



No. 07-136787- -00000-0000

Fecha: 2007-12-27 17:11:26 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 138

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000209

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT

Dirección: Müllerstrasse 178, 13353, Berlín Alemania

Nacionalidad o Domicilio: ALEMANA

Lugar de Constitución: ALEMANIA

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/005601 Fecha Junio 6, 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/131394 Fecha Diciembre 14, 2006

6

Título (54): FORMULACIONES FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA Y CON
UNA CARGA DE DROGA ELEVADA DE (4-CLOROFENIL)[4-(4-PIRIDILMETIL)FTALAZIN-1-
ILO] MICRONIZADO, Y SUS SALES

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/502, A61K 9/16, A61K 9/20, A61K
9/28, A61P 35/00

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Junio 7, 2005

(31) Número de Solicitud

05090167.7

9

Comprobante de pago No. 07-104.830

Fecha Diciembre 26, 2007

10

ANEXOS

☒

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

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-074.036

☐

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☒

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

☒

Otros. Búsqueda Internacional

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

Juan Raisbeck
C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2006/005601

3
2/

THOMAS BACKENSFELD, ✓

Eddastr. 39a,

13127 Berlin

Alemania

Nacionalidad: Alemana

TORSTEN WAGNER, ✓

Strasse 163 Nr. 4,

13127 Berlin

Alemania

Nacionalidad: Alemana

KAI JUERGENS, ✓

Oudenarder Str. 7,

13347 Berlin

Alemania

Nacionalidad: Alemana

ADRIAN FUNKE, ✓

Insterburgallee 33a,

14055 Berlin

Alemania

Nacionalidad: Alemana

KAI THODE, ✓

Starnberger Str. 2,

10781 Berlin

Alemania

Nacionalidad: Alemana

HEIKO KRANZ, ✓

Mainzer Str. 1,

10715 Berlin

Alemania

Nacionalidad: Alemana

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 104,830
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136787-00000-0000

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 104,830
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2007
RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 104,830
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	43955480	26/12/2007	4,746,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



8-11-07 11:51:54



N 007422051

CECBA - LEY404 GCBA
LEALIZACION
070312117346



13:51:46
\$20.00
12/03/2007

CECBA - LEY404 GCBA
APOSTILLA
070312054713



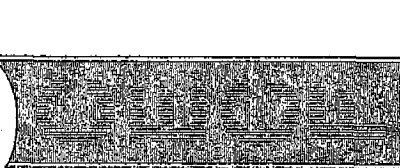
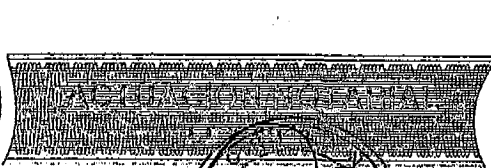
13:51:54
\$39.00
12/03/2007

1 FOLIO 85.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: VEINTICUATRO.-
2 SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de
3 OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER SCHERING
4 PHARMA AG.- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República
5 Argentina, el día NUEVE de MARZO del año DOS MIL SIETE, ante mí María
6 Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial número 1788,
7 COMPARECE: Dagmar MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968,
8 hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Na-
9 cional de Identidad Número 20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-
10 20383892-7, con domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º,
11 de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIE-
12 NE: por su propio derecho.- Y la compareciente EXPRESA: PRIMERO: Que la
13 Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse
14 178, 13353, Berlín, Alemania, le confirió con fecha 22 de enero de 2007 en dicho pa-
15 ís, un Poder, el cual mediante escritura número 14 de fecha 16 de febrero de 2007,
16 otorgada ante la Escribana Mariela Vanina Scardaccione, al folio 44, protocolo co-
17 rriente de este Registro Notarial interinamente a su cargo, fue incorporado y transcrip-
18 to al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo perti-
19 nente transcribiré en la presente.- SEGUNDO: Manifiesta bajo juramento que el refe-
20 rido poder se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado,
21 suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- TERCERO: En consecuencia, DI-
22 CE: Que en uso de la facultad conferida SUSTITUYE PARCIALMENTE el poder
23 mencionado a favor de Carlos Reinaldo OLARTE y/o James Ian RAISBECK, al
24 solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad "BAYER
25 SCHERING PHARMA AG", y actuando en forma individual, indistinta y/o alterna-

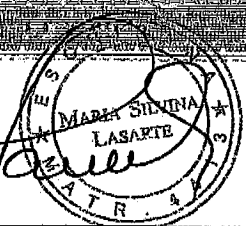


N 007422051

damente, se presente exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA que co- 26
rrespondan y realicen los actos enumerados en el citado poder y con las facultades que 27
surgen del mismo, el que transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 44.- PRIMERA 28
COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CATORCE.- En la Ciudad Autónoma de 29
Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día DIECISÉIS de FEBRERO del 30
año DOS MIL SIETE, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Dagmar 31
MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y 32
Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número 33
20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-20383892-7, domiciliada 34
legalmente en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad de Buenos 35
Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIENE: por su propio derecho.- 36
Y la compareciente EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la 37
Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo del 38
PODER que le fuera conferido en Berlín, Alemania, el 22 de enero de 2007, por la 39
Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse 178, 40
13353, Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo jura- 41
mento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incor- 42
poración y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra ex- 43
tendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idioma alemán, 44
debidamente legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La 45
Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la 46
Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que la compareciente en virtud de lo mani- 47
festado tiene interés legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace entrega 48
en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su respectiva tra- 49
ducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice: "MOE- 50



68



N 007422052

1 LLER & CO. (Sigue aclaración en idioma inglés) - PODER Los abajo firmante/s
2 BAYER SCHERING PHARMA AG domiciliados en Müllerstrasse 178 13353 Berlín
3 - Alemania declaran por el presente otorgar a Dagmar MESSERER poder general am-
4 plio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que co-
5 rrespondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de mar-
6 cas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo
7 efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones nece-
8 sarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones,
9 protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explota-
10 ciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, per-
11 cibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier
12 orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en su nombre y representación
13 puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o
14 en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre,
15 marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos
16 de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover
17 juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales,
18 contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos
19 que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposi-
20 ción u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las
21 marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de
22 dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán pre-
23 sentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier auto-
24 ridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de
25 cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir



N 007422052

a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar, 26
someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar cauciones, pedir embar- 27
gos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los 28
bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar ju- 29
ramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general practicar 30
todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Podrán 31
asimismo substituir el presente poder en todo o en parte.- Dado y firmado en Berlín 32
(Sigue fecha en idioma inglés). Bayer Schering Pharma AG (Sigue texto en idioma 33
inglés). ppa. Sigue una firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Noeske-Jungblut. ppa. Sigue 34
otra firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Klose". ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta 35
consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma alemán, 36
efectuado el 22 de enero de 2007 por el Escribano Dimitri Rempen, de Berlín, Alema- 37
nia, y a continuación consta la respectiva legalización de la firma y sello del nombra- 38
do Notario (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 39
1961), en idioma alemán, efectuado por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín, 40
Alemania.- En hojas adjuntas sigue la referida traducción al idioma nacional la que 41
transcripta textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PUBLICA - (Sobre papel con mem- 42
brete de "MOELLER y CO" - América Latina - Agentes de la Propiedad Intelectual - 43
figura un Poder otorgado por la Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con 44
sede en Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, luego del que aparecen los 45
siguientes textos, que traducidos dicen:) "BAYER SCHERING PHARMA AG" - 46
Patentes y licencias - (Firmado y Aclarado:) pp Dr. Noeske-Jungblut - pp (Firmado y 47
Aclarado:) Dr. Klose.- La versión en inglés es para su información únicamente.- Re- 48
gistro de Actas N° R 17/2007.- Me he referido a la prohibición de intervención según 49
el artículo 3, párrafo 1, N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi pregunta de si ha existi- 50



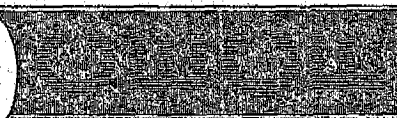
N 007422053

do una intervención previa en el sentido de la norma me fue contestaba por la negati-
va.- Las firmas trazadas ante mi por el Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre
de 1952, y de la Dra. Chistiane Noeske-Jungblut de soltera Noeske, que nació el 26 de
junio de 1957 – Ambos de mi personal conocimiento – Ambos con domicilio comer-
cial en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178 son auténticas, de lo que doy fe.- Al mismo
tiempo certifico en base a que tuve a la vista en el día de hoy las actas del Registro de
Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, N° de Registro HR B
283, que la Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft”, con sede en Ber-
lín, está inscripta con el número mencionado arriba en el Registro de Comercio y que
la arriba mencionada Dra. Noeske-Jungblut y el arriba mencionado Dr. Walter Klose
están facultados en su carácter de mandatarios a representar en forma conjunta a la
Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft” de Berlín. Berlín, 22 de enero
de 2007.- El escribano (firma ilegible) y liquidación de derechos. (Hay un sello en
oblea sobre precinto:) Dimitri Rempen, Escribano de Berlín.- 9101ª E-F.- APOSTI-
LLA – (Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961) - País: República Federal
de Alemania - Este instrumento público fue firmado por Dimitri Rempen, actuando en
su carácter de escribano de Berlín, estando provisto del sello del escribano.- Certifica-
do en Berlín, el 24 de enero de 2007, por el Presidente del Tribunal Regional de Ber-
lín, con el N° 9101 a E-F 536/07 - Sello (hay un sello:) el Presidente del Tribunal Re-
gional de Berlín – Firma el Funcionario autorizado (firmado y aclarado:) Holldorf –
Juez Principal del Tribunal Regional.- ES TRADUCCIÓN FIEL de las partes perti-
nentes en los idiomas alemán e inglés del documento que se acompaña, que he vertido
al idioma nacional, en Buenos Aires, a 6 de febrero de 2007.- Hay una firma ilegible.
Hay un sello que dice: “LAURA THIEBERGER – MATRÍCULA DE TRADUCTO-
RES ALEMÁN – FRANCÉS – Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III – 98 – (La Plata) –



N 007422053

INGLÉS - Tomo III: Folio 14 (Cap.) - Tomo III Folio 329 (La Plata) - COLEGIO 26
DE TRADUCTORES PÚBLICOS N° 173".- ES COPIA FIEL, doy fe.- A continua- 27
ción hay un sello que dice: "COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA 28
CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización N° T4-3278/07. Sigue 29
una firma ilegible: Esteban Santiago Allegretti".- ES COPIA FIEL, doy fe.- Al dorso 30
en el margen superior hay un sello timbrador ...".- A continuación sigue la legaliza- 31
ción de la firma de la nombrada traductora, ...".- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este 32
estado la compareciente DICE: que en la forma expresada deja INCORPORADO y 33
TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de 34
mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para la nombrada 35
apoderada Dagmar MESSERER.- Constancias Notariales: Identidad de la compare- 36
ciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la 37
Autorizante.- ...- LEO esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prue- 38
ba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MA- 39
RIELA VANINA SCARDACCIONE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con 40
su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 44 del Registro Notarial número 1788, 41
interinamente a mi cargo.- PARA LA APODERADA expido la presente PRIMERA 42
COPIA en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el 43
número N 007376153 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su 44
otorgamiento, doy fe.- Sigue una firma ilegible y un sello que dice: Mariela V. Scar- 45
daccione - Escribana - Mat. 4527.".- ES COPIA FIEL, de las partes pertinentes de la 46
escritura de referencia, doy fe.- CUARTO: Finalmente la compareciente expresa: a) 47
Que el presente otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sus- 48
tituidas; y b) Que los nombrados apoderados sustitutos no podrán sustituir el presente 49
poder en ninguna de sus partes.- Constancias Notariales: Identidad de la Compare- 50



8

N 007422054

1 ciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de
2 la Autorizante.-Yo, la Escribana Autorizante impongo y advierto a la compareciente, a
3 tenor de lo dispuesto en el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número
4 404, respecto de los alcances y consecuencias de las cláusulas contenidas en la presen-
5 te escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- LEO esta escritura a la
6 compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy
7 fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está
8 mi sello. CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 85 del Re-
9 gistro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA LA PODERDANTE expido la pre-
10 sente PRIMERA COPIA en cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados corre-
11 lativamente desde el número N 007422051 al presente inclusive, que sello y firmo en
12 la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-

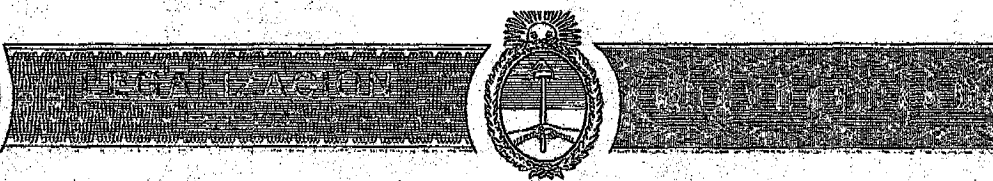
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

[Handwritten signature]



N 007422054

- 26
- 27
- 28
- 29
- 30
- 31
- 32
- 33
- 34
- 35
- 36
- 37
- 38
- 39
- 40
- 41
- 42
- 43
- 44
- 45
- 46
- 47
- 48
- 49
- 50



L 007495419



9

COLEGIO DE ESCRIBANOS
CIUDAD DE BUENOS AIRES
CAPITAL FEDERAL

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República

Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma
y sello del escribano **MARIA SILVINA LASARTE**

obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo

el N° **070312117346/0**

La presente legalización no juzga sobre
el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Lunes 12 de Marzo de 2007



[Handwritten signature]

ESC. EDDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

CONSEJERO



APOSTILLE

REPUBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00115229

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por EDDA ENRIQUETA SINELLI

3. Quien actúa en calidad de CONSEJERA

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS
AIRES

5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES 6. El día 12/03/2007

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 070312054713

Sello / Timbre



10. Firma

HECTOR R. NOVARO
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 December 2006 (14.12.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/131394 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/502 (2006.01) A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2006/005601

(22) International Filing Date: 6 June 2006 (06.06.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

05090167.7 7 June 2005 (07.06.2005) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BACKENSFELD, Thomas** [DE/DE]; Eddastr. 39a, 13127 Berlin (DE). **WAGNER, Torsten** [DE/DE]; Strasse 163 Nr. 4, 13127 Berlin (DE). **JUERGENS, Kai** [DE/DE]; Oudenarder Str. 7, 13347 Berlin (DE). **FUNKE, Adrian** [DE/DE]; Insterburgallee 33a, 14055 Berlin (DE). **THODE, Kai** [DE/DE]; Starnberger Str. 2, 10781 Berlin (DE). **KRANZ, Helko** [DE/DE]; Mainzer Str. 1, 10715 Berlin (DE).

