1214, 1179, 1152 y 1070 10 cm^{-1} .

13.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada además porque la composición es adecuada para administración oral.

14.- La composición farmacéutica de conformidad con 15 cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada además porque comprende además un agente humectante.

15.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada además porque el agente humectante es éster de ácido graso de polietilenglicol y sorbitán.

20 16.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada además porque la composición está en forma de un comprimido.

17.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada además porque está recubierta con una 25 película.

18.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada además porque tiene la siguiente composición:

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

19.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada además porque
10 comprende una cantidad de ingrediente activo equivalente a 25 mg de la base libre (base equivalente) correspondiente.

20.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, 11 ó 12, caracterizada además porque la composición farmacéutica es un comprimido que comprende un núcleo del
15 comprimido que tiene la siguiente composición:

Compuesto de fórmula (I-a)	27.5 mg (es decir, 25 mg de base equivalente)
Monohidrato de lactosa	242.0 mg
Hipromelosa 2910 15 mPa.s.	5.6 mg
20 Polysorbate 20	1.4 mg
Celulosa microcristalina	52.5 mg
Croscarmelosa de sodio	17.5 mg
Dióxido de silicio coloidal	1.05 mg
Estearato de magnesio	2.45 mg

25 21.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, 11 ó 12, caracterizada además porque la composición farmacéutica es un comprimido que comprende un núcleo del comprimido que tiene la siguiente composición:

	Compuesto de fórmula (I-a)	27.5 mg (es decir, 25 mg de base equivalente)
	Monohidrato de lactosa	55.145 mg
	Polivinilpirrolidona	3.25 mg
5	Polysorbate 20	0.35 mg
	Celulosa microcristalina silicificada	16.605 mg
	Croscarmelosa de sodio	6.05 mg
	Estearato de magnesio	1.10 mg

22.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada además porque comprende una cantidad de ingrediente activo equivalente a 50 mg de la base libre (base equivalente) correspondiente.

23.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, 11 ó 12, caracterizada además porque la composición farmacéutica es un comprimido que comprende un núcleo del comprimido que tiene la siguiente composición:

	Compuesto de fórmula (I-a)	55 mg (es decir, 50 mg de base equivalente)
	Monohidrato de lactosa	214.5 mg
20	Hipromelosa 2910 15 mPa.s.	5.6 mg
	Polysorbate 20	1.4 mg
	Celulosa microcristalina	52.5 mg
	Croscarmelosa de sodio	17.5 mg
	Dióxido de silicio coloidal	1.05 mg
25	Estearato de magnesio	2.45 mg

24.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada además porque

comprende una cantidad de ingrediente activo equivalente a 75 mg de la base libre (base equivalente) correspondiente.

25.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, 11 ó 12, caracterizada además porque la composición farmacéutica es un comprimido que comprende un núcleo del comprimido que tiene la siguiente composición:

	Compuesto de fórmula (I-a)	82.5 mg (es decir, 75 mg de base equivalente)
	Monohidrato de lactosa	165.435 mg
10	Polivinilpirrolidona	9.75 mg
	Polysorbate 20	1.05 mg
	Celulosa microcristalina silicificada	49.815 mg
	Croscarmelosa de sodio	18.15 mg
	Estearato de magnesio	3.30 mg

15 26.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada además porque comprende una cantidad de ingrediente activo equivalente a 100 mg de la base libre (base equivalente) correspondiente.

20 27.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, 11 ó 12, caracterizada además porque la composición farmacéutica es un comprimido que comprende un núcleo del comprimido que tiene la siguiente composición:

	Compuesto de fórmula (I-a)	110 mg (es decir, 100 mg de base equivalente)
25	Monohidrato de lactosa	159.5 mg
	Hipromelosa 2910 15 mPa.s.	5.6 mg
	Polysorbate 20	1.4 mg
	Celulosa microcristalina	52.5 mg

Croscarmelosa de sodio	17.5 mg
Dióxido de silicio coloidal	1.05 mg
Estearato de magnesio	2.45 mg

28.- La composición farmacéutica de conformidad con
5 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada además porque
comprende una cantidad de ingrediente activo equivalente a 150 mg de la base
libre (base equivalente) correspondiente.

