

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
FAX: (57-1) 375 7743

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-053905- -00012-0000

Fecha: 2012-09-04 16:51:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 17

Señor Superintendente
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 412

Referencia : Expediente No. 07.053.905
Asunto : Solicitud de patente para: **CLORHIDRATO DIHIDRATO DE (S)-(-)-1-(4-FLUOROISOISOQUINOLIN-5-IL)SULFONIL-2-METIL-1,4-HOMOPIPERAZINA**
Solicitante : **KOWA CO., LTD. AND D. WESTERN THERAPEUTICS INSTITUTE, INC.**
Fecha solicitud : 29 de Mayo de 2007

I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la **KOWA CO., LTD. y D. WESTERN THERAPEUTICS INSTITUTE, INC.** solicitantes de la patente de la referencia, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. **47308** del 31 de julio de 2012, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**, para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para "**CLORHIDRATO DIHIDRATO DE (S)-(-)-1-(4-FLUOROISOISOQUINOLIN-5-IL)SULFONIL-2-METIL-1,4-HOMOPIPERAZINA**" a favor de **KOWA CO., LTD. y D. WESTERN THERAPEUTICS INSTITUTE, INC**

II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACIÓN

La Resolución No. **47308** del 31 de julio de 2012, fue notificada mediante edicto No. **22509** desfijado el dieciocho (28) de Agosto de dos mil doce (2012), por lo que el término para interponer el recurso de reposición vence el tres (3) de agosto de dos mil doce (2012). En consecuencia, me encuentro dentro de la oportunidad legal.

III. LA DECISIÓN RECURRIDA

3.1 Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:

3.1.1 Negar el privilegio de patente para la invención **“CLORHIDRATO DIHIDRATO DE (S)-(-)-1-(4-FLUOROISOQUINOLIN-5-IL)SULFONIL-2-METIL-1,4 HOMOPIPERAZINA”**

En la parte motiva de la providencia, se mencionaron los siguientes fundamentos:

El estado de la técnica cercano corresponde a los documentos D1 (WO9920620) y D2 (FARMACIA PRÁCTICA REMINGTON. VOL 2. 19 Edición EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA Capítulo 83 Pre-formulación (Pág 2226-2231))

En vista de estos documentos, el Examinador ha evaluado el nivel inventivo de la reivindicación 1, mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office²).

De acuerdo con esto, el Examinador concluye lo siguiente, a la luz de los documentos D1 y D2:

“De tal manera que, no es posible concluir que la identificación de la nueva forma cristalina envuelva actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya había sido sintetizada con anterioridad; es decir, la identificación de la nueva forma cristalina reclamada y caracterizada mediante la técnica de DRX, no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, debido a que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de la forma cristalina del compuesto clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4- fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4- homopiperazina reclamado con respecto a la forma cristalina ya conocida con anterioridad que permita probar, un efecto realmente inesperado asociado a una mayor estabilidad, biodisponibilidad y menor higroscopicidad.

Dado esto, el examinador considera que la presente invención carece de nivel inventivo.

IV. OBJETO DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

1. Revocar la Resolución No. **47308** del 31 de julio de 2012.
2. Conceder el privilegio de patente de invención para para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para “**CLORHIDRATO DIHIDRATO DE (S)-(-)-1-(4-FLUOROISOQUINOLIN-5-IL)SULFONIL-2-METIL-1,4-HOMOPIPERAZINA**” a favor de **KOWA CO., LTD. y D. WESTERN THERAPEUTICS INSTITUTE, INC.**

V. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por ese Despacho en la Resolución objeto del presente recurso. En particular, nos encontramos en desacuerdo con el análisis de patentabilidad realizado por el Examinador y consideramos que la presente solicitud sí cumple con el requisito de nivel inventivo tal como se demostrará a continuación.