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

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

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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

(54) Title: IMMEDIATE-RELEASE AND HIGH-DRUG-LOAD PHARMACEUTICAL FORMULATIONS OF MICRONISED (4-CHLOROPHENYL)[4-(4-PYRIDYLMETHYL)PHTHALAZIN-1-YL] AND SALTS THEREOF

(57) Abstract: The invention relates to immediate-release and high-drug-load solid pharmaceutical formulations comprising micronised (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl] as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

WO 2006/131394 A1

12

IMMEDIATE-RELEASE AND HIGH-DRUG-LOAD PHARMACEUTICAL FORMULATIONS OF MICRONISED (4-CHLOROPHENYL)[4-(4-PYRIDYLMETHYL)PHthalAZIN-1-YL] AND SALTS THEREOF

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to immediate-release and high-drug-load solid pharmaceutical formulations comprising micronised (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl] as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Two processes, namely the *de novo* formation of vessels from differentiating endothelial cells or angioblasts in the developing embryo (vasculogenesis) and the growth of new capillary vessels from existing blood vessels (angiogenesis), are involved in the development of the vascular systems of animal organs and tissues. Transient phases of new vessel formation (neovascularisation) also occur in the adult body, for example during the menstrual cycle, during pregnancy or during wound healing.

However, a number of diseases are known to be associated with deregulated angiogenesis, for example retinopathies, psoriasis, haemangioblastoma, haemangioma, and neoplastic diseases (solid tumours). Furthermore, the complex processes of vasculogenesis and angiogenesis have been found to involve a whole range of molecules, especially angiogenic growth factors and their endothelial receptors, as well as cell adhesion molecules.

Recent findings have shown that during embryonic development, during normal growth and in a wide number of pathological conditions and diseases, the angiogenic factor known as "Vascular Endothelial Growth Factor" (VEGF) forms part of the network regulating the growth and differentiation of the vascular system and its components (G. Breier et al., *Trends in Cell Biology* (1996) 6,454-456 and references cited therein).

VEGF, or more specifically VEGF-A, is a dimeric, disulfide-linked 46 kDa glycoprotein and is structurally related to "Platelet-Derived Growth Factor" (PDGF). It is produced by normal cell lines and tumour cell lines. VEGF is an endothelial cell-specific mitogen and shows angiogenic activity in *in vivo* test systems (e.g. rabbit cornea). VEGF is chemotactic for endothelial cells and monocytes, and induces plasminogen activators in endothelial cells, which are then involved in the proteolytic degradation of the extracellular matrix during formation of capillaries. A number of splice variants of VEGF-A are known which show comparable biological activity, but which differ in the type of cells that secrete them and in their heparin-binding capacity. In addition, there are other members of the VEGF family, such as "Placental Growth Factor" (PLGF), VEGF-B, VEGF-C and VEGF-D.

A large number of human tumours, especially gliomas and carcinomas, express high levels of the VEGF variants and their receptors. This has led to the hypothesis that the VEGF

13

released by tumour cells could stimulate the growth of blood capillaries and the proliferation of tumour endothellum in a paracrine manner and thus, through the improved blood supply, accelerates tumour growth. Increased VEGF expression could explain the occurrence of cerebral oedema in patients with glioma. Direct evidence of the role of VEGF as a tumour angiogenesis factor *in vivo* has been obtained from studies in which VEGF expression or VEGF activity was inhibited. This was achieved with antibodies which inhibit VEGF activity, with dominant-negative VEGFR-2 mutants which inhibited signal transduction, as well as with use of antisense-VEGF RNA techniques. All approaches led to a reduction in the growth of glioma cell lines or other tumour cell lines *in vivo* as a result of inhibited tumour angiogenesis.

There are three VEGFR receptors with different affinities to the ligands. VEGF-A binds to VEGFR1 and VEGFR2; VEGF-B and Placental Growth Factor bind to VEGFR1; VEGF-A and processed forms of VEGF-C and VEGF-D bind to VEGFR-2; VEGF-C and VEGF-D bind to VEGFR-3.

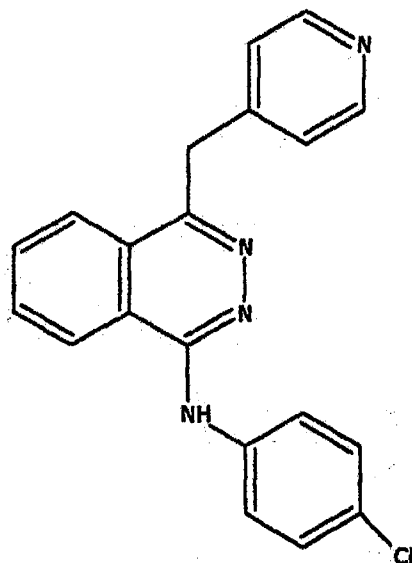
VEGFR-3 is especially important for the growth of lymphatic vessels which play a role in tumour and metastases formation. Also in another diseases state, asthma, the lymphatic tissue is of major importance as it does remain in the alveoli after an acute inflammation and does not resolve like the blood vessels. This leads to the continuing susceptibility to stimulation by foreign agents.

All these receptors are transmembrane proteins. The signal of the VEGF variants is transmitted via the dimerisation of two receptor molecules inducing thereby an activation of the enzymatic activity at the intracellular C-terminal end. The enzymatic activity is a signal kinase, which transfers phosphates from ATP to itself (autophosphorylation) and to downstream signal molecules. This allows for interaction with an entire intracellular signal cascade eventually leading to endothelial cell proliferation and migration. The macroscopic result is the formation of new vessels.

WO 98/35958 describes generically a series of phthalazine derivatives with angiogenesis inhibiting activity and specifically (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], including salts thereof, in particular the succinic acid salt thereof, as an interesting candidate for treatment of tumours. This compound is an inhibitor of all three VEGFR kinases. The inhibition is not dependent on a specific ligand, but blocks all the signals.

(4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl] has the chemical structure set forth below:

19



The solubility of (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl] is extremely dependent on pH. For example, the succinate salt of (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl] (hereinafter referred to as "pynasunate") has a reasonable solubility at very low pH values, whereas the solubility decreases significantly as the pH is increased:

pH	Buffered	Solubility (mg/ml)	
		37°C	20°C
1.0	no	108	
1.1	yes		83
2.0	no	146	
3.0	yes	7.9	
3.1	yes		7.2
3.6	no	0.35	
3.7	no		0.34
4.5	yes	0.02	
5.0	yes	3.7×10^{-3}	2.9×10^{-3}
7.0	yes	7.1×10^{-4}	3.1×10^{-4}

Since the drug substance is absorbed in the small intestine, where the pH is usually above 5, it is of utmost importance that essentially all of the drug substance is dissolved before entering the small intestine, i.e. essentially all of the drug substance should be dissolved in the gastric juice. Evidently, in order to obtain satisfactory absorption of the drug substance, the drug substance must be administered in an immediate-release formulation.

Traditionally, micronisation has been used for the purpose of ensuring adequate release of a drug substance. However, the present inventors surprisingly found that even with a micronised drug substance, a reliable and immediate-release of the drug substance from a solid pharmaceutical formulation was difficult to achieve. For example, as part of the

present research program intermediate capsule formulations containing 67 mg pynasunate (21.6% by weight) and 134 mg pynasunate (43.2% by weight) were prepared. It was found, however, that such formulations showed incomplete and highly variable *in vitro* dissolution properties, cf. Comparative Example 1 herein.

Accordingly, there is a need for a robust immediate-release formulation of the drug substance.

It was found that by incorporation of 0.5% surfactant (sodium lauryl sulfate (SDS)) to the inner phase of the granules, the *in vitro* dissolution properties could be improved significantly, cf. Comparative Example 2 herein. However, as will be acknowledged by the skilled person, the use of surfactants/wetting agents in the manufacturing process is preferably avoided. Furthermore, it is known that if using a wet granulation step for manufacturing granules, overwetting has to be completely avoided, and that the amount of granulation liquid is very critical to the granulation process and can only be varied within very limited ranges.

In addition, clinical studies have revealed that about ten of the 134 mg pynasunate capsules (cf. Comparative Example 2 herein) have to be administered to cancer patients per day, in addition to other medicaments, which, in turn, leads to low patient compliance.

It is therefore evident that in addition to the need for a robust immediate-release formulation of the drug substance, there is also a need for a formulation having a high-drug-load.

The present inventors have surprisingly found that a formulation can be prepared which has a high-drug-load, a robust immediate-release profile and which does not necessarily need addition of surfactant. Additionally, the wet granulation step of the process according to the invention was found to be robust against overwetting, i.e. against addition of too much granulation liquid.

Thus, the object of the present invention is therefore to provide a high-load solid pharmaceutical formulation of micronised (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salts thereof, which exhibits a reproducible immediate-release of the drug substance under the conditions prevailing in the gastric juice.

This object is met by the solid pharmaceutical formulations defined in the appended claims.

SUMMARY OF THE INVENTION

In a first aspect the present invention relates to a solid pharmaceutical formulation comprising

16

- a) at least 50% by weight of the total formulation of micronised (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and
- b) at least one carboxymethylcellulose-based disintegrant,

wherein at least 70% of said (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutical acceptable salt thereof, is dissolved from said solid pharmaceutical formulation within 30 minutes as determined by the USP 28 Paddle Method using 0.05 M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{HCl}$ buffer adjusted to pH 3.0 at 37°C as the dissolution media and 50 rpm as the stirring rate.

In a further aspect the present invention relates to a solid dosage form, in particular a solid unit dosage form, comprising the solid pharmaceutical formulation of the invention.

In a still further aspect the present invention relates to the solid pharmaceutical formulation of the invention for use as a medicament.

In an even further aspect the present invention relates to the use of the solid pharmaceutical formulation of the invention for the manufacture of a medicament for the treatment of cancer, as well as to a method of treating cancer, said method comprising administering a therapeutically effective amount of the solid pharmaceutical formulation of the invention to a patient in need thereof.

Further aspects of the present invention will be apparent from the below description and the appended claims.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Fig. 1 shows the particle size volume distribution of micronised pynasunate used in the Examples.

Fig. 2 shows a typical flow chart for the manufacturing of tablets where the disintegrant is incorporated in the inner phase.

Fig. 3 shows a typical flow chart for the manufacturing of tablets where the disintegrant is incorporated in the outer phase.

Fig. 4 shows the dissolution properties of the tablets prepared according to Examples 1 and 3A-3D where the disintegrant is incorporated in the inner phase. Method: USP 28 Paddle Method; Dissolution media: 0.05 M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{HCl}$ buffer adjusted to pH 3.0; Temperature: 37°C; Stirring rate: 50 rpm. ♦: Croscarmellose sodium; •: Croscarmellose calcium; Δ: Maize starch; ○: Potato starch; X: Rice starch.

Fig. 5 shows the dissolution properties of the tablets prepared according to Examples 2 and 4A-4E where the disintegrant is incorporated in the outer phase. Method: USP 28 Paddle Method; Dissolution media: 0.05 M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{HCl}$ buffer adjusted to pH 3.0; Temperature: 37°C; Stirring rate: 50 rpm. ♦: Croscarmellose sodium; •: Croscarmellose calcium; +: Cross-linked povidone; Δ: Maize starch; ○: Potato starch; X: Rice starch.

Fig. 6 shows the dissolution properties of the tablets prepared according to Example 1 and the capsules prepared in Comparative Example 2 (Formulation D). Method: USP 28 Paddle Method; Dissolution media: 0.05 M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{HCl}$ buffer adjusted to pH 3.0; Temperature: 37°C; Stirring rate: 50 rpm. •: tablet; Δ: capsule.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

As explained above, the present invention provides an Immediate-release and high-load solid pharmaceutical formulation comprising the drug substance (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in micronised form.

Solid pharmaceutical formulation

When used herein, the term "micronised" is intended to mean that the particle size distribution is so that at least 90% of the particles have a particle diameter of less than 30 μm (calculated from the volume distribution curve under the presumption of spherical particles), i.e. a d_{90} value of at the most 30 μm . It is well-known to the skilled person that parameters used to describe a given particle size distribution may vary considerably dependent on the specific equipment and settings used. Therefore, it is important to note that whenever the terms "particle size distribution", "particle diameter", " d_{50} ", " d_{90} ", " d_{95} ", " d_{99} ", etc. are used herein it should be understood that the specific values or ranges used in connection therewith are always meant to be determined from the volume distribution curve under the presumption of spherical particles using laser diffraction and the conditions set forth in the section entitled "Determination of particle size distribution" herein.

In one embodiment of the invention, the d_{90} value of (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is at the most 25 μm , such as at the most 20 μm , e.g. at the most 18 μm , or at the most 16 μm . In a further embodiment of the invention, the d_{90} value of (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, may be even lower, such as at the most 14 μm , e.g. at the most 12 μm , at the most 10 μm , at the most 8 μm , at the most 6 μm , at the most 5 μm or at the most 4 μm . Analogously, the d_{50} value of (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, will typically be at the most 10 μm , such as at the most 9 μm , e.g. at the most 8 μm , at the most 7 μm or at the most 6 μm . In a further embodiment of the invention, the d_{50} value of (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, may be even lower, such as at the most 5 μm , e.g. at the most 4 μm , at the most 3 μm or at the most 2 μm .

18

Stated differently, the d_{90} value of (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is typically in the range from 0.1-30 μm , such as in the range from 0.5-30 μm , e.g. in the range from 0.5-25 μm . In a preferred embodiment of the invention the d_{90} value of (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is in the range from 0.5-20 μm , such as in the range from 1-20 μm , e.g. in the range from 2-18 μm , in particular in the range from 4-18 μm . Analogously, the d_{50} value of (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, will typically be in the range from 0.1-10 μm , such as in the range from 0.5-10 μm , e.g. in the range from 1-8 μm , in the range from 2-8 μm or in the range from 2-6 μm .

As will be understood from the present disclosure, including the Examples provided herein, it is of utmost importance that the drug substance is released in a fast and reliable manner under acidic conditions. Thus, in the present context, the terms "fast-release" or "immediate-release" mean that at least 70% of the drug substance (i.e. (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl] or a pharmaceutically acceptable salt thereof) is dissolved from the solid pharmaceutical formulation within 30 minutes as determined by the USP 28 Paddle Method using 0.05 M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{HCl}$ buffer adjusted to pH 3.0 at 37°C as the dissolution media and 50 rpm as the stirring rate. In a preferred embodiment of the invention at least 75%, more preferably at least 80%, of the drug substance is dissolved from the solid pharmaceutical formulation within 30 minutes as determined by the USP 28 Paddle Method described herein.