29.- La composición farmacéutica de conformidad con
cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, 11 ó 12, caracterizada además porque
10 la composición farmacéutica es un comprimido que comprende un núcleo del
comprimido que tiene la siguiente composición:

Compuesto de fórmula (I-a)	165 mg (es decir, 150 mg de base equivalente)
Monohidrato de lactosa	330.87 mg
15 Polivinilpirrolidona	19.5 mg
Polysorbate 20	2.1 mg
Celulosa microcristalina silicificada	99.63 mg
Croscarmelosa de sodio	36.30 mg
Estearato de magnesio	6.60 mg

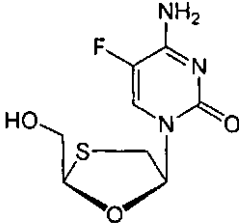
20 30.- La composición farmacéutica de conformidad con
cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada además porque
la composición no contiene emtricitabina y disoproxil fumarato de tenofovir.

31.- La composición farmacéutica de conformidad con
cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, caracterizada además porque la
25 composición no contiene uno o más inhibidores de transcriptasa inversa
nucleósidos y/o inhibidores de transcriptasa inversa nucleótidos adicionales.

32.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 31, caracterizada además porque el compuesto de la fórmula (I-a) tiene un tamaño de partícula menor de 50 μm .

5 33.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada además porque el compuesto de la fórmula (I-a) tiene un tamaño de partícula menor de 25 μm .

Emtricitabine

Emtricitabine	
	
Systematic (IUPAC) name	
4-amino-5-fluoro-1-[(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-1,2-dihydropyrimidin-2-one	
Identifiers	
CAS number	143491-57-0 ^[1]
ATC code	J05 AF09 ^[2]
PubChem	CID 60877 ^[3]
DrugBank	APRD00226 ^[4]
ChemSpider	54859 ^[5]
UNII	G70B4ETF4S ^[6]
Chemical data	
Formula	C ₈ H ₁₀ FN ₃ O ₃ S
Mol. mass	247.248 g/mol
SMILES	eMolecules ^[7] & PubChem ^[8]
Pharmacokinetic data	
Bioavailability	93%
Protein binding	Very low (less than 4%)
Metabolism	Hepatic oxidation and glucuronidation CYP system not involved
Half-life	10 hours
Excretion	Renal (86%) and fecal (14%)
Therapeutic considerations	
Pregnancy cat.	B1(AU) B(US)
Legal status	POM (UK) ☐ -only (US)
Routes	Oral
✓ (what is this?) (verify) ^[9]	

Emtricitabine (FTC), with trade name **Emtriva** (formerly **Coviracil**), is a nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) for the treatment of HIV infection in adults and children.

Emtricitabine is also marketed in a fixed-dose combination with tenofovir (Viread) under the brand name **Truvada**. A fixed-dose triple combination of emtricitabine, tenofovir and efavirenz (Sustiva, marketed by Bristol-Myers Squibb) was approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) on July 12, 2006 under the brand name **Atripla**.

History

Emtricitabine was discovered by Dr. Dennis C. Liotta, Dr. Raymond Schinazi and Dr. Woo-Baeg Choi of Emory University and licensed to Triangle Pharmaceuticals by Emory in 1996.^[10] Triangle Pharmaceuticals was acquired in 2003 by Gilead Sciences, who completed development and now market the product with the brand name *Emtriva*.

It was approved by the FDA July 2, 2003. It is very similar to 3TC and cross-resistance between the two is near-universal.

Mode of action

Emtricitabine is an analogue of cytidine. The drug works by inhibiting reverse transcriptase, the enzyme that copies HIV RNA into new viral DNA. By interfering with this process, which is central to the replication of HIV, emtricitabine can help to lower the amount of HIV, or "viral load", in a patient's body and can indirectly increase the number of immune system cells (called T cells or CD4+ T-cells). Both of these changes are associated with healthier immune systems and decreased likelihood of serious illness.

Indications

HIV infection

Emtricitabine is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV infection in adults. Emtricitabine is commercially available and is approved by the FDA for treatment of HIV infection.