5.1 La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

Así entonces, el artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

Artículo 18.- *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.*

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de

dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

Respecto a lo anterior, el instructivo de la Superintendencia indica claramente que un polimorfo muestra nivel inventivo:

“si gracias a su estructura cristalina, el polimorfo reivindicado soluciona de manera inesperada el problema técnico objetivo, por ejemplo porque presenta una eficacia farmacéutica superior a la de sus pares amorfos o a las de otros cristales, el polimorfo se considerará inventivo” (pagina 102, instructivo SIC 2012)

Así, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se decidió negar la patente.

Con el fin de demostrar el nivel inventivo de la presente solicitud, vamos a demostrar:

- Que el examinador no realizó correctamente la evaluación de nivel inventivo de la presente solicitud ya que ignoró los avances técnicos que comporta la presente invención con respecto a lo revelado en el estado de la técnica.

Con el fin de demostrar el error del examinador se presentarán dos argumentos que están relacionados con apreciaciones puntuales del examinador sobre i) estabilidad higroscópica y ii) en análisis de las pruebas in vivo aportadas:

- i. Con respecto a las figuras 6 y 7, que corresponden al ejemplo de ensayo 2, específicamente sobre higroscopicidad, el examinador afirmó:

“En relación con los resultados de estabilidad higroscópica y térmica, es pertinente aclarar que las tablas 6 y 7 de la descripción tan solo muestran los resultados de hidratación de las dos formas dihidrato denominadas ejemplo 1 y 3, en donde el solicitante omite los resultados comparativos de hidratación frente al arte previo correspondiente a la forma anhidra desde tiempo 0.

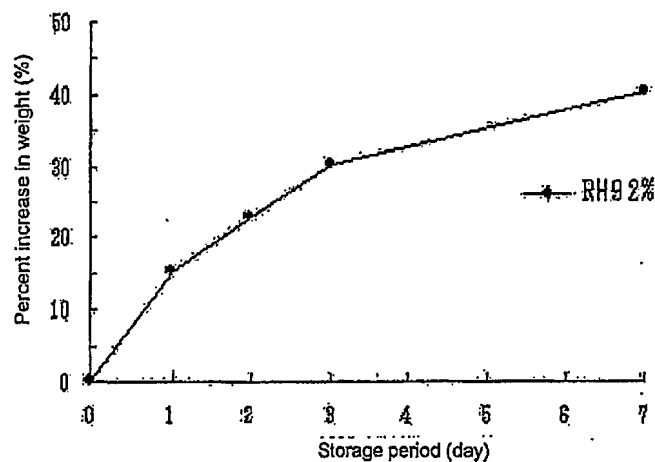


Figura 6. Ejemplo de ensayo 2 (Eje Y porcentaje de incremento en peso. Eje X, días de almacenamiento) Forma anhidra