As will also be understood from the present disclosure it is of utmost importance that the solid pharmaceutical formulation contains a "high-load" of drug substance due to the relative large amount of drug substance needed for administration to patients. Thus, in the present context, the terms "high-load" or "high-drug-load" mean that the solid pharmaceutical formulation contains at least 50% by weight, calculated on the basis of the total weight of the formulation, of the drug substance (i.e. (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl] or a pharmaceutically acceptable salt thereof). In an interesting embodiment of the invention the solid pharmaceutical formulation comprises at least 55% by weight, at least 60% by weight, at least 65% by weight, at least 70% by weight, at least 75% by weight, at least 80% by weight, at least 85% by weight or at least 90% by weight of the drug substance, calculated on the basis of the total weight of the formulation. Stated differently, the solid pharmaceutical formulation typically comprises 50-90% by weight, calculated on the basis of the total weight of the formulation, of the drug substance (i.e. (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl] or a pharmaceutically acceptable salt thereof). In an interesting embodiment of the invention the solid pharmaceutical formulation comprises 50-85% by weight, such as 55-80% by weight, e.g. 60-75% by weight, preferably 60-70% by weight, such as 65-70% by weight of the drug substance, calculated on the basis of the total weight of the formulation.

99

The present invention is, at least in part, based on the surprising discovery that incorporation of a carboxymethylcellulose-based disintegrant in the solid pharmaceutical formulation seems necessary in order to obtain a sufficient fast and reliable release, whereas other commonly used disintegrants proved less useful, cf. Figs. 4-6 herein. The solid pharmaceutical formulation typically comprises 1-25% by weight of the carboxymethylcellulose-based disintegrant, calculated on the basis of the total weight of the formulation. In a preferred embodiment of the invention, the solid pharmaceutical formulation comprises 1-20% by weight of the carboxymethylcellulose-based disintegrant, such as 1-15% by weight of the carboxymethylcellulose-based disintegrant, e.g. 1-10% by weight of the carboxymethylcellulose-based disintegrant, preferably 1-7.5% by weight of the carboxymethylcellulose-based disintegrant, such as 1-5% by weight of the carboxymethylcellulose-based disintegrant, e.g. 2-5% by weight of the carboxymethylcellulose-based disintegrant, more preferably 3-4% by weight of the carboxymethylcellulose-based disintegrant, such as about 3.5% by weight of the carboxymethylcellulose-based disintegrant, calculated on the basis of the total weight of the formulation.

The carboxymethylcellulose-based disintegrant may be present as free acid, but is preferably in the form of a salt, e.g. in the form of an alkali metal salt, such as the potassium salt or the sodium salt, in particular the sodium salt, or in the form of a salt of a divalent metal ion, such as the magnesium salt, the calcium salt or the zinc salt, in particular the calcium salt. The carboxymethylcellulose-based disintegrant may be cross-linked or non-cross-linked. Specific examples of preferred non-cross-linked carboxymethylcellulose-based disintegrant include carboxymethylcellulose calcium (carmellose calcium) and carboxymethylcellulose sodium (carmellose sodium), in particular carboxymethylcellulose calcium. In a highly preferred embodiment of the invention the carboxymethylcellulose-based disintegrant is cross-linked. Furthermore, the carboxymethylcellulose-based disintegrant is preferably in the form of a salt, in particular in the form of the sodium salt (also known as croscarmellose sodium). Croscarmellose sodium is commercially available under the tradenames Ac-Di-Sol®, Explocel® and Solutab®.

The drug substance itself may be the free base, i.e. (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl] or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in particular an acid addition salt. Such salts may be formed from suitable inorganic or organic acids. Examples of suitable inorganic acids include the halogen acids, such as hydrochloric acid; sulfuric acid; and phosphoric acid. Examples of suitable organic acids include carboxylic, phosphonic, sulfonic or sulfamic acids, such as acetic acid, propionic acid, octanoic acid, decanoic acid, dodecanoic acid, glycolic acid, lactic acid, 2-hydroxybutyric acid, gluconic acid, glucose monocarboxylic acid, fumaric acid, succinic acid, adipic acid, pimelic acid, suberic acid, azelaic acid, malic acid, tartaric acid, citric acid, glucaric acid, galactaric acid; amino acids, such as glutamic acid, aspartic acid, N-methylglycine, acetylaminoacetic acid, N-acetyl-asparagine and N-acetylcysteine; pyruvic acid, acetoacetic acid, phosphoserine, 2- or 3-glycerophosphoric acid, glucose-6-phosphoric acid, glucose-1-phosphoric acid, fructose-

20

1,6-bis-phosphoric acid, maleic acid, hydroxymaleic acid, methylmaleic acid, cyclohexane-carboxylic acid, adamantanecarboxylic acid, benzoic acid, salicylic acid, 1- or 3-hydroxy-naphthyl-2-carboxylic acid, 3,4,5-trimethoxybenzoic acid, 2-phenoxybenzoic acid, 2-acetoxybenzoic acid, 4-aminosalicylic acid, phthalic acid, phenylacetic acid, mandelic acid, cinnamic acid, glucuronic acid, galacturonic acid, methane- or ethane-sulfonic acid, 2-hydroxyethanesulfonic acid, ethane-1,2-disulfonic acid, 2-, 3-, or 4-methylbenzenesulfonic acid, methylsulfuric acid, ethylsulfuric acid, dodecylsulfuric acid, N-cyclohexylsulfamic acid, N-methyl-, N-ethyl-, or N-propyl-sulfamic acid, or other organic acids, such as ascorbic acid.

In the most preferred embodiment of the invention the drug substance is the succinate salt of (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl].

Herein, the term "pynasunate" refers to the succinate salt of (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], i.e. (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl]ammonium hydrogen succinate. Pynasunate is described in WO 98/35958.

The solid pharmaceutical formulation of the invention may, in addition to the carboxymethylcellulose-based disintegrant and micronised (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, contain one or more additional pharmaceutically acceptable excipients. These excipients may, for example, be:

- Inert diluents or fillers,

such as sucrose, sorbitol, sugars, mannitol, microcrystalline cellulose, starches, sodium chloride, sodium phosphate, calcium carbonate, calcium phosphate, calcium sulfate or lactose, e.g. lactose monohydrate. The inert diluent or filler is typically present in an amount from 1-50% by weight of the total formulation. Preferably, the inert diluent or filler is present in an amount from 10-40% by weight of the total formulation, more preferably in an amount from 20-30% by weight of the total formulation. In a preferred embodiment of the invention, the inert filler or diluent is lactose, in particular lactose monohydrate.

- Binders,

such as sucrose, glucose, sorbitol, acacia, alginic acid, sodium alginate, gelatine, starch, pregelatinised starch, microcrystalline cellulose, magnesium aluminium silicate, carboxymethylcellulose sodium (CMC sodium), methylcellulose, ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), polyvinylacetate, polyethylene glycol or polyvinylpyrrolidone, e.g. PVP K12, PVP K15, PVP K17, PVP K25, PVP K30, PVP K60, PVP K90, PVP K120 or combinations thereof. The binder is typically present in an amount from 0.5-30% by weight of the total formulation. Preferably, the binder is present in an amount from 1-20% by weight of the total formulation, such as from 1-15% by weight of the total formulation, e.g. from 1-10% by weight of the total formulation, more preferably in an amount from 1-5% by weight of the total formulation. In a preferred embodiment of the invention, the binder is HPMC, in particular HPMC having viscosity grade 3 or 5.

- Lubricants, including glidants and antiadhesives, such as magnesium stearate, zinc stearate, stearic acid, silicas, hydrogenated vegetable oils or talc. The lubricant is typically present in an amount from 0.1-10% by weight of the total formulation. Preferably, the lubricant is present in an amount from 0.2-5% by weight of the total formulation, such as from 0.5-5% by weight of the total formulation, e.g. from 1-5% by weight of the total formulation, more preferably in an amount from 1-3% by weight of the total formulation. In a preferred embodiment of the invention, the lubricant is magnesium stearate.

- Disintegrants (in addition to the carboxymethylcellulose-based disintegrant), such as cross-linked povidone, sodium starch glycolate, maize starch or potato starch.

- Surfactants and wetting agents, such as naturally occurring phosphatides, e.g. lecithin or soybean lecithin; condensation products of ethylene oxide with e.g. a fatty acid, a long chain fatty alcohol, or a partial ester derived from fatty acids and a hexitol or a hexitol anhydride, for example polyoxyethylene stearate, polyoxyethylene sorbitol monooleate, polyoxyethylene sorbitan monooleate, etc.; or salts of long-chain aliphatic phosphates, such as sodium lauryl sulphate.

Examples of other pharmaceutically acceptable excipients which may be incorporated in the solid pharmaceutical formulation of the invention include colorants, flavouring agents, plasticizers, humectants, buffering agents, etc.

The solid pharmaceutical formulations of the invention may also contain further drug substances, such as anti-cancer agents.

In those cases where the pharmaceutical formulation is in the form of a solid dosage form, in particular a solid unit dosage form (e.g. a tablet, sachet or capsule, in particular a tablet), the unit dosage form is adapted for oral administration and may be provided with a coating, such as a film coating, a sugar coating, or the like. Thus, a suitable coating for the solid unit dosage form according to the invention may, for example, be a sugar coating or a film coating based on one or more of the ingredients: Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), methylcellulose, ethylcellulose, hydroxyethylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, carboxymethylcellulose sodium, acrylate polymers (e.g. Eudragit®), polyethylene glycols or polyvinylpyrrolidone. Preferably, the coating is a film coating based on HPMC.

In a highly preferred embodiment of the invention, the solid unit dosage form is in the form of a tablet, preferably a coated tablet, more preferably a film-coated tablet. Concerning the tablet aspect it was particularly surprising that tablets could be prepared which not only had a significantly higher drug load compared to a reference capsule formulation but which also permitted the elimination of surfactant/wetting agent.

12

Accordingly, in a preferred embodiment of the invention the formulation of the invention does not contain a wetting agent and/or a surfactant.

In addition, and as can be seen from Fig. 6 herein, it was surprisingly found that even with almost double drug load, the compressed and film-coated tablets exhibited similar *in vitro* dissolution behaviour as the simple, non-compressed granules contained in capsules. Moreover, as is evident from the *in vivo* data presented in Example 6 herein, the bioavailability of the tablets of the invention was found to be equivalent to the bioavailability of the capsules described in Comparative Example 2 (formulation D) herein.

The uncoated tablet typically has a weight in the range from 400-650 mg, such as in the range of 400-600 mg, e.g. in the range of 425-575 mg, preferably in the range of 450-550 mg, such as in the range of 475-525 mg, e.g. about 500 mg. The coated tablet typically has a weight in the range from 415-665 mg, such as in the range of 415-615 mg, e.g. in the range of 440-590 mg, preferably in the range of 465-565 mg, such as in the range of 490-540 mg, e.g. in the range of 510-520 mg, in particular about 513 mg.

The amount of active drug substance, in particular (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl]ammonium hydrogen succinate, present in the tablet will typically be in the range from 200-600 mg, preferably 250-500 mg, such as 250-450 mg, e.g. 300-400 mg, more preferably 300-350 mg, such as 325-350 mg, e.g. about 335 mg.

In an interesting embodiment of the invention, the uncoated tablets contain the following ingredients:

<u>Ingredient</u>	<u>%</u>
Drug substance (e.g. pynasunate)	50-95
Filler (e.g. lactose monohydrate)	1-50
Binder (e.g. HPMC)	1-20
Disintegrant (e.g. croscamellose sodium)	1-25
<u>Lubricant (e.g. magnesium stearate)</u>	<u>0.1-10</u>

The respective uncoated tablets may be coated.

In a preferred embodiment of the invention, the uncoated tablets contain the following ingredients:

<u>Ingredient</u>	<u>%</u>
Drug substance (e.g. pynasunate)	50-80
Filler (e.g. lactose monohydrate)	10-40
Binder (e.g. HPMC)	1-10
Disintegrant (e.g. croscamellose sodium)	1-10
<u>Lubricant (e.g. magnesium stearate)</u>	<u>1-5</u>

23

The respective uncoated tablets may be coated.

In an even more preferred embodiment of the invention, the uncoated tablets contain the following ingredients:

<u>Ingredient</u>	<u>%</u>
Drug substance (e.g. pynasunate)	60-70
Filler (e.g. lactose monohydrate)	20-30
Binder (e.g. HPMC)	1-5
Disintegrant (e.g. croscamellose sodium)	2-5
<u>Lubricant (e.g. magnesium stearate)</u>	<u>1-3</u>

The respective uncoated tablets may be coated.

In the most preferred embodiment of the invention, the uncoated tablets contain the following ingredients:

<u>Ingredient</u>	<u>%</u>
Drug substance (e.g. pynasunate)	64-69
Filler (e.g. lactose monohydrate)	22-26
Binder (e.g. HPMC)	1-3
Disintegrant (e.g. croscamellose sodium)	3-4
<u>Lubricant (e.g. magnesium stearate)</u>	<u>1-3</u>

The respective uncoated tablets may be coated.

Stated differently, the uncoated tablets may, in a preferred embodiment of the invention, contain the following ingredients:

<u>Ingredient</u>	<u>Amount (mg)</u>
Drug substance (e.g. pynasunate)	300-400
Filler (e.g. lactose monohydrate)	50-200
Binder (e.g. HPMC)	3-25
Disintegrant (e.g. croscamellose sodium)	5-40
<u>Lubricant (e.g. magnesium stearate)</u>	<u>2-25</u>
Total	360-690

The respective uncoated tablets may be coated.

In an even more preferred embodiment of the invention, the uncoated tablets contain the following ingredients:

<u>Ingredient</u>	<u>Amount (mg)</u>
Drug substance (e.g. pynasunate)	300-350
Filler (e.g. lactose monohydrate)	100-150
Binder (e.g. HPMC)	5-20
Disintegrant (e.g. croscamellose sodium)	10-30
<u>Lubricant (e.g. magnesium stearate)</u>	<u>5-15</u>
Total	420-565

The respective uncoated tablets may be coated.

In the most preferred embodiment of the invention, the uncoated tablets contain the following ingredients:

<u>Ingredient</u>	<u>Amount (mg)</u>
Drug substance (e.g. pynasunate)	330-340, e.g. 335
Filler (e.g. lactose monohydrate)	110-130, e.g. 123.5
Binder (e.g. HPMC)	10-20, e.g. 14
Disintegrant (e.g. croscamellose sodium)	15-20, e.g. 17.5
<u>Lubricant (e.g. magnesium stearate)</u>	<u>8-12, e.g. 10</u>
Total	473-522, e.g. 500

The respective uncoated tablets may be coated.