HBV infection

Emtricitabine exhibits clinical activity against the hepatitis B virus (HBV). Among individuals with chronic HBV infection, emtricitabine treatment results in significant histologic, virologic, and biochemical improvement. The safety profile of emtricitabine during treatment is similar to that of a placebo. Emtricitabine, however, cures neither HIV nor HBV infection. In a study involving individuals with HBV infection, symptoms of infection returned in 23% of emtricitabine-treated individuals who were taken off therapy.^[11] In studies involving individuals with *chronic* HIV infection, viral replication also resumes when study subjects are taken off therapy.^[12]

Emtricitabine is *not* approved by the FDA for treatment of HBV infection. As with drugs used to treat HIV infection, drugs used to treat HBV infection may have to be used in combination to prevent the evolution of drug resistant strains. Lamivudine is also active against HBV virus and commercially available. Like emtricitabine, lamivudine, when used on its own, does not completely suppress viral replication. This allows drug resistant strains to emerge.^[13] The effectiveness of emtricitabine in combination with other anti-HBV drugs has not been established. Clinical trials are still ongoing.

Side effects

In clinical practice, toxicity with emtricitabine is unusual. The most common treatment-related adverse events are diarrhea, headache, nausea, and rash. These symptoms are generally mild to moderate in severity, but they caused 1% of clinical trial patients to give up treatment. Skin discoloration, which is typically reported as hyperpigmentation and usually affects either the palms of the hands or the soles of the feet, is reported in less than 2% of individuals and is almost exclusive to patients of African origin.

Among the more severe side effects patients may experience are a hepatotoxicity or a lactic acidosis.

References

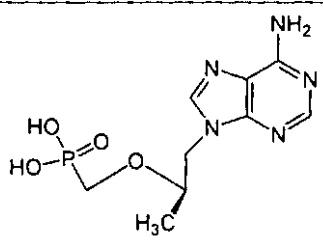
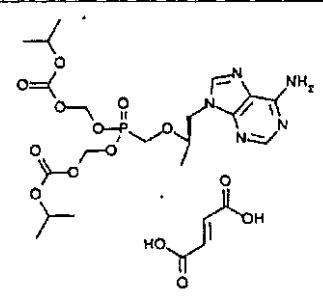
- [1] http://www.nlm.nih.gov/cgi/mesh/2009/MB_cgi?term=143491-57-0&rn=1
- [2] http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J05AF09
- [3] <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=60877>
- [4] http://www.drugbank.ca/cgi-bin/show_drug.cgi?CARD=APRD00226
- [5] <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.54859>
- [6] <http://fdasis.nlm.nih.gov/srs/srsdirect.jsp?regno=G70B4ETF4S>
- [7] <http://www.emolecules.com/cgi-bin/search?l=ex&q=FC%3D1%5CC%28%3DN%2FC%28%3DO%29N%28C%3D1%29%5BC%40H%5D2O%5BC%40H%5D%28SC2%29CO%29%5CN>
- [8] <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/search/?smarts=FC%3D1%5CC%28%3DN%2FC%28%3DO%29N%28C%3D1%29%5BC%40H%5D2O%5BC%40H%5D%28SC2%29CO%29%5CN>
- [9] <http://en.wikipedia.org/w/index.php?&diff=cur&oldid=389307656>
- [10] The Law of Unintended Consequences - September 19, 2005 (http://money.cnn.com/magazines/fortune/fortune_archive/2005/09/19/8272884/index.htm)
- [11] Lim SG, Ng TM, Kung N, *et al.* (January 2006). "A double-blind placebo-controlled study of emtricitabine in chronic hepatitis B" (<http://archinte.ama-assn.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=16401810>). *Arch. Intern. Med.* **166** (1): 49–56. doi:10.1001/archinte.166.1.49. PMID 16401810. .
- [12] Oxenius A, Price DA, Günthard HF, *et al.* (October 2002). "Stimulation of HIV-specific cellular immunity by structured treatment interruption fails to enhance viral control in chronic HIV infection" (<http://www.pnas.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=12370434>). *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **99** (21): 13747–52. doi:10.1073/pnas.202372199. PMID 12370434. PMC 129766. .
- [13] Liu KZ, Hou W, Zumbika E, Ni Q (December 2005). "Clinical features of chronic hepatitis B patients with YMDD mutation after lamivudine therapy" (<http://www.zju.edu.cn/jzus/article.php?doi=10.1631/jzus.2005.B1182>). *J Zhejiang Univ Sci B* **6** (12): 1182–7. doi:10.1631/jzus.2005.B1182. PMID 16358376. PMC 1390641. .