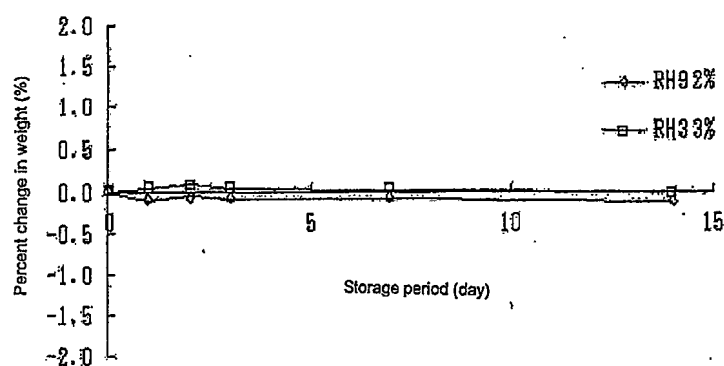


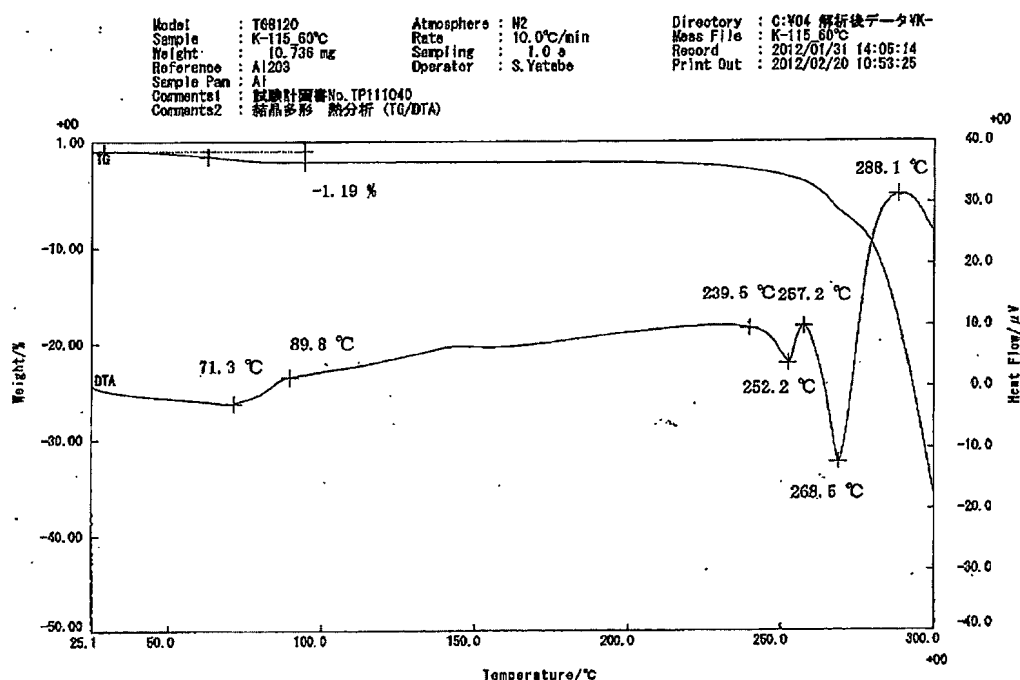
Figura 7. Ejemplo de ensayo 2 (Eje Y porcentaje de incremento en peso. Eje X, días de almacenamiento) Forma dihidratada

Contrario a lo afirmado por el Examinador, en el ejemplo ensayo 2, se evaluó la estabilidad higroscópica de las **formas anhidras** (figura 6) y de la **formas dihidratadas** (figura 7). Por lo tanto, el entendimiento de estas figuras y de la información que revelaban fue equivoco por parte del Examinador lo que le impidió reconocer el nivel inventivo de la forma dihidratada que acá se reivindica frente a la forma anhidra, conocida en el estado del arte.

Así entonces, en los dos experimentos, se pesó una muestra (tiempo 0) y se sometió a una temperatura de 25 grados con una humedad relativa de 92%. Tal como lo muestra la figura 6, **la forma anhidra** empezó a absorber agua de tal manera que su peso había aumentado en un 40% en el séptimo día. Por otra parte, **la forma dihidratada**, después de 7 días de prueba, se vio que no absorbía agua tal como lo muestra la figura 7. Es tan estable dicha forma dihidratada, en términos higroscópicos, que incluso en el día 14, no se evidenció incremento en su peso.

Por lo tanto, es claro que el ejemplo ensayo 2 demuestra un efecto técnico inesperado de la forma cristalina acá reivindicada porque la misma presenta una inesperada estabilidad higroscópica comparada con la forma anhidra revelada en el estado del arte. Este es un efecto técnico importante e inesperado, ya que una persona versada en la materia no podría anticipar esta característica de la nueva forma cristalina, ni a partir de sus conocimientos medios sobre el tema ni a partir de lo revelado en D1 y adicionalmente, porque una persona con conocimientos medios en el arte entiende que los cambios en peso y en la forma cristalina causados por la absorción de agua disminuye la bio-disponibilidad del compuesto, por lo cual, a diferencia de la presente invención, la forma cristalina de D1 no resulta útil para la formulación de medicamentos.