As will be understood from the description *supra* as well as Figs. 2 and 3 herein, the solid unit dosage form of the invention is typically prepared by means of a granulation process, i.e. the micronised drug substance, together with appropriate excipients, is subjected to a granulation process, preferably a wet granulation process, such as a high shear granulation process. After the granulation process, the granules are processed further into the final solid unit dosage form. In one embodiment of the invention the granules may be filled into sachets or capsules, such as hard gelatine capsules. However, in a preferred embodiment of the invention the granules are processed into tablets by compression and subsequently film-coated. As will be understood, the carboxymethylcellulose-based disintegrant may, in one embodiment of the invention, be added before or during the granulation process. In this case the carboxymethylcellulose-based disintegrant can be regarded as an "inner phase" component since it forms part of the granule as such. In another embodiment of the invention, the carboxymethylcellulose-based disintegrant is added to the granules after the granulation process has been completed, i.e. the carboxymethylcellulose-based disintegrant can be regarded as an "outer component". Thus, the carboxymethylcellulose-based disintegrant may be incorporated in the granules of the solid unit dosage form as an "inner phase" component or as an "outer phase" component or as a combination thereof. In a preferred embodiment of the invention, the carboxymethylcellulose-based disintegrant is present as an "outer phase" component.

25

Accordingly, the present invention is also directed to a process for the preparation of granules comprising a carboxymethylcellulose-based disintegrant (in the outer phase) and at least 50% by weight of the total granule of micronised (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, said process comprising the steps of

- i) preparing a liquid medium comprising the binder
- ii) preparing a powder mixture comprising at least 50% by weight of the powder mixture of micronized (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof
- iii) subjecting said powder mixture and said liquid medium to a granulation process to obtain granules;
- iv) optionally extruding and shaping the granules
- v) optionally drying the granules
- vi) adding a carboxymethylcellulose-based disintegrant to the granules
- vii) optionally continuing the granulation process
- viii) optionally adding a lubricant to the granules
- ix) optionally continuing the granulation process and
- x) collecting the granules

In a further aspect the present invention is directed to a process for the preparation of granules comprising a carboxymethylcellulose-based disintegrant (in the inner phase) and at least 50% by weight of the total granule of micronised (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, said process comprising the steps of

- i) preparing a liquid medium comprising the binder
- ii) preparing a powder mixture comprising a carboxymethylcellulose-based disintegrant and at least 50% by weight of the powder mixture of micronized (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- iii) subjecting said powder mixture and said liquid medium to a granulation process to obtain granules;
- iv) optionally extruding and shaping the granules
- v) optionally drying the granules
- vi) optionally continuing the granulation process
- vii) optionally adding a lubricant to the granules
- viii) optionally continuing the granulation process and
- ix) collecting the granules.

As explained *supra*, the granules obtainable by the processes described above may be further processed into a solid unit dosage form. Accordingly, in a still further aspect the present invention relates to a process for preparing a solid unit dosage form according to the invention, said process comprising the steps of

26

- i) preparing granules according to the methods described herein; and
- ii) formulating said granules into solid unit dosage forms.

Furthermore it is well-known to the person skilled in the art that if using a wet granulation step for manufacturing granules, over-wetting has to be avoided completely. For example, the amount of granulating liquid is very critical for the granulation process and can normally only be varied within a very small range Ritschel et al. *Die Tablette - Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung* 2. Ed. Editio Cantor Verlag Aulendorf, pp. 270-271). If over-wetting occurs very huge granules will immediately be formed, which are difficult to process further. Accordingly, the entire batch will be lost. Nevertheless, the present inventors have surprisingly found that the manufacturing process of the invention is surprisingly robust with regard to over-wetting. For example, an over-wetted granulated mass can be passed through the shredder and processed to granules with good flowability and the same compression characteristics compared to not-over-wetted batches.

Medical use

The present invention provides means and methods for treating certain cancers or tumours or tumour angiogenesis, in any suitable animal, preferably in a mammal, and in particular in a human being.

The term "solid malignant tumor" is intended to indicate an abnormal malignant mass of tissue that is not inflammatory, which arises without obvious cause from cells of preexistent tissue, which possesses no physiologic function and which has the ability to invade normal cells and spread throughout the body. Examples of typical solid malignant tumours include breast carcinoma, non-small cell lung cancer, colon carcinoma, renal cell carcinoma and malignant melanoma.

The term "carcinoma" is intended to indicate a malignant tumour of epithelial origin. Epithelial tissue covers or lines the body surfaces inside and outside the body. Examples of epithelial tissue are the skin and the mucosa and serosa that line the body cavities and internal organs, such as intestines, urinary bladder, uterus, etc. Epithelial tissue may also extend into deeper tissue layers to form glands, such as mucus-secreting glands.

The term "sarcoma" is intended to indicate a malignant tumour growing from connective tissue, such as cartilage, fat, muscles, tendons and bones.

The term "leukaemia" is intended to indicate a blood cancer, i.e. a cancer that originates from the bone marrow and which keeps the marrow from producing normal red and white blood cells and platelets.

27

The term "lymphoma" refers to a cancer that originates in the nodes or glands of the lymphatic system.

The term "glioma", when used herein, is intended to cover a malignant tumor originating from glial cells.

The term "inhibition" or "inhibit" as used in connection with treatment of solid tumours is intended to cover the delayed appearance of primary or secondary tumours, slowed development of primary or secondary tumours, decreased occurrence of primary or secondary tumours, slowed or decreased severity of secondary effects of disease, arrested tumour growth and regression of tumours. The term "reduction" or "reducing" in connection with tumour size is covered by the term "inhibition" or "inhibit". The reduction of the solid tumour refers to a reduction of the tumour volume. For example, a 10% reduction of a solid tumour means that the volume of the treated tumour has been reduced with 10%.

An important aspect of the present invention lies in the therapeutic application of the solid pharmaceutical formulation of the invention.

Thus, the present invention is also directed to a solid pharmaceutical formulation of the invention for use as a medicament. In particular, the present invention is directed to use of the solid pharmaceutical formulation of the invention for the manufacture of a medicament for treatment of cancer. Alternatively stated, the present invention is directed to a method of treating cancer, said method comprising administering a therapeutically effective amount of the solid pharmaceutical formulation of the invention to a patient in need thereof.

In the present context the term "treatment of a cancer" or "treating a mammal having a cancer" is intended to mean that the solid pharmaceutical formulation described herein is administered in a therapeutically effective amount which is sufficient to *i)* inhibit growth of the tumour, *ii)* facilitate tumour regression, i.e. reduce the size of the tumour, *iii)* remove the tumour and/or *iv)* inhibit cancer cell metastasis.

The solid pharmaceutical formulation will be administered to patients in a "therapeutically effective" dose, i.e. in a dose that is sufficient to produce the desired effects in relation to the condition for which it is administered. The exact dose will depend on the cancer form to be treated, and will be ascertainable by one skilled in the art using known techniques. A suitable dose of the drug substance, in particular pynasunate, is contemplated to be in the range of about 0.5-3 g/patient/day, preferably 1-2 g/patient/day, such as 1-1.5 g/patient/day, e.g. 1.3-1.4 g/patient/day, in particular 1.34 g/patient/day.

In a very interesting embodiment of the invention said cancer is a carcinoma, such as a carcinoma selected from the group consisting of malignant melanoma, basal cell carcinoma, ovarian carcinoma, breast carcinoma, non-small cell lung cancer, renal cell carcinoma, bladder carcinoma, recurrent superficial bladder cancer, stomach carcinoma,

28

prostatic carcinoma, pancreatic carcinoma, lung carcinoma, cervical carcinoma, cervical dysplasia, laryngeal papillomatosis, colon carcinoma, colorectal carcinoma and carcinoid tumours, in particular selected from the group consisting of malignant melanoma, non-small cell lung cancer, breast carcinoma, colon carcinoma and renal cell carcinoma.

Thus, in one embodiment of the invention said cancer is malignant melanoma, such as superficial spreading melanoma, nodular melanoma, lentigo maligna melanoma, acral melanoma, amelanotic melanoma or desmoplastic melanoma. In another embodiment of the invention said cancer is non-small cell lung cancer. In still another embodiment of the invention said cancer is breast carcinoma. In a further embodiment of the invention said cancer is colon carcinoma. In an even further embodiment of the invention said cancer is renal cell carcinoma.

In a further interesting embodiment of the invention said cancer is a sarcoma, such as a sarcoma selected from the group consisting of osteosarcoma, Ewing's sarcoma, chondrosarcoma, malignant fibrous histiocytoma, fibrosarcoma and Kaposi's sarcoma.

In an even further interesting embodiment of the invention said cancer is a glioma.

As will be understood by the skilled person, the above-mentioned cancer types (i.e. carcinomas, sarcomas and gliomas) are characterised by the presence of solid tumours.

In an even further interesting embodiment of the invention said cancer is a lymphoma, such as a lymphoma selected from the group consisting of Hodgkin's disease, non-Hodgkin's disease, B-cell lymphoma, T-cell lymphoma, follicular lymphoma, Burkitt's lymphoma and mycosis fungoides.

In still another interesting embodiment of the invention said cancer is a myeloma, such as multiple myeloma.

One important use in cancer therapy is the reduction and blockade of ascites formation in abdominal tumours of different origin (e.g. uterine endometrium, ovarian cancer, colon cancer) also for mesothelioma.

In addition to its use as anticancer agent the formulation of the invention can be used for other diseases characterised by overshooting angiogenesis, like macular degeneration due to vessel in-growth, corneal transplataion due to lymphatic vessel ingrowth and thereby breakage of the immune privilege. It is helpful in diseases like rheumatoid arthritis with vessels growing ectopically towards the joints. As mentioned above it is effective in asthma. Also diseases with female cycle associated vessel growth are influenced beneficially as is the case for endometriosis.

It will be understood that an even more effective treatment of the various cancer forms may be obtained by combination therapy where the solid pharmaceutical formulation of

the invention is combined with a suitable chemotherapeutic agent and/or is combined with radiotherapy and/or is combined with surgery.

Thus, a further aspect the present invention relates to the use of a solid pharmaceutical formulation of the invention for the manufacture of a medicament for treatment of cancer in combination with a chemotherapeutic agent. Analogously, a further aspect of the present invention relates to a method of treating cancer, said method comprising administering a therapeutically effective amount of the solid pharmaceutical formulation of the invention and a chemotherapeutic agent to a patient in need thereof.

Specific examples of suitable chemotherapeutic agents include chemotherapeutic agents selected from the group consisting of adrenocorticosteroids, such as prednisone, dexamethasone or decadron; altretamine (hexalen, hexamethylmelamine (HMM)); amifostine (ethyol); aminoglutethimide (cytadren); amsacrine (M-AMSA); anastrozole (arimidex); androgens, such as testosterone; asparaginase (elspar); bacillus calmette-gurin; bicalutamide (casodex); bleomycin (blenoxane); busulfan (myleran); carboplatin (paraplatin); carmustine (BCNU, BICNU); chlorambucil (leukeran); chlorodeoxyadenosine (2-CDA, cladribine, leustatin); cisplatin (platinol); cytosine arabinoside (cytarabine); dacarbazine (DTIC); dactinomycin (actinomycin-D, cosmegen); daunorubicin (cerubidine); docetaxel (taxotere); doxorubicin (adriamycin); epirubicin; estramustine (emcyt); estrogens, such as diethylstilbestrol (DES); etoposide (VP-16, VePesid, etopophos); fludarabine (fludara); flutamide (eulexin); 5-FUDR (floxuridine); 5-fluorouracil (5-FU); gemcitabine (gemzar); goserelin (zodalex); herceptin (trastuzumab); hydroxyurea (hydrea); idarubicin (Idamycin); ifosfamide; IL-2 (proleukin, aldesleukin); Interferon alpha (intron A, roferon A); irinotecan (camptosar); leuprolide (lupron); levamisole (ergamisole); lomustine (CCNU); mechlorathamine (mustargen, nitrogen mustard); melphalan (alkeran); mercaptopurine (purinethol, 6-MP); methotrexate (mexate); mitomycin-C (mutamucin); mitoxantrone (novantrone); octreotide (sandostatin); pentostatin (2-deoxycofomycin, nipent); plicamycin (mithramycin, mithracin); procarbazine (matulane); streptozocin; tamoxifen (nolvadex); taxol (paclitaxel); teniposide (vumon, VM-26); thiotepa; topotecan (hycamtin); tretinoin (vesanoid, all-trans retinoic acid); vinblastine (valban); vincristine (oncovin) and vinorelbine (navelbine).

Other chemotherapeutic agents, which may be useful for the purposes described herein include the chemotherapeutic agents mentioned in column 12, line 62 to column 13, line 42 of US 6,482,802. For a description of these and other chemotherapeutic agents, see *The Merck Index*, 12th edition, pp. THER 13-14.

It will be understood that the chemotherapeutic agent is selected under due consideration of the actual cancer form. In a preferred embodiment of the invention the following chemotherapeutic agents are used (together with the solid pharmaceutical formulation described herein) for treatment of the following specific cancer forms: malignant melanoma and cisplatin; malignant melanoma and IL-2; renal cell carcinoma and doxorubicin; renal cell carcinoma and IL-2; breast carcinoma and doxorubicin; breast

30

carcinoma and taxol; colon carcinoma and 5-fluorouracil; colon carcinoma and cisplatin; and non-small cell lung cancer and cisplatin.

The invention is further described in the following examples. The examples should not, in any manner, be understood as limiting the generality of the present specification and claims.

MATERIALS AND METHODS

Determination of particle size distribution

Determination of the particle size volume distribution of pynasunate was performed by laser diffraction using the following equipment and settings:

Apparatus:	Sympatec Helos (H0583)
Dispersion system:	Aerial dry dispersion using Sympatec Rodos module
Focal length:	125 mm
Volume of air stream:	2 m ³ /h
Prepressure:	2 bar
Dispersion pressure:	3 bar
Sample feed:	Via rotating round brush
Lens:	R3 (0.9-175 µm)
Optical concentration:	0.8 – 20%
Measurement time:	2 seconds
Optical model:	Fraunhofer under the presumption of spherical particles.

Using the above-indicated settings, the particle size volume distribution of the micronised pynasunate particles used in the Examples herein was so that 90% of the particles had a particle size diameter equal to or less than 15 µm ($d_{90}=15\text{ }\mu\text{m}$), and 50% of the particles had a particle size diameter equal to or less than 6 µm ($d_{50}=6\text{ }\mu\text{m}$). The particle size distribution of the micronised pynasunate particles is shown in Fig. 1.