External links

- Emtriva web site (<http://www.emtriva.com/>)
- Emtriva Fact Sheet (<http://www.duchs.com/information/Emtriva>)

Tenofovir

Tenofovir
and tenofovir disoproxil fumarate

	
	
Systematic (IUPAC) name	
(((2 <i>R</i>)-1-(6-amino-9 <i>H</i> -purin-9-yl)propan-2-yl]oxy)methyl)phosphonic acid	
Identifiers	
CAS number	147127-20-6 ^[1]
ATC code	J05 AF07 ^[2]
PubChem	CID 464205 ^[3]
DrugBank	APRD01248 ^[4]
ChemSpider	408154 ^[5]
UNII	99YXE507IL ^[6]
Chemical data	
Formula	C ₉ H ₁₄ N ₅ O ₄ P
Mol. mass	287.213 g/mol
SMILES	cMolecules ^[7] & PubChem ^[8]
Pharmacokinetic data	
Bioavailability	25%
Protein binding	< 1%
Half-life	17 hours
Excretion	Renal
Therapeutic considerations	
Pregnancy cat.	B (U.S.)
Legal status	℞-only (U.S.), POM (UK)

Routes	Oral
✓ (what is this?) (verify) ^[9]	

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF or PMPA^[10]), marketed by Gilead Sciences under the trade name **Viread**, belongs to a class of antiretroviral drugs known as nucleotide analogue reverse transcriptase inhibitors (nRTIs), which block reverse transcriptase, an enzyme crucial to viral production in HIV-infected people.

Drug forms

Tenofovir disoproxil fumarate is a prodrug form of Tenofovir. Tenofovir is also available in a fixed-dose combination with emtricitabine in a product with the brand name **Truvada** for once-a-day dosing. (Emtricitabine is marketed as a single-compound product called **Emtriva**, also by Gilead.) **Atripla**, a fixed-dose triple combination of tenofovir, emtricitabine and efavirenz, was approved by the FDA on 12 July 2006 and is now available, providing a single daily dose for the treatment of HIV.

History

Tenofovir was discovered through a collaborative research effort between Antonín Holý at the Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic (IOCB) in Prague, and Erik DeClercq, Rega Institute for Medical Research, Catholic University of Leuven, Belgium.

Tenofovir was approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) on October 26, 2001 for the treatment of HIV, and on August 11, 2008 for the treatment of chronic hepatitis B^{[11] [12]}.

Indications

Tenofovir is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in adults. This indication is based on analyses of plasma HIV-1 RNA levels and CD4 cell counts in controlled studies of tenofovir in treatment-naïve and treatment-experienced adults. There are no study results demonstrating the effect of tenofovir on the clinical progression of HIV. It also has activity against wild-type and lamivudine-resistant HBV.

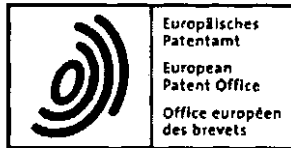
Adverse effects and drug interactions

The most common side effects associated with tenofovir include nausea, vomiting, diarrhea, and asthenia. Less frequent side effects include hepatotoxicity, abdominal pain, and flatulence.^[13] Tenofovir has also been implicated in causing renal toxicity, particularly at elevated concentrations.^[14]

Tenofovir can cause acute renal failure, Fanconi syndrome, proteinuria or tubular necrosis. These side effects are due to accumulation of the drug in proximal tubules. Tenofovir can interact with didanosine by increasing didanosine's concentration. It also decreases the concentration of atazanavir sulfate.