Teniendo en consideración la figura 6, en donde la forma anhidra absorbe agua desde el momento en donde se pesa y se somete a unas condiciones de humedad específica y temperatura, una persona versada en la materia entendería que hacer calorimetría bajo estas condiciones implica tener mediciones imprecisas. Sin embargo, con el fin de comprobar los resultados expuestos en la figura 5, se realizaron perfiles calorimétricos para el cristal anhidro del compuesto (clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina), cuyos resultados se muestran en la siguiente gráfica:



Al corroborar la tendencia antes observada en las pruebas discutidas en la memoria descriptiva, resulta claro que el cristal anhidro absorbe agua entre 0,6% a 1,2%. Así las cosas, una persona versada en la materia sabría las dificultades que representa manejar una forma

cristalina con los problemas de estabilidad antes identificados, por lo que resulta muy difícil obtener una muestra de la misma en la que el contenido de agua sea de 0%.

Por el contrario, y como puede ser observado en la figura 7 y en la tabla 5 de la descripción, el clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina, de acuerdo con la presente solicitud, presenta una excelente estabilidad térmica e higroscópica.

Teniendo en cuenta la anterior información, respetuosamente preguntamos al Examinador *¿Cómo una persona versada en la materia podría predecir el efecto de estabilidad térmica e higroscópica del clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina?*

Es claro que a partir de los documentos citados por el Examinador, no es posible predecir dicho comportamiento. Lo anterior porque en D1 no había enseñanza alguna de la que fuera posible derivar esta nueva forma cristalina con este efecto técnico y porque D2, no es un documento relevante para el estudio de formas cristalinas, pues la información allí revelada corresponde solamente al fenómeno de polimorfismo, que no se encuentra en discusión ante la Oficina.

Por lo tanto, la conclusión de que D1 y D2 anticipan la presente invención se ha basado en una aireación subjetiva del Examinador más que en un análisis sobre la predecibilidad del efecto técnico demostrado de la forma cristalina acá reivindicada. Respetuosamente ponemos de presente que de acuerdo con la Guía de su Despacho este tipo de apreciaciones personales se encuentran proscritas dentro del análisis de nivel inventivo, porque el mismo debe basarse en documentos del estado del arte.

Por nuestra parte y a manera de conclusión, podemos decir que es claro que una forma hidratada es más conveniente que su respectiva forma anhidra debido a su estabilidad. En este sentido, la higroscopicidad de la forma cristalina acá reivindicada se considera un parámetro crítico a ser controlado en la formulación de medicamentos, por cuanto la absorción de humedad reduce la bio-disponibilidad de la sustancia farmacéuticamente activa como resultado del incremento de masa causado por la captación de agua.

Así entonces, a diferencia de lo que sucedería con el empleo de la presente forma cristalina en una formulación, las composiciones farmacéuticas, con tendencia a absorber humedad deben ser protegidas durante el almacenamiento, por medio de la adición de agentes de secado apropiados que protegen el ambiente de la humedad. Adicionalmente, la captación de humedad puede reducir el contenido de sustancia farmacéuticamente activa durante el proceso de obtención.

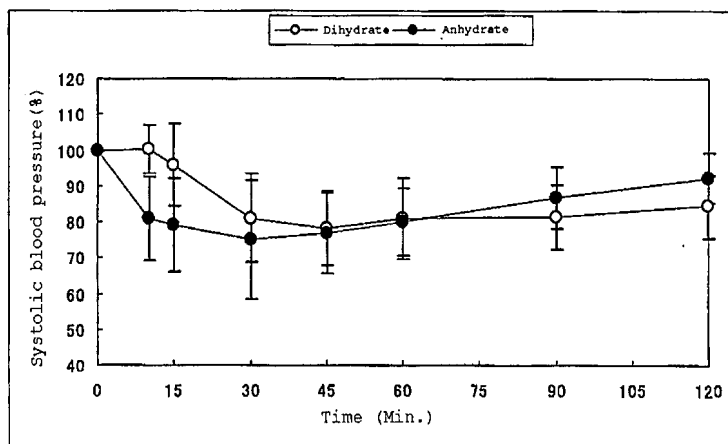
Consecuentemente, de preferencia, se usaría una sustancia higroscópicamente estable, como la acá reivindicada, en una formulación farmacéutica que una que no muestre esta característica, como lo es la revelada en D1.