Dissolution method

Determination of pynasunate dissolution from film-coated tablets or granules filled into gelatine capsules was performed in accordance with the USP 28 Paddle Method using the following test parameters:

Apparatus:	USP dissolution apparatus 2 with six covered glass vessels and paddle stirrers
Medium:	0.05 M phosphate buffer ($\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{HCl}$), degassed. The pH value was finally adjusted to 3.00 ± 0.05
Filling volume:	1000 ml
Temperature:	$37^\circ\text{C}\pm0.5^\circ\text{C}$
Stirring rate:	$50\text{ rpm}\pm2\text{ rpm}$
Sampling times:	5, 10, 15, 30, 45 and 60 minutes
Detection:	UV-measurement at 316 nm

31

EXAMPLES**Comparative Example 1: Pynasunate capsules**

Capsules of the following composition were prepared:

<u>Ingredient</u>	<u>Formulation A</u>		<u>Formulation B</u>	
	<u>Amount (mg)</u>	<u>%</u>	<u>Amount (mg)</u>	<u>%</u>
<i>Inner phase</i>				
Micronised pynasunate	67.0	21.6	134.0	43.2
Lactose monohydrate	161.2	52.0	103.3	33.3
Microcrystalline cellulose	33.9	10.9	24.8	8.0
Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)	13.4	4.3	13.4	4.3
<i>Outer phase</i>				
Croscarmellose sodium	31.0	10.0	31.0	10.0
Collodial silicon dioxide	1.0	0.3	1.0	0.3
<u>Magnesium stearate</u>	<u>2.4</u>	<u>0.8</u>	<u>2.4</u>	<u>0.8</u>
Total	310.0		310.0	
<u>Hard gelatine capsule size</u>	<u>0</u>		<u>0</u>	

The dissolution properties of the capsules were investigated using the USP 28 Paddle Method described above. It was found that the dissolution properties of both Formulation A and B were unsatisfactory (less than 80% dissolved after 60 minutes). Furthermore, the obtained data were highly variable.

Comparative Example 2: Pynasunate capsules containing surfactant

Capsules of the following composition were prepared:

<u>Ingredient</u>	<u>Formulation C</u>		<u>Formulation D</u>	
	<u>Amount (mg)</u>	<u>%</u>	<u>Amount (mg)</u>	<u>%</u>
<i>Inner phase</i>				
Micronised pynasunate	67.0	19.7	134.0	39.4
Lactose monohydrate	187.0	55.0	120.0	35.3
Microcrystalline cellulose	37.4	11.0	37.4	11.0
Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)	8.5	2.5	8.5	2.5
Sodium lauryl sulfate (SDS)	1.7	0.5	1.7	0.5
<i>Outer phase</i>				
Croscarmellose sodium	34.0	10.0	34.0	10.0
Collodial silicon dioxide	1.7	0.5	1.7	0.5
<u>Magnesium stearate</u>	<u>2.7</u>	<u>0.8</u>	<u>2.7</u>	<u>0.8</u>
Total	340.0		340.0	
<u>Hard gelatine capsule size</u>	<u>0</u>		<u>0</u>	

32
30

The dissolution properties of the capsules were investigated using the USP 28 Paddle Method described above. It was found that the dissolution properties of both Formulation C and D were satisfactory (more than 70% dissolved after 30 minutes).

Example 1: High-load pynasunate tablets - disintegrant in inner phase

Tablets of the following composition were prepared:

Formulation 1		
<u>Ingredient</u>	<u>Amount (mg)</u>	<u>%</u>
<i>Inner phase</i>		
Micronised pynasunate	335.0	67.0
Lactose monohydrate	123.5	24.7
Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)	14.0	2.8
Croscarmellose sodium	17.5	3.5
<i>Outer phase</i>		
<u>Magnesium stearate</u>	<u>10.0</u>	<u>2.0</u>
Total	500.0	
<u>Coating</u>		
Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)	5.6	
Talc	1.5	
Titanium dioxide	4.1	
<u>Ferric oxide pigment, yellow</u>	<u>1.8</u>	
Film coating weight	13.0	

The tablets were obtained by the granulation/compression process shown in Fig. 2. In short, the tablets were prepared as follows:

8.4 g HPMC was dissolved in 57.0 g purified water. The suspension was stirred until a clear binder solution was achieved. The completeness of the dissolution was visually checked.

134.0 g micronised pynasunate was charged in a high shear mixer with 49.4 g lactose monohydrate. 7.0 g croscarmellose sodium was added. The mixture was blended for 10 min at 200 UpM. 43.6 g of the above-mentioned binder solution was slowly added to the dry blend. The wet mixture was kneaded for 5 min and passed through a grater/shredder. The wet granules were dried in a drying cabinet at 50°C until the relative humidity of the granules achieved 30-55 % relative humidity at room temp. The granules were equalised using a 1.0 mm sieve.

A free fall blender was charged with the granules and 4.0 g magnesium stearate. The mixture was blended for 30 sec at a rotation speed of 20-25 UpM.

Using a single punch press capsule-shaped tablets were manufactured.

37

Example 2: High-load pynasunate tablets - disintegrant in outer phase

Tablets of the following composition were prepared:

Ingredient	Formulation 2	
	Amount (mg)	%
<i>Inner phase</i>		
Micronised pynasunate	335.0	67.0
Lactose monohydrate	123.5	24.7
Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)	14.0	2.8
<i>Outer phase</i>		
Croscarmellose sodium	17.5	3.5
Magnesium stearate	10.0	2.0
Total	500.0	
<u>Coating</u>		
Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)	5.6	
Talc	1.5	
Titanium dioxide	4.1	
Ferric oxide pigment, yellow	1.8	
Film coating weight	13.0	

The tablets were obtained by the granulation/compression process shown in Fig. 3. In short, the tablets were prepared as follows:

112.0 g HPMC was dissolved in purified water at a temperature of 50–60°C. The suspension was stirred until a clear binder solution was achieved. The completeness of the dissolution was visually checked.

988.0 g lactose monohydrate was charged in a high shear mixer with 2680.0 g micronised pynasunate. The mixture was blended for 5 min at 80 UpM. 872.0 g of the above-mentioned binder solution was slowly added to the dry blend. The wet mixture was kneaded at a rotation speed of 80 UpM twice for 3–5 min, and the consistence of the granules was visually checked. The wet mass was then passed through a shredder equipped with a 3.0 mm sieve. The wet granules were transferred to a fluid bed dryer and dried with a inlet temperature of 50°C and a air flow of approximately 150 m³/h until a relative humidity of 40–60% was been achieved. The granules were equalised using a 1.0 mm sieve.

A free fall blender was charged with the granules and 140.0 g croscarmellose sodium. The mixture was blended for 15 min at a rotation speed of 20–36 UpM. The free fall blender was then charged with 80.0 g magnesium stearate. The mixture was blended for 1 min at a rotation speed of 20–36 UpM.

Using a single punch press capsule-shaped tablets (17.6 x 6.7 mm) were manufactured.

3A

Example 3A: High-load pynasunate tablets containing CMC calcium in inner phase

Tablets were prepared as described in Example 1, the only difference being that the disintegrant, croscarmellose sodium, was replaced by another disintegrant, namely carmellose calcium.

Example 3B: High-load pynasunate tablets containing maize starch in inner phase

Tablets were prepared as described in Example 1, the only difference being that the disintegrant, croscarmellose sodium, was replaced by another disintegrant, namely maize starch.

Example 3C: High-load pynasunate tablets containing potato starch in inner phase

Tablets were prepared as described in Example 1, the only difference being that the disintegrant, croscarmellose sodium, was replaced by another disintegrant, namely potato starch.

Example 3D: High-load pynasunate tablets containing rice starch in inner phase

Tablets were prepared as described in Example 1, the only difference being that the disintegrant, croscarmellose sodium, was replaced by another disintegrant, namely rice starch.

Example 4A: High-load pynasunate tablets containing CMC calcium in outer phase

Tablets were prepared as described in Example 2, the only difference being that the disintegrant, croscarmellose sodium, was replaced by another disintegrant, namely carmellose calcium.

Example 4B: High-load pynasunate tablets containing cross-linked povidone in outer phase

Tablets were prepared as described in Example 2, the only difference being that the disintegrant, croscarmellose sodium, was replaced by another disintegrant, namely cross-linked povidone.

Example 4C: High-load pynasunate tablets containing maize starch in outer phase

Tablets were prepared as described in Example 2, the only difference being that the disintegrant, croscarmellose sodium, was replaced by another disintegrant, namely maize starch.

Example 4D: High-load pynasunate tablets containing potato starch in outer phase

Tablets were prepared as described in Example 2, the only difference being that the disintegrant, croscarmellose sodium, was replaced by another disintegrant, namely potato starch.

Example 4E: High-load pynasunate tablets containing rice starch in outer phase

Tablets were prepared as described in Example 2, the only difference being that the disintegrant, croscarmellose sodium, was replaced by another disintegrant, namely rice starch.

Example 5: Dissolution

The dissolution properties of the tablets from Examples 1 and 3 (disintegrant in inner phase) were compared using the USP 28 Paddle Method described above. The obtained results are shown in Fig. 4. As can be seen, only tablets containing the disintegrant croscarmellose sodium exhibited sufficient immediate-release of the pynasunate, whereas the release properties of tablets containing maize starch were unsatisfactory.

The dissolution properties of the tablets from Examples 2, 4 and 5 (disintegrant in outer phase) were compared using the USP 28 Paddle Method described above. The obtained results are shown in Fig. 5. As can be seen, only tablets containing the disintegrant croscarmellose sodium exhibited sufficient immediate-release of the pynasunate, whereas the release properties of tablets containing maize starch and cross-linked povidone were unsatisfactory.

Finally, the dissolution properties of the Formulation D capsules prepared in Comparative Example 2 were compared to the dissolution properties of the tablets prepared in Example 1. The obtained results are shown in Fig. 6. No difference in the dissolution properties between the tablets and the capsules could be seen.

Example 6: Bioavailability

A comparison of the *in vivo* bioavailability for the Formulation D capsules prepared in Comparative Example 2 and the tablets prepared in Example 1 was performed. The obtained data are compiled in the below Table:

Parameter		Capsule (geometric mean; arithmetic mean)	Tablet (geometric mean; arithmetic mean)
AUC _{0-∞}	[ng x h/ml]	21120;	24201;
		24921	27836
C _{max}	[ng/ml]	4768;	5323;
		6194	6409
t _{1/2}	[h]	4.1;	3.9;
		4.4	4.4

36

CLAIMS

1. A solid pharmaceutical formulation comprising

- a) at least 50% by weight of the total formulation of micronised (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and
- b) at least one carboxymethylcellulose-based disintegrant,

wherein at least 70% of said (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutical acceptable salt thereof, is dissolved from said solid pharmaceutical formulation within 30 minutes as determined by the USP 28 Paddle Method using 0.05 M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{HCl}$ buffer adjusted to pH 3.0 at 37°C as the dissolution media and 50 rpm as the stirring rate.

2. The formulation according to claim 1, wherein at least 75%, preferably at least 80%, of said micronised (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is dissolved from said solid pharmaceutical formulation within 30 minutes.

3. The formulation according to claim 1 or 2, wherein said carboxymethylcellulose-based disintegrant is cross-linked.

4. The formulation according to any of claims 1-3, wherein said carboxymethylcellulose-based disintegrant is in the form of a salt.

5. The formulation according to claim 4, wherein said salt is the sodium salt.

6. The formulation according to claim 5, wherein said carboxymethylcellulose-based disintegrant is croscarmellose sodium.

7. The formulation according to any of the preceding claims, wherein said micronised (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, has a d_{90} value of at the most 25 μm , such as at the most 20 μm , e.g. at the most 18 μm , at the most 16 μm , at the most 14 μm , at the most 12 μm , at the most 10 μm , at the most 8 μm , at the most 6 μm , at the most 5 μm or at the most 4 μm when determined as described herein.

8. The formulation according to any of the preceding claims, wherein said micronised (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, has a d_{90} value is in the range from 0.1-30 μm , such as in the range from 0.5-30 μm , e.g. in the range from 0.5-25 μm , preferably in the range from 0.5-20 μm , such as in the range from 1-20 μm , e.g. in the range from 2-18 μm , in particular in the range from 4-18 μm when determined as described herein.

37

9. The formulation according to any of the preceding claims, wherein said micronised (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, has a d_{50} value of at the most 10 μm , such as at the most 9 μm , e.g. at the most 8 μm , at the most 7 μm , at the most 6 μm , at the most 5 μm , at the most 4 μm , at the most 3 μm or at the most 2 μm when determined as described herein.

10. The formulation according to any of the preceding claims, wherein said micronised (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, has a d_{50} value is in the range from 0.1-10 μm , such as in the range from 0.5-10 μm , e.g. in the range from 1-8 μm , in the range from 2-8 μm or in the range from 2-6 μm when determined as described herein.

11. The formulation according to any of the preceding claims, comprising at least 55% by weight of the total formulation of micronised (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, such as at least 60% by weight, e.g. at least 65% by weight, at least 70% by weight, at least 75% by weight, at least 80% by weight, at least 85% by weight or at least 90% by weight of the total formulation of micronised (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12. The formulation according to any of the preceding claims, wherein said formulation comprises 1-25% by weight of the total formulation of the carboxymethylcellulose-based disintegrant, such as 1-20% by weight, e.g. 1-15% by weight, preferably 1-10% by weight, such as 1-7.5% by weight, e.g. 1-5% by weight, more preferably 2-5% by weight, such as 3-4% by weight, e.g. about 3.5% by weight of the total formulation of the carboxymethylcellulose-based disintegrant.

13. The formulation according to any of the preceding claims comprising at least one further pharmaceutically acceptable excipient.

14. The formulation according to any of the preceding claims, wherein said (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl] is in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. The formulation according to claim 14, wherein said pharmaceutically acceptable salt thereof is an acid addition salt.

16. The formulation according to claim 15, wherein said pharmaceutically acceptable salt of (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl] is (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl]ammonium hydrogen succinate.

17. A solid dosage form comprising a solid pharmaceutical formulation according to any of the preceding claims.

38

18. A solid dosage form according to claim 17, which is in a unit dosage form.

19. The solid unit dosage form according to claim 18, wherein said solid unit dosage form is adapted for oral administration.

20. The solid unit dosage form according to claim 19, wherein said solid unit dosage form is in the form of a tablet, sachet or capsule.

21. The solid unit dosage form according to claim 20, wherein said solid unit dosage form is in the form of a tablet

22. The tablet according to claim 21, wherein said tablet is coated.

23. The tablet according to claim 22, wherein said tablet is film-coated.

24. A process for the preparation of granules comprising a carboxymethylcellulose-based disintegrant and at least 50% by weight of the total granule of micronised (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, said process comprising the steps of

- i) preparing a liquid medium comprising the binder
- ii) preparing a powder mixture comprising at least 50% by weight of the powder mixture of micronized (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof
- iii) subjecting said powder mixture and said liquid medium to a granulation process to obtain granules;
- iv) optionally extruding and shaping the granules
- v) optionally drying the granules
- vi) adding a carboxymethylcellulose-based disintegrant to the granules
- vii) optionally continuing the granulation process
- viii) optionally adding a lubricant to the granules
- ix) optionally continuing the granulation process and
- x) collecting the granules

25. A process for the preparation of granules comprising a carboxymethylcellulose-based disintegrant and at least 50% by weight of the total granule of micronised (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, said process comprising the steps of

39

- i) preparing a liquid medium comprising the binder
- ii) preparing a powder mixture comprising a carboxymethylcellulose-based disintegrant and at least 50% by weight of the powder mixture of micronized (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- iii) subjecting said powder mixture and said liquid medium to a granulation process to obtain granules;
- iv) optionally extruding and shaping the granules
- v) optionally drying the granules
- vi) optionally continuing the granulation process
- vii) optionally adding a lubricant to the granules
- viii) optionally continuing the granulation process and
- ix) collecting the granules.

26. Granules obtainable by the process according to claim 24 or 25.

27. A process for preparing a solid unit dosage form according to claim 17, said process comprising the steps of

- i) preparing granules according to claim 24 or 25; and
- ii) formulating said granules into solid unit dosage forms.

28. The process according to claim 27, wherein said step of formulating said granules into solid dosage forms comprises compressing said granules into tablets.

29. The process according to claim 28, wherein said process further comprises the step of coating said tablets.

30. The process according to claim 27, wherein said step of formulating said granules into solid dosage forms comprises filling the granules into sachets or capsules.

31. A solid unit dosage form obtainable by the process according to any of claims 27-30.

32. A formulation according to any of claims 1-16 or a dosage form according to any of claims 17-23 or 31 for use as a medicament.

33. Use of a formulation according to any of claims 1-16 or a dosage form according to any of claims 17-23 or 31 for the manufacture of a medicament for the treatment of cancer.

34. Use of a formulation according to any of claims 1-16 or a dosage form according to any of claims 17-23 or 31 for the manufacture of a medicament for the treatment of cancer in combination with a chemotherapeutic agent.

40

35. A method of treating cancer, said method comprising administering a therapeutically effective amount of the formulation according to any of claims 1-16 or a dosage form according to any of claims 17-23 or 31 to a patient in need thereof.

36. A method of treating cancer, said method comprising administering a therapeutically effective amount of the formulation according to any of claims 1-16 or a dosage form according to any of claims 17-23 or 31 and a chemotherapeutic agent to a patient in need thereof.

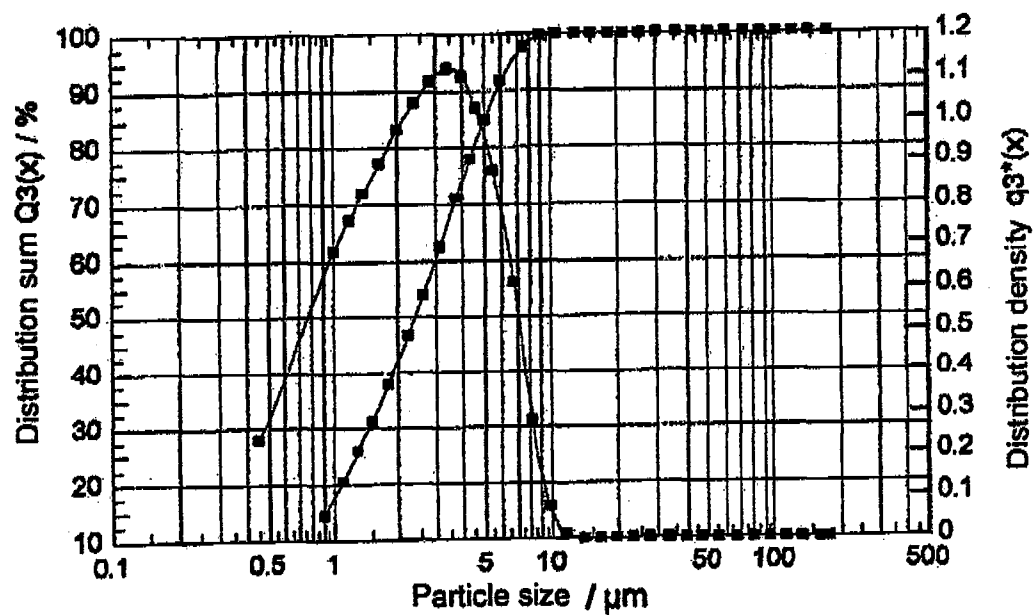
Fig. 1

Fig. 2

42

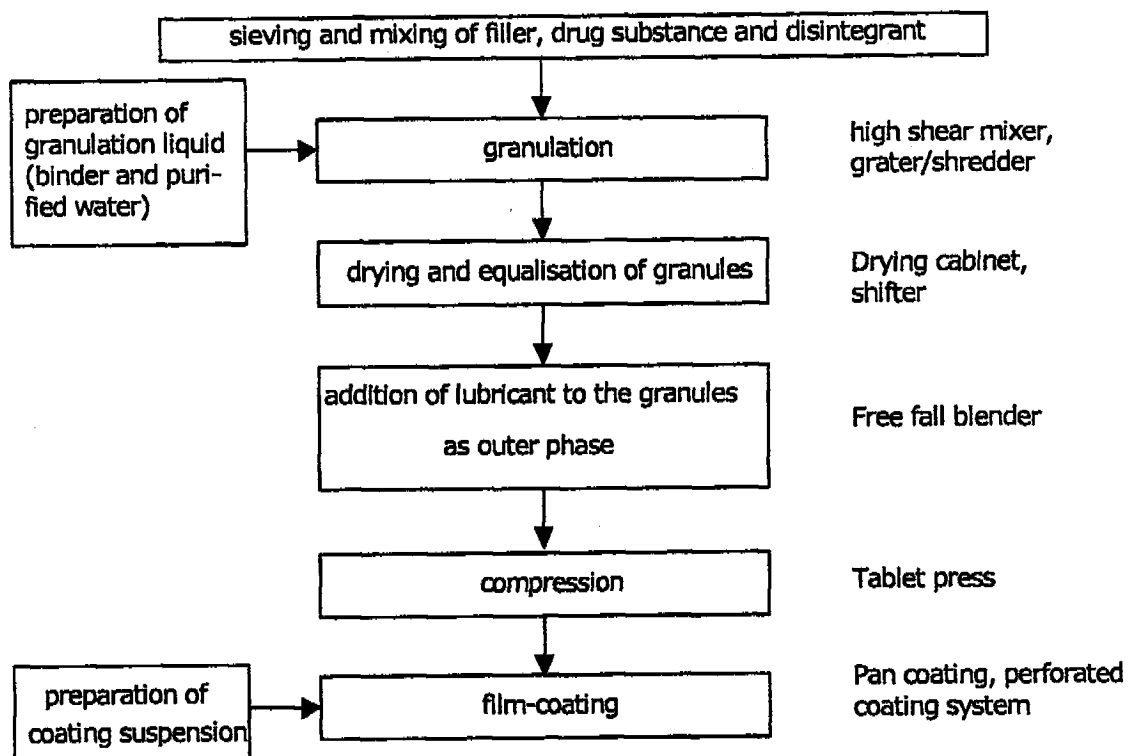
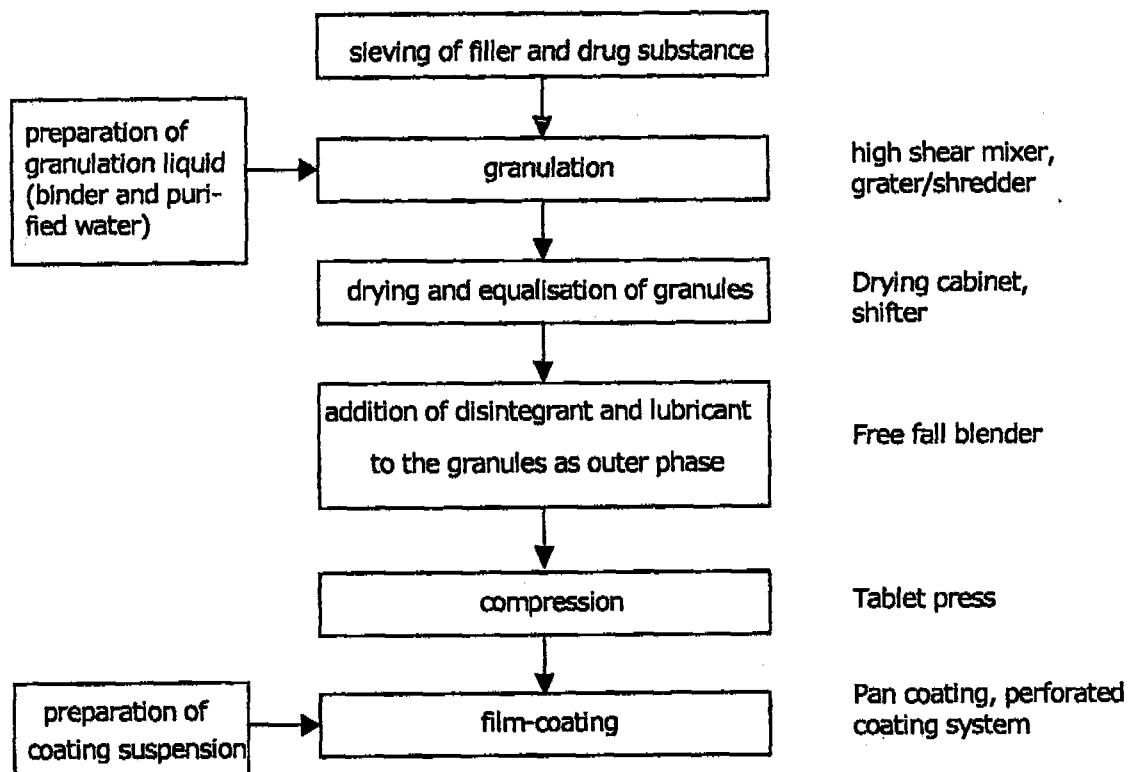


Fig. 3



49

Fig. 4

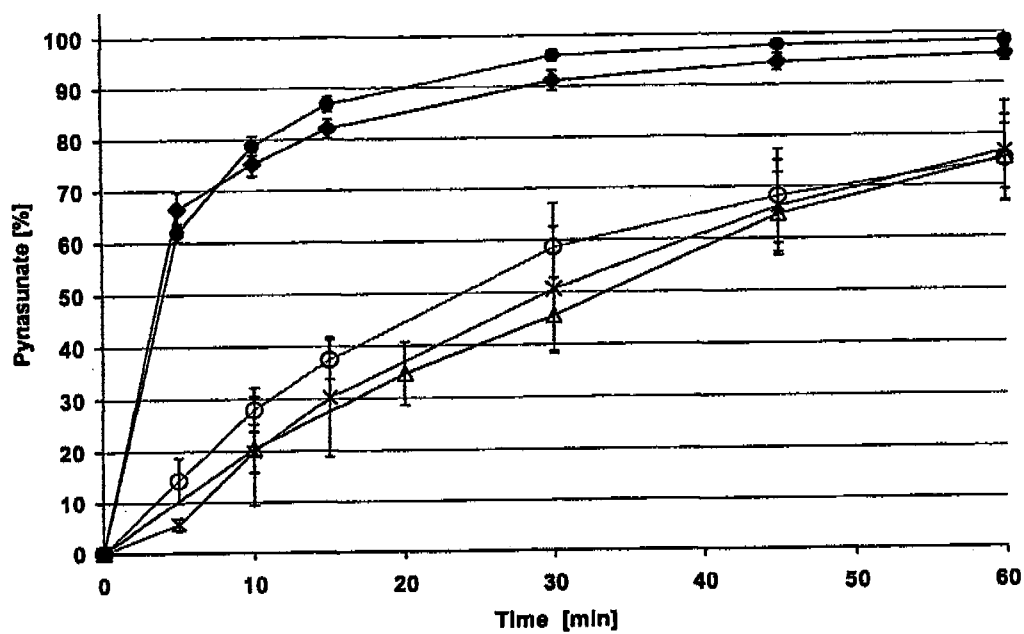
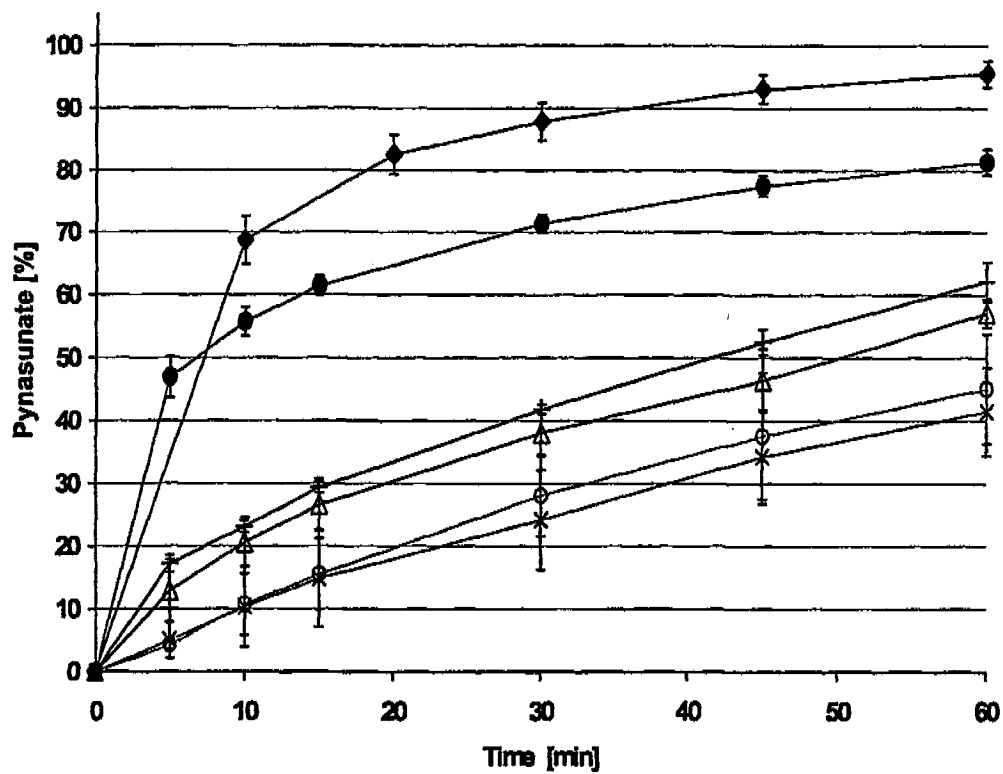
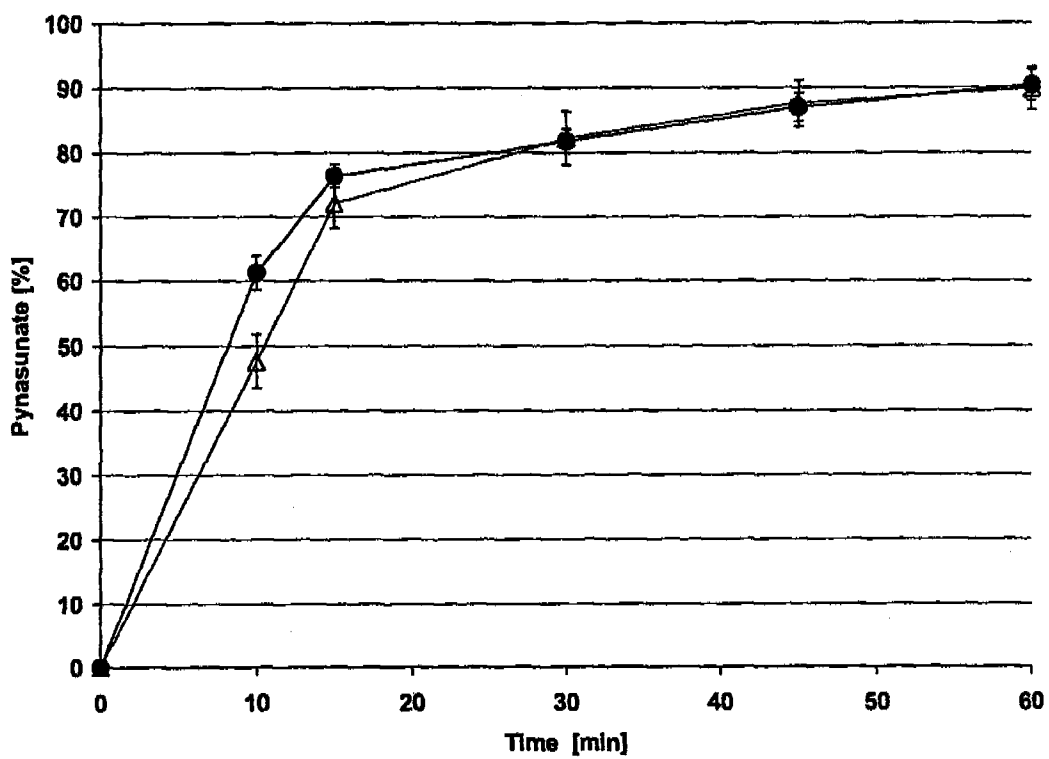


Fig. 5



46

Fig. 6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/005601

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/502 A61K9/16 A61K9/20 A61K9/28 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98/35958 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H; BOLD,) 20 August 1998 (1998-08-20) cited in the application example 87	1-36
A	BOLD G ET AL: "CGP 79787D (PTK787/ZK222584), CGP 84738, NVP-AAC789, NVP-AAD777 AND RELATED 1-ANILINO-(4-PYRIDYLMETHYL)PHthalazines AS INHIBITORS OF VEGF- AND BFGF-INDUCED ANGIOGENESIS" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 27, no. 1, 2002, pages 43-55, XP008018115 ISSN: 0377-8282 figure 5; table III	1-36

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

2 October 2006

Date of mailing of the international search report

17/10/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Borst, Markus

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/005601

48

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT:
Although claims 35 and 36 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/005601

49

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9835958	A	20-08-1998	
		AT 278686 T	15-10-2004
		AU 731852 B2	05-04-2001
		AU 6621898 A	08-09-1998
		BR 9807685 A	21-03-2000
		CA 2281721 A1	20-08-1998
		CN 1251097 A	19-04-2000
		CZ 9902853 A3	17-11-1999
		DE 69826841 D1	11-11-2004
		DE 69826841 T2	09-02-2006
		EP 0970070 A1	12-01-2000
		ES 2234097 T3	16-06-2005
		HU 0001046 A2	28-04-2001
		ID 23698 A	11-05-2000
		JP 3544675 B2	21-07-2004
		JP 2001508800 T	03-07-2001
		NO 993888 A	11-10-1999
		NZ 337064 A	27-04-2001
		PL 335113 A1	10-04-2000
		PT 970070 T	28-02-2005
		RU 2207132 C2	27-06-2003
		SK 109699 A3	13-03-2000
		TR 9901953 T2	21-10-1999
		US 6258812 B1	10-07-2001
		ZA 9801155 A	13-08-1998

50

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
 (19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
 (43) **Fecha de publicación internacional : 14 de diciembre de 2006 (14.12.2006)**
 (10) **Número de publicación internacional: WO 2006/131394 A1**
-

- (51) **Clasificación internacional de patentes:**
A61K 31/502 (2006.01) A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
 (21) **Número de solicitud internacional: PCT/EP2006/005601**
 (22) **Fecha de presentación internacional: 6 de junio de 2006 (06.06.2006)**
 (25) **Idioma de la presentación: inglés**
 (26) **Idioma de la publicación: inglés**
 (30) **Antecedentes de prioridad:**
05 090 167.7 del 7 de junio de 2005 (07.06.2005) EP
 (71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US):**
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin
(DE).
 (72) **Inventores; y**
 (75) **Inventor/Solicitante (solamente para US): BACKENSFELD, Thomas [DE/DE];**
Eddastrasse 39a, 13127 Berlin (DE). WAGNER, Torsten [DE/DE]; Strasse 163 Nr.
4, 13127 Berlin (DE). JUERGENS, Kai [DE/DE]; Oudenarder Strasse 7, 13347
Berlin (DE). FUNKE, Adrian [DE/DE]; Insterburgallee 33a, 14055 Berlin (DE).
THODE, Kai [DE/DE]; Starnberger Strasse 2, 10781 Berlin (DE). KRANZ, Heiko
[DE/DE]; Mainzer Strasse 1, 10715 Berlin (DE).
 (81) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada
 tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
 BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG,
 ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
 KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG,
 NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ,
 TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
 (84) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada
 tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW,
 MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ,
 MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
 FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
 Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
 TG).

Publicado:

- con el informe de búsqueda internacional
 - antes del vencimiento de la fecha límite otorgado para realizar enmiendas en las reivindicaciones y será repúblicado en la eventualidad de enmiendas
-

51

Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes an Abbreviations“) al comienzo de cada edicion regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

(54) Título: FORMULACIONES FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA Y CON UNA CARGA DE DROGA ELEVADA DE (4-CLOROFENIL)[4-(4-PIRIDILMETIL)FTALAZIN-1-ILO] MICRONIZADO, Y SUS SALES

(57) Resumen

La invención se refiere a formulaciones farmacéuticas sólidas de liberación inmediata y con una carga de droga elevada que comprenden (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] micronizado, así como sus sales aceptables para uso farmacéutico.

Formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata y con una carga de droga elevada de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)ftalazin-1-ilo] micronizado, y sus sales

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con formulaciones farmacéuticas sólidas de liberación inmediata y con una carga de droga elevada que comprenden (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] micronizado, así como sus sales aceptables para el uso farmacéutico.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Dos procesos, a saber, la formación de vasos *de novo* a partir de células endoteliales o angioblastos en el embrión en desarrollo (vasculogénesis), y el crecimiento de nuevos vasos capilares a partir de vasos sanguíneos existentes (angiogénesis), participan en el desarrollo de los sistemas vasculares de los órganos y los tejidos de los animales. También ocurren fases transitorias de formación de nuevos vasos (neovascularización) en el cuerpo adulto, p.ej., durante el ciclo menstrual, durante el embarazo o durante la curación de lesiones.

Sin embargo, se sabe que hay varias enfermedades asociadas con la angiogénesis desregulada, p.ej., retinopatías, psoriasis, haemangioblastoma, haemangioma y enfermedades neoplásticas (tumores sólidos). Además, se ha descubierto que los procesos complejos de vasculogénesis y angiogénesis com-

prenden un rango completo de moléculas, especialmente factores de crecimiento angiogénico y sus receptores endoteliales, así como moléculas de adhesión celular.

Los descubrimientos recientes han indicado que durante el desarrollo embriogénico, durante el crecimiento normal y en una amplia cantidad de condiciones patológicas y enfermedades, el factor angiogénico conocido como "factor de crecimiento del endotelio vascular" (VEGF) forma parte de la red que regula el crecimiento y la diferenciación del sistema vascular y sus componentes (G. Breier et al., *Trends in Cell Biology* (1996) 6, 454-456, y las referencias citadas en dicha publicación).

El VEGF, o más específicamente, el VEGF-A, es una glicoproteína dimérica unida a disulfuro de 46 kDa, y está relacionada desde el punto de vista estructural con el "factor de crecimiento derivado de plaquetas" (PDGF). Es producido por las líneas de células normales y las líneas de células tumorales. El VEGF es un mitógeno específico para las células endoteliales, y presenta actividad angiogénica en sistemas de prueba *in vivo* (p.ej., córnea de conejo). El VEGF es quimiotáctico para las células endoteliales y los monocitos, e induce activadores de plasminógeno en células endoteliales, que luego participan en la degradación proteolítica de la matriz extracelular durante la formación de los capilares. Se conoce una cantidad de variantes de separación de

VEGF-A que presentan una actividad biológica comparable, pero que difieren en el tipo de células que las secretan y en su capacidad de unión a heparina. Además, hay otros miembros de la familia de VEGF, tales como el "factor de crecimiento de la placenta" (PLGF), el VEGF-B, el VEGF-C y el VEGF-D.

Una gran cantidad de tumores humanos, especialmente gliomas y carcinomas, expresan niveles elevados de las variantes de VEGF y sus receptores. Esto ha conducido a la hipótesis de que el VEGF liberado por las células tumorales podría estimular el crecimiento de los capilares sanguíneos y la proliferación del endotelio tumoral de forma paracrina, por lo que, a través de un suministro sanguíneo mejorado, aceleraría el crecimiento tumoral. La mayor expresión de VEGF podría explicar la aparición de edema cerebral en pacientes con glioma. Se ha obtenido evidencia directa de la participación del VEGF como factor de angiogénesis tumoral *in vivo* a partir de estudios en los cuales se inhibió la expresión de VEGF o la actividad de VEGF. Esto se efectuó con anticuerpos que inhibían la actividad de VEGF, con mutantes dominantes negativos de VEGFR-2 que inhibían la transducción de señales, y con el uso de técnicas de ARN antisentido contra VEGF. Todos los abordajes condujeron a una reducción en el crecimiento de líneas de células de glioma o en otras líneas de células tumorales *in vivo*, como resultado de la angiogénesis tumoral inhibida.

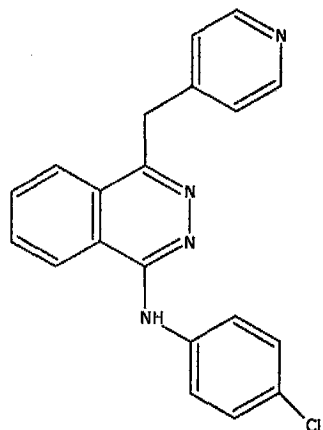
Hay tres receptores VEGFR con distintas afinidades por los ligandos. VEGF-A se une a VEGFR1 y VEGFR2; VEGF-B y el factor de crecimiento de la placenta se unen a VEGFR1; VEGF-A y las formas procesadas de VEGF-C y VEGF-D se unen a VEGFR-2; VEGF-C y VEGF-D se unen a VEGFR-3.

VEGFR-3 es especialmente importante para el crecimiento de vasos linfáticos, donde participa en la formación de tumores y metástasis. También en otro estado de enfermedad, el asma, el tejido linfático tiene una importancia crítica, ya que no permanece en los alvéolos después de una inflamación aguda y no se resuelve como los vasos sanguíneos. Esto conduce a la susceptibilidad continua a la estimulación por agentes extraños.

Todos estos receptores son proteínas transmembrana. La señal de las variantes de VEGF es transmitida por la dimerización de dos moléculas de receptores, con lo que se induce la activación de la actividad enzimática en el extremo C-terminal intracelular. La actividad enzimática es de una quinasa de señalización, que transfiere fosfatos desde el ATP hasta sí misma (autofosforilación) y a moléculas señalizadoras río abajo. Esto permite la interacción con una cascada de señalización intracelular completa, que conduce eventualmente a la proliferación y la migración de las células endoteliales. El resultado macroscópico es la formación de nuevos vasos.

En WO 98/35958 se describe en forma genérica una serie de derivados de ftalazina con actividad de inhibición de la angiogénesis, y específicamente (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo], incluyendo sus sales, en particular la sal de ácido succínico de éste, como un candidato interesante para el tratamiento de tumores. Este compuesto es un inhibidor de las tres VEGFR quinasas. La inhibición no dependen de un ligando específico, pero bloquea todas las señales.

El (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] tiene a señal química que se indica a continuación:



La solubilidad del (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] es extremadamente dependiente del pH. Por ejemplo, la sal de succinato del (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] (conocido de aquí en adelante como "pinasunato") tiene una solubilidad razonable a valores de pH muy bajos, mientras que la solubilidad se reduce significativamente a medida que aumenta el pH:

pH	Amortiguado	Solubilidad (mg/ml)	
		37°C	20°C
1,0	no	108	
1,1	sí		83
2,0	no	146	
3,0	sí	7,9	
3,1	sí		7,2
3,6	no	0,35	
3,7	no		0,34
4,5	sí	0,02	
5,0	sí	$3,7 \times 10^{-3}$	$2,9 \times 10^{-3}$
7,0	sí	$7,1 \times 10^{-4}$	$3,1 \times 10^{-4}$

Como la sustancia de droga se absorbe en el intestino delgado, donde el pH comúnmente es superior a 5, es sumamente importante que esencialmente toda la sustancia de droga se disuelva antes de ingresar en el intestino delgado, es decir, esencialmente toda la sustancia de droga debería disolverse en el jugo gástrico. Evidentemente, con el fin de obtener una absorción satisfactoria de la sustancia de droga, la sustancia de droga debe administrarse en una formulación de liberación inmediata.

Tradicionalmente, se ha usado la micronización con el propósito de asegurar la liberación apropiada de una sustancia de droga. Sin embargo, los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que aún con una sustancia de droga micronizada, era difícil obtener una liberación con-

fiable e inmediata de la sustancia de droga a partir de una formulación farmacéutica sólida. Por ejemplo, como parte del presente programa de investigación, se prepararon formulaciones de cápsulas intermedias que contenían 67 mg de pinasunato (21,6% en peso) y 134 mg de pinasunato (43,2% en peso). Sin embargo, se descubrió que estas formulaciones presentaban propiedades de disolución *in vitro* incompleta y muy variable, véase el ejemplo comparativo 1 en la presente documentación.

Por consiguiente, existe la necesidad de una formulación de liberación inmediata robusta de la sustancia de droga.

Se descubrió que, al incorporar 0,5% de agente tensioactivo (lauril sulfato de sodio (SDS)) en la fase interna de los gránulos, podrían mejorarse significativamente las propiedades de disolución *in vitro*, véase el ejemplo comparativo 2 en la presente documentación. Sin embargo, como lo comprenderán aquellos entrenados en la técnica, preferiblemente se evita el uso de agentes tensioactivos/humectantes en el proceso de fabricación. Además, se sabe que si se usa un paso de granulación húmeda para fabricar los gránulos, es necesario evitar completamente una humectación excesiva, y que la cantidad de líquido de granulación es muy crítica para el proceso de granulación y solamente puede variar dentro de rangos muy limitados.