HIV risk reduction

A 2006 trial by Family Health International gave either Viread or a placebo to 936 high-risk women in Cameroon, Ghana and Nigeria. While the results show signs that the Viread group contracted HIV at a reduced rate, the researchers cautioned against drawing conclusions from the study because the sample size was so small.^{[15] [16]} In July 2010, a vaginal gel containing tenofovir, a reverse transcriptase inhibitor, was shown to reduce HIV infection rates by 39 percent in a trial conducted in South Africa.^[17]



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

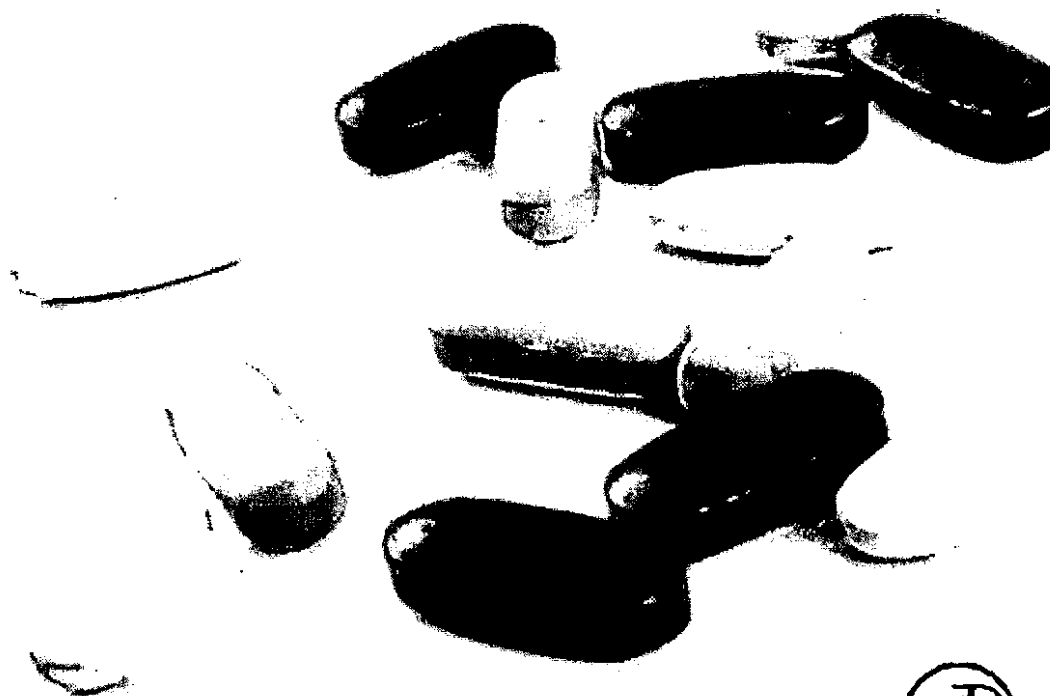
Janssen Pharmaceutica N.V.
Exp. 07-023.428 (IV)

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

Exp. 07-023.426
(V)

Polymorphism in Molecular Crystals

JOEL BERNSTEIN

*Department of Chemistry
Ben-Gurion University of the Negev*

CLARENDON PRESS • OXFORD
2002

encouraged. For those studying (and naming) polymorphic systems it is important to be fully aware of previous work, to try to identify the correspondence between their own polymorphic discoveries and those of earlier workers, and to avoid flippancy in the use of nomenclature in the naming of truly new polymorphs.

1.3 Is this material polymorphic?

1.3.1 Occurrence of polymorphism

Perhaps the most well-known statement about the occurrence of polymorphism is that of McCrone (1965): 'It is at least this author's opinion that every compound has different polymorphic forms and that, in general, the number of forms known for a given compound is proportional to the time and money spent in research on that compound.' As a corollary to this rather sweeping, even provocative, statement, McCrone noted that 'all the common compounds (and elements) show polymorphism', and he cited many common organic and inorganic examples.

These echo similar statements by Findlay (1951) p. 35, '[polymorphism] is now recognized as a very frequent occurrence indeed', Buerger and Bloom (1937), 'polymorphism is an inherent property of the solid state and that it fails to appear only under special conditions', and Sirota (1982), '[polymorphism] is now believed to be characteristic of all substances, its actual non-occurrence arising from the fact that a polymorphic transition lies above the melting point of the substance or in the area of yet unattainable values of external equilibrium factors or other conditions providing for the transition.'