ii. Con respecto a las pruebas en vivo, el examinador afirma lo siguiente

"En cuanto al argumento de la solicitante, según el cual los compuestos de la solicitud estudiada presentan un perfil mas largo de duración de los efectos deseados cuando se compara frente a la sal anhidra, según las figuras 1 y 2 del memorial anterior, esta superintendencia se permita aclarar que no coincide con la interpretación que el solicitante le da a dichos resultados, toda vez que los datos presentados claramente indican que si bien ambos compuestos permiten obtener una disminución en la presión sanguínea, el compuesto anhidro correspondiente al arte previo provee una respuesta mucho más rápida que el dihidrato de la presente solicitud, siendo esto ampliamente ventajoso en el tratamiento de la hipertensión. En consecuencia, se reitera que a la luz de la información proporcionada por el solicitante el cristal reclamado carece de un efecto técnico sorprendente o inesperado".

Con respecto a esto, es importante tener en cuenta de nuevo lo encontrado en "Effect on circulatory dynamics in rats of (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl) sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dehydrate vs. (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl) sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride anhydrate",y cuya copia también se anexa al presente recurso.

Dicha estudio evalúa específicamente las propiedades farmacocinéticas de la forma anhidra y del dihidrato del compuesto clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina, con respecto al efecto alcanzado sobre la presión sanguínea y sobre el ritmo cardiaco de un ratón saludable (prueba in vivo). Los resultados pueden ser resumidos en la siguiente gráfica.



Efecto sobre la presión sanguínea sistólica del dihidrato y del anhído en una rata con tensión normal (Media $\pm$ SD (N=5))

A la luz de esta gráfica, se demuestra claramente que la forma dihidratada muestra un efecto con una duración mayor al efecto de la forma anhídra. Lo que una persona versada en la materia entendería de esta información es que el hecho que un compuesto tenga un efecto prolongado, como la forma cristalina acá reivindicada, implica que se necesite menor dosis por unidad de tiempo para mantener ciertos niveles sanguíneos. Por lo tanto, la composición hidratada que incluye la forma cristalina de la presente invención, muestra un avance técnico con respecto a lo revelado en el estado de la técnica.

Queda entonces así demostrado que a partir de un entendimiento adecuado de la información aportada durante el trámite de la patente y en las gráficas y ejemplos de la memoria descriptiva, la presente invención (forma cristalina dihidratada), a diferencia de la forma anhídra del estado del arte, resulta muy conveniente para su uso en farmacología, gracias a que tiene una mayor estabilidad higroscópica y biodisponibilidad,

Así entonces, no podemos estar de acuerdo con lo concluido por el Examinador al respecto: "Por lo tanto, se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestran las ventajas relacionadas con una mayor estabilidad y biodisponibilidad de la nueva forma cristalina del compuesto ...".

Por el contrario, al estar probado dichos efectos mejorados, se debe entonces reconocer el nivel inventivo de la presente invención, tal y como lo orden la Guía expedida por su Despacho en la cual se analiza la patentabilidad de los polimorfos, señalando:

"Si no hay indicaciones en el estado de la técnica que pudieran inducir a la persona del oficio normalmente versada en la materia, enfrentada al problema técnico de obtener una forma física adicional de un compuesto conocido o de modificar un polimorfo conocido para lograr un

polimorfo con propiedades diferentes o mejoradas pero predecibles con fundamento en el estado de la técnica, entonces la invención es obvia, porque no habría esfuerzo inventivo”.

Teniendo en cuenta lo manifestado en esta misma Guía con respecto a la forma como debe adelantarse el examen de nivel inventivo: “El examinador no debe basarse en apreciaciones personales, toda objeción referente a falta de nivel inventivo debe probarse con documentos del estado de la técnica”, respetuosamente solicitamos al Examinador reevaluar la presente solicitud y llegado el caso, indicar a partir de qué información (párrafos, conclusiones, etc) de los documentos D1 y D2 resultaba derivable de manera obvia una forma cristalina como la acá reivindicada, que presentara una mayor estabilidad higroscópica y una mayor biodisponibilidad.

Lo anterior, por cuanto la Guía misma de su Despacho establece la obligación para la Administración de indicar lo siguiente en sus decisiones: “El examinador debe presentar los documentos relevantes que anulan el nivel inventivo de la invención en estudio y **el examen de cómo las divulgaciones previas inducen a la persona del oficio normalmente versada en la materia a realizar la invención sin que se hubiese requerido de su parte investigación alguna**”.(pág. 71).

Por nuestra parte, concluimos que las anterioridades arriba mencionadas no presentan indicio alguno que permita que un experto en la materia concluya, de manera obvia, que la forma dihidrato del compuesto presentaría propiedades ventajosas frente a otras formas cristalinas, tales como las reveladas en el documento D1, y por lo tanto, consideramos que este documento no puede ser considerado como una anterioridad válida capaz de afectar el nivel inventivo de la presente solicitud, toda vez que estos no describen o dan sugerencia alguna de que la forma específica del clorhidrato dihidrato (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina presente mejoras en cuanto al perfil higroscópico y frente a una mayor duración de los efectos deseados. De esta manera se muestra que el examinador ha ignorado los avances técnicos de la presente invención; los cuales, son los que permiten evidenciar el carácter inventivo de la presente solicitud. Por consiguiente, consideramos que la presente invención presenta nivel inventivo a la luz del arte previo.

Conclusión

Los documentos citados por el examinador no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la formulación reivindicada en la presente solicitud.

Por lo tanto, consideramos que el Examinador está pasando por alto el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las

enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

Por todo lo anterior, consideramos que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad exigidos por la legislación actual, por lo que atentamente solicitamos en consideración lo siguiente:

VI. PETICIÓN

Por todo lo anterior, solicito a ese Despacho lo siguiente:

6.1 Que al considerar las razones precedentes se revoque la decisión contenida en la Resolución No. **47308** del 31 de julio de 2012, en cuanto resuelve negar el privilegio de patente de invención.

6.2 Que se otorgue el privilegio de patente de invención para: **“CLORHIDRATO DIHIDRATO DE (S)-(-)-1-(4-FLUOROISOQUINOLIN-5-IL)SULFONIL-2-METIL-1,4-HOMOPIPERAZINA”** a favor de **KOWA CO., LTD. AND D. WESTERN THERAPEUTICS INSTITUTE, INC.**

VII. NOMBRE Y DIRECCIÓN

El nombre y la dirección de los recurrentes son los siguientes:

KOWA CO., LTD. y

6-29, Nishiki 3-Chome

Naka-ku

Aichi 460-8635

Japón

Y

D. WESTERN THERAPEUTICS INSTITUTE, INC.

1-18-11, Nishiki,

Naka-ku

Nagoya-shi

Aichi 460-0003

Japón

VIII. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaria de su Despacho o en mi oficina de abogada situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4º, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

IX. ANEXOS

Copia del reporte: "*Effect on circulatory dynamics in rats of (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dehydrate vs. (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl) sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride anhydrate*"

Señor Superintendente,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

COLO-15943-841-001-5
DRD\DRD\ID-224912\WPC15943
No. M-2012-224912\DRD

Report

Effect on circulatory dynamics in rats of
(S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride
dihydrate vs. (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine
hydrochloride anhydrate

Kowa Co., Ltd.
Tokyo New Drug Research Laboratories

1. Title

Effects on circulatory dynamics in rats of

(S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate vs. (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride anhydrate

2. Objects

Comparison between

(S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate(hereinafter, referred to a dihydrate) and

(S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride anhydrate (hereinafter, referred to an anhydrate) was performed as an index of action strength and pattern (with time) on rat blood pressure and heart rate in order to respond to the outstanding office action of the present patent application.

3. Introduction

This test was performed in order to demonstrate differences in pharmacodynamic properties between a dihydrate and an anhydrate by comparing between both in terms of the action on blood pressure and heart rate of normal rat.

4. Materials and Method

(1) Employed drugs

1) Test compounds:

(S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate; and

(S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride anhydrate

(2) Employed animal

1) Employed animal: Sprague-Dawley(Crl:CD) male rats (10-week-old male rats) were purchased from Japan Charles River Laboratories and employed.

2) Administration method

Each drug was orally administered in a single dose by forced-feeding to rats using a miniature capsule feeder (KN-346-1: Natsume Seisakusho Co., Ltd.). Each drug was weighed in 10 mg/kg equivalent amount and then loaded into a miniature capsule for rats (KN-346-2: Natsume Seisakusho Co., Ltd.).

(3) Experimental method

In the experiment, 10-week-old male SD rats were employed. The measurements of blood pressure and heart rate were performed without anesthesia using an indirect blood pressure measuring device (BP-98A: Softlon Co., Ltd.). The blood pressure measurement was performed twice before administering each drug and then the measurement values were confirmed to be numerically stable. Subsequently, 10 mg/kg each of the dihydrate and the anhydrate was loaded into each capsule, each of which was orally administered by forced-feeding to the rat. The blood pressure measurement was performed at each point of 10, 15, 30, 45, 60, 90, and 120 minutes after administering

each drug.

(4) Basis for dose setting

In a preliminary study using normotensive rats, when the rat was treated with 10mg/kg oral dose of dihydrate (solution), it was confirmed to show a clear blood-pressure-lowering effect and increased heart-rate effect. Therefore, the comparison when 10mg/kg oral dose of each drug was performed was made between the dihydrate and the anhydrate.

(5) Statistical Analysis

Data was described in the mean and standard deviation. Statistical analysis was carried out using a Stat Preclinica (SAS Institute Inc.) at the significant level of 5% or less.

5. Results

In the dihydrate-administered group, a systolic blood pressure and heart rate before administration were 128 ± 8.1 mmHg and 371.5 ± 23.8 beats/min, respectively. In the anhydrate-administered group, these values were 138.2 ± 10.7 mmHg and 352.9 ± 18.0 beats/min, respectively. Thus, there was no difference between both administered groups (see Table 1). While the blood-pressure-lowering effect and increased heart rate effect in the dihydrate-administered group were the same level as these effects in the anhydrate-administered group, there was a difference in the time course of these effects between both groups. Although the time of onset of these effects in the anhydrate-administered group tended to be earlier than that in the dihydrate-administered group, the dihydrate-administered group tended to have a longer duration of these effects than the anhydrate-administered group (see Figs. 1 and 2).

6. Discussion

In normotensive rats, while the blood pressure lowering effect and the increased heart rate effect at the peak in the dihydrate-administered group was observed to be the same as those in the anhydrate-administered group, the time of onset of these effects in the anhydrate-administered group tended to be earlier than that in the dihydrate-administered group, and the dihydrate-administered group tended to have a longer duration of these effects than the anhydrate-administered group. A possible factor for the anhydrate-administered group having an earlier onset of these effects, comparing with the dihydrate-administered group, is considered that the anhydrate has better solubility in water than the dihydrate and therefore its solution rapidly can reach the absorption site. Although the dihydrate and the anhydrate have the same level of pharmacological action, it was confirmed that these compounds had a difference in pharmacodynamic property, reflecting its physiochemical property.

7. Conclusion

Effects on circulatory dynamics in rats of (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dihydrate vs. (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride anhydrate were studied. Pharmaceutical ingredients of both compounds

were loaded into each capsule and normotensive rats were treated with 10mg/kg oral dose of each compound, and then the blood pressure and heart rate were measured using an indirect blood pressure measuring device. Both compounds indicated the same levels of the blood pressure lowering effect and the increased heart rate at the peak. However, there was a difference in the time course of these effects between both compounds, the time of onset of these effects in the anhydrate was earlier than that in the dihydrate, and the dihydrate had a longer duration of these effects than the anhydrate.

Table 1 Systolic blood pressure and heart rate before administration(Mean±SD)

	N	Systolic blood pressure (mmHg)	Heart rate (beats/min)
Dihydrate	5	128.0 ± 8.1	371.5 ± 23.8
Anhydrate	5	138.2 ± 10.7	352.9 ± 18.0

Fig. 1 Effect of dihydrate and anhydrate on systolic blood pressure of normotensive rat (Mean±SD (N=5))

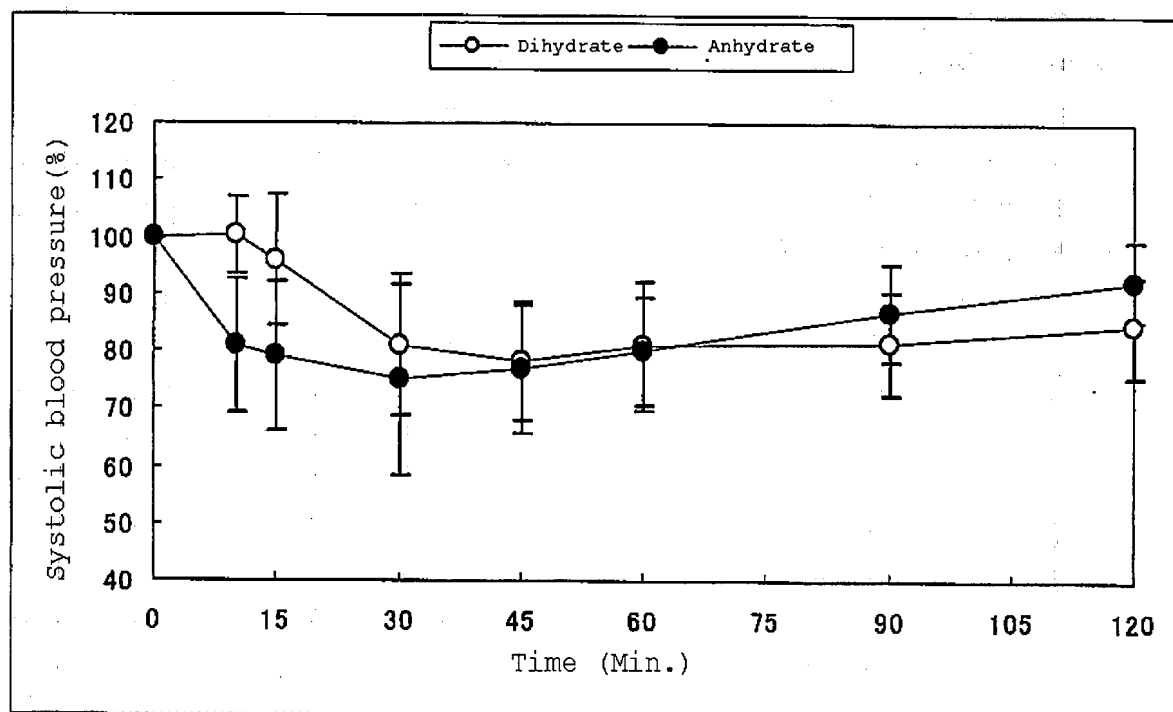


Fig. 2 Effect of dihydrate and anhydrate on heart rate of normotensive rat
(Mean $\pm$ SD (N=5))