Además, los estudios clínicos han revalado que deben administrarse aproximadamente diez de las cápsulas con 134 mg de pinasunato (véase el ejemplo comparativo 2 en la presente documentación) a los pacientes con cáncer por día, además de otros medicamentos, lo que admisiblemente resulta en un seguimiento pobre por parte del paciente.

Por consiguiente, es evidente que, además de la necesidad de una formulación de liberación inmediata robusta de la sustancia de droga, también existe la necesidad de una formulación que tenga una carga de droga elevada.

Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que puede prepararse una formulación que tiene una una carga de droga elevada, un perfil de liberación inmediata robusta, y que no necesita la adición de un agente tensioactivo. Adicionalmente, se descubrió que el paso de granulación húmeda del proceso de acuerdo con la invención era robusto contra la humectación excesiva, es decir, contra la adición de demasiado líquido de granulación.

Por consiguiente, el objeto de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica sólida de carga elevada de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilol] micronizado, o sus sales aceptables para el uso farmacéutico, que presenta una liberación inmediata reproducible de la sustancia de droga bajo las condiciones preponderantes en el jugo gástrico.

Este objeto es cumplido por las formulaciones farmacéuticas sólidas definidas en las reivindicaciones adjuntas.

RESUMEN DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la presente invención se relaciona con una formulación farmacéutica sólida que comprende

- a) al menos 50% en peso, respecto de la formulación total, de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico; and
- b) al menos un desintegrante basado en carboximetilcelulosa,

donde al menos 70% de dicho (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo], o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, se disuelve a partir de dicha formulación farmacéutica sólida en 30 minutos, lo que se determina con el método con paletas USP 28, usando amortiguador de $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{HCl}$ 0,05 M ajustado a pH 3,0 a 37°C como medio de disolución, y 50 rpm como velocidad de agitación.

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con una forma de dosificación sólida, en particular una forma de dosificación sólida individual, que comprende la formulación farmacéutica sólida de la invención.

En aún otro aspecto, la presente invención se relaciona con la formulación farmacéutica sólida de la invención para usar como un medicamento.

En aún otro aspecto, la presente invención se relaciona con el uso de la formulación farmacéutica sólida de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, así como con un método para tratar el cáncer, donde dicho método comprende administrar una cantidad efectiva para el uso terapéutico de la formulación farmacéutica sólida de la invención a un paciente que la necesita.

Otros aspectos de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción y las reivindicaciones adjuntas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

En la Fig. 1 se presenta la distribución de volumen de tamaños de partículas del pinasunato micronizado usado en los ejemplos.

En la Fig. 2 se presenta un diagrama de flujo típico para fabricar las tabletas, donde desintegrante se incorpora en la fase interna.

En la Fig. 3 se presenta un diagrama de flujo típico para fabricar las tabletas, donde desintegrante se incorpora en la fase externa.

En la Fig. 4 se ilustran las propiedades de disolución properties de las tabletas preparadas de acuerdo con los ejemplos 1 y 3A-3D, donde el desintegrante se incorpora en la fase interna. Método: método con

62
80

paletas USP 28; medio de disolución: amortiguador de $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{HCl}$ 0,05 M, ajustado a pH 3,0; temperatura: 37°C; velocidad de agitación: 50 rpm. ◆: Croscarmelosa sódica; •: Croscarmelosa cálcica; Δ: Almidón de maíz; o: Almidón de papa; X: Almidón de arroz.

En la Fig. 5 se ilustran las propiedades de disolución properties de las tabletas preparadas de acuerdo con los ejemplos 2 y 4A-4E, donde el desintegrante se incorpora en la fase interna. Método: método con paletas USP 28; medio de disolución: amortiguador de $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{HCl}$ 0,05 M, ajustado a pH 3,0; temperatura: 37°C; velocidad de agitación: 50 rpm. ◆: Croscarmelosa sódica; •: Croscarmelosa cálcica; +: Povidona reticulada; Δ: Almidón de maíz; o: Almidón de papa; X: Almidón de arroz.

En la Fig. 6 se ilustran las propiedades de disolución properties de las tabletas preparadas de acuerdo con el Ejemplo 1 y las cápsulas preparadas en el ejemplo comparativo 2 (Formulación D). Método: método con paletas USP 28; medio de disolución: amortiguador de $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{HCl}$ 0,05 M, ajustado a pH 3,0; temperatura: 37°C; velocidad de agitación: 50 rpm. •: tableta; Δ: cápsula.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como se explicó previamente, en la presente invención

se provee una formulación farmacéutica sólida de liberación inmediata y de carga elevada que comprende la sustancia de droga (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo], o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, en forma micronizada.

Formulación farmacéutica sólida

Cuando se lo usa en la presente documentación, el término "micronizado" denota que la distribución de tamaños de partículas es tal que al menos 90% de las partículas tienen un diámetro menor que 30 μm (calculado a partir de la curva de distribución de volumen, bajo la presunción de partículas esféricas), es decir un d_{90} de a lo sumo 30 μm . Aquellos entrenados en la técnica saben bien que los parámetros usados para describir una distribución de tamaños de partículas dada pueden variar considerablemente dependiendo del equipo y los parámetros específicos usados. Por consiguiente, es importante destacar que, siempre que se usen los términos "distribución de tamaños de partículas", "diámetro de las partículas", " d_{50} ", " d_{90} ", " d_{95} ", " d_{99} ", etcétera, en la presente documentación, deberá comprenderse que los valores o los rangos específicos usados en conexión con ellos siempre habrán sido determinados a partir de la curva de distribución de volumen, bajo la presunción de partículas esféricas, usando difracción con láser y las condiciones detalladas en la sección intitulada "determinación de la dis-

tribución de tamaños de partículas" en la presente documentación.

En una realización de la invención, el valor de d_{90} del (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo], o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, es de a lo sumo 25 μm , tal como a lo sumo 20 μm , p.ej., a lo sumo 18 μm , o a lo sumo 16 μm . En otra realización de la invención, el valor de d_{90} del (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo], o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, puede ser aún menor, tal como a lo sumo 14 μm , p.ej., a lo sumo 12 μm , a lo sumo 10 μm , a lo sumo 8 μm , a lo sumo 6 μm , a lo sumo 5 μm o a lo sumo 4 μm . De forma análoga, el valor de d_{50} del (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo], o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, típicamente será de a lo sumo 10 μm , tal como a lo sumo 9 μm , p.ej., a lo sumo 8 μm , a lo sumo 7 μm o a lo sumo 6 μm . En otra realización de la invención, el valor de d_{50} de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo], o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, puede ser aún menor, tal como a lo sumo 5 μm , por ejemplo, a lo sumo 4 μm , a lo sumo 3 μm o a lo sumo 2 μm .

En otros términos, el valor de d_{90} del (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo], o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, está típicamente en el rango de entre 0,1 y 30 μm , tal como en el rango de entre

0,5 y 30 μm , p.ej., en el rango de entre 0,5 y 25 μm . En una realización preferida de la invención, el valor de d_{90} del (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo], o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, está en el rango de entre 0,5 y 20 μm , tal como en el rango de entre 1 y 20 μm , p.ej., en el rango de entre 2 y 18 μm , en particular, en el rango de entre 4 y 18 μm . De forma análoga, el valor de d_{50} del (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo], o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, típicamente estará en el rango de entre 0,1 y 10 μm , tal como en el rango de entre 0,5 y 10 μm , p.ej., en el rango de entre 1 y 8 μm , en el rango de entre 2 y 8 μm , o en el rango de entre 2 y 6 μm .

Como se comprenderá a partir de la presente descripción, incluyendo los ejemplos proporcionados en la presente documentación, es sumamente importante que la sustancia de droga se libere de forma rápida y confiable bajo condiciones ácidas. Por consiguiente, en el presente contexto, los términos "liberación rápida" o "de liberación inmediata" denotan que al menos 70% de la sustancia de droga (es decir, (4-clorofenil) [4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo], o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico) se disuelve a partir de la formulación farmacéutica sólida en 30 minutos, lo que se determina con el método con paletas USP 28, usando amortiguador de $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{HCl}$ 0,05 M ajustado a pH 3,0 a 37°C

como medio de disolución, y 50 rpm como velocidad de agitación. En una realización preferida de la invención, al menos 75%, más preferiblemente, al menos 80%, de la sustancia de droga se disuelve a partir de la formulación farmacéutica sólida en 30 minutos, lo que se determina con el método con paletas USP 28 descrito en la presente documentación.

Como también se comprenderá a partir de la presente descripción, es sumamente importante que la formulación farmacéutica sólida contenga una "carga elevada" de sustancia de droga, debido a la cantidad relativamente grande de sustancia de droga que se necesita administrar a los pacientes. Por consiguiente, en el presente contexto, los términos "carga elevada" o "carga de droga elevada" denota que la formulación farmacéutica sólida contiene al menos 50% en peso, calculado sobre la base del peso total de la formulación, de la sustancia de droga (es decir, (4-clorofenil) [4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo], o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico). En una realización interesante de la invención, la formulación farmacéutica sólida comprende al menos 55% en peso, al menos 60% en peso, al menos 65% en peso, al menos 70% en peso, al menos 75% en peso, al menos 80% en peso, al menos 85% en peso o al menos 90% en peso de la sustancia de droga, calculado sobre la base del peso total de la formulación. Dicho con otros términos, la formulación farmacéutica sólida típicamente comprende 50-90%

en peso, calculado sobre la base del peso de total de la formulación, de la sustancia de droga (es decir, (4-clorofenil) [4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo], o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico). En una realización interesante de la invención, la formulación farmacéutica sólida comprende 50-85% en peso, tal como 55-80% en peso, p.ej., 60-75% en peso, preferiblemente 60-70% en peso, tal como 65-70% en peso de la sustancia de droga, calculado sobre la base del peso total de la formulación.

La presente invención se basa, al menos en parte, sobre el descubrimiento sorprendente que la incorporación de un desintegrante basado en carboximetilcelulosa en la formulación farmacéutica sólida parece necesaria para obtener una liberación suficientemente rápida y confiable, mientras que otros desintegrantes de uso común resultaron ser menos útiles, véanse las Figuras 4-6 en la presente documentación. La formulación farmacéutica sólida típicamente comprende 1-25% en peso de desintegrante basado en carboximetilcelulosa, calculado sobre la base del peso total de la formulación. En una realización preferida de la invención, la formulación farmacéutica sólida comprende 1-20% en peso de desintegrante basado en carboximetilcelulosa, such as 1-15% en peso de desintegrante basado en carboximetilcelulosa, p.ej., 1-10% en peso de desintegrante basado en carboximetilcelulosa, preferiblemente 1-7,5% en peso de desintegrante basado en

carboximetilcelulosa, tal como 1-5% en peso de desintegrante basado en carboximetilcelulosa, p.ej., 2-5% en peso de desintegrante basado en carboximetilcelulosa, más preferiblemente, 3-4% en peso de desintegrante basado en carboximetilcelulosa, tal como aproximadamente 3,5% en peso de desintegrante basado en carboximetilcelulosa, calculado sobre la base del peso total de la formulación.

El desintegrante basado en carboximetilcelulosa puede estar presente como ácido libre, pero preferiblemente toma la forma de una sal, p.ej., la forma de una sal de un metal alcalino, tal como la sal de potasio o la sal de sodio, en particular la sal de sodio, o la forma de una sal de un ion metálico divalente, tal como la sal magnesio, la sal de calcio o la sal de cinc, en particular, la sal de calcio. El desintegrante basado en carboximetilcelulosa puede estar reticulado o no reticulado. Los ejemplos específicos de preferred desintegrantes basados en carboximetilcelulosa no reticulados incluyen carboximetilcelulosa de calcio (carmelosa cálcica) y carboximetilcelulosa de sodio (carmellose sodio), en particular, carboximetilcelulosa de calcio. En una realización muy preferida de la invención, el desintegrante basado en carboximetil-celulosa está reticulado. Además, el desintegrante basado en carboximetil-celulosa preferiblemente toma la forma de una sal, en particular, la forma de la sal de sodio (también conocida como croscarme-

69

losa sódica). El croscarmelosa sódica está disponible comercialmente bajo las marcas comerciales Ac-Di-Sol®, Explocel® y Solutab®.

La sustancia de droga misma puede ser la base libre, es decir, (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo], o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, en particular, una sal de adición ácida. Estas sales pueden formarse a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos apropiados. Los ejemplos de ácidos inorgánicos apropiados incluyen los ácidos de halógenos, tales como ácido clorhídrico; el ácido sulfúrico; y el ácido fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos apropiados incluyen ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos o sulfámicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido 2-hidroxibutírico, ácido glucónico, ácido monocarboxílico de glucosa, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glucárico, ácido galactárico; aminoácidos, tales como ácido glutámico, ácido aspártico, N-metilglicina, ácido acetilaminoacético, N-acetilasparragina y N-acetilcisteína; ácido pirúvico, ácido acetooacético, fosfoserina, ácido 2 ó 3-glicerofosfórico, ácido glucosa-6-fosfórico, ácido glucosa-1-fosfórico, ácido fructosa-1,6-bis-fosfórico, ácido maleico, ácido hidroximaleico,

ácido metilmaleico, ácido ciclohexan-carboxílico, ácido adamantancarboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 1 ó 3-hidroxi-naftil-2-carboxílico, ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido 4-aminosalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido glucurónico, ácido galacturónico, ácido metan o etan-sulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido 2, 3 ó 4-metilbencen-sulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido N-metil, N-etil o N-propil-sulfámico, u otros ácidos orgánicos, tales como ácido ascórbico.

En la realización más preferida de la invención, la sustancia de droga es la sal de succinato de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo].

En la presente documentación, el término "pinasunato" hace referencia a la sal de succinato de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo], es decir hidrógeno succinato de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il] amonio. El pinasunato se describe en WO 98/35958.

La formulación farmacéutica sólida de la invención, además del desintegrante basado en carboximetilcelulosa y el (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, puede contener uno o más excipientes aceptables para el uso

farmacéutico adicionales. Estos excipientes pueden ser, p.ej.:

- Diluyentes o rellenos inertes,

tales como sacarosa, sorbitol, azúcares, manitol, celulosa microcristalina, almidones, cloruro de sodio, fosfato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de calcio, sulfato de calcio o lactosa, p.ej., monohidrato de lactosa. El diluyente o el relleno inerte típicamente está presente en una cantidad de entre 1 y 50% en peso de la formulación total. Preferiblemente, el