Such statements tend to give the impression that polymorphism is the rule rather than the exception. The body of literature in fact indicates that caution should be exercised in making them. It appears to be true that instances of polymorphism are not uncommon in those industries where the preparation and characterization of solid materials are integral aspects of the development and manufacturing of products (i.e. those on which a great deal of time and money is spent): silica, iron, calcium silicate, sulphur, soap, pharmaceutical products, dyes, and explosives. Such materials, unlike the vast majority of compounds that are isolated, are prepared not just once, but repeatedly, under conditions that may vary slightly (even unintentionally) from time to time. Similarly, in the attempt to grow crystals of biomolecular compounds, much time and effort is invested in attempts to crystallize proteins under carefully controlled and slightly varying conditions, and polymorphism is frequently observed (Bernstein *et al.* 1977; McPherson 1982). Even with the growing awareness and economic importance of polymorphism, most documented cases have been discovered by serendipity rather than through systematic searches. Some very common materials, such as sucrose and naphthalene, which certainly have been crystallized innumerable times, have not been reported to be polymorphic. The *possibility* of polymorphism may exist for any particular compound, but the conditions required to prepare as yet unknown polymorphs are by no means obvious. There are as yet no comprehensive systematic methods for feasibly determining those conditions. Moreover, we are almost totally ignorant about the properties to be expected from any new polymorphs that might be obtained.

With the growing awareness among chemists of the phenomenon of polymorphism its actual occurrence in any particular system may not be as great a surprise as a generation or two ago. The predicted existence of any particular polymorphic structure for a single compound, the conditions and methods required to obtain it, and the properties it will exhibit are still problems that will challenge researchers for many years to come.²

1.3.2 Literature sources of polymorphic compounds

As noted in the previous section, the phenomenon of polymorphism is not new to chemistry. Nineteenth century chemists were very much aware of the properties of solids, and in the decades preceding the development of spectroscopic and X-ray crystallographic methods, the characterization of solids was a crucial aspect of the identification of materials. Chemists grew crystals carefully in order to obtain characteristic morphologies and then determined physical properties such as colour, interfacial angle, indices of refraction, melting point, and even taste (e.g. Schorlemmer 1874; Senechal 1990; Kahr and McBride 1992). Being critically observant was essential, for there was little other information to rely on.

A great deal of information on crystalline properties, including polymorphism was summarized in the five-volume compendium covering over 10 000 compounds by Groth, published between 1906 and 1919. The first two of these volumes (Groth 1906b, 1908) deal with elements and inorganic compounds, while the last three (Groth 1910, 1917, 1919) are concerned with organic materials. The genesis of this opus is vividly described by Ewald (1962):

'Groth's most stupendous work was the *Chemische Kristallographie*, five volumes' which appeared between 1906 and 1919, comprising *in toto* 4208 pages and 3342 drawings and diagrams of crystals. The manuscript was written entirely by Groth in his fine hand and corrected over and over again by him until there was hardly a white spot left on the manuscript and again on the galley proofs. Oh for the admirable compositors in the Leipzig printing centres in the days before the general use of typewriters! The volumes contain a review of all crystallographic measurements... Each section is preceded by a survey of the crystal-chemical relations and includes many hints of gaps which should be filled by further work. In many instances Groth doubted the correctness of the work reported in the literature, and wherever possible, he got his pupils, assistants, or visiting colleagues to prepare the same substances again, and to recrystallize and remeasure them... Altogether measurements on between 9000 and 10 000

² While perhaps anecdotal, the following appears to be a good measure of the state of our knowledge about the 'pervasiveness' of polymorphism. In assigning a research project to a graduate student, a research advisor assumes a certain risk that the project will not succeed. One could imagine as a perfectly reasonable project the assignment to prepare and characterize the polymorphic forms of a *single* compound of interest, which is, of course, the practical manifestation of all four quotations at the start of this section. Unexpected results can constitute the basis for a Ph.D. thesis, but the absence of results, that is the inability to obtain *any* polymorphs, would constitute a total failure of project. This author has yet to encounter an academic research advisor who would be prepared to take the responsibility of assigning such a research project to a Ph.D. student. That is, in spite of the hyperbole of McCrone's statement and the notoriety it has received, and the increasing importance of polymorphism in the market place, there is not sufficient confidence in its veracity to risk the career of a student on any single particular compound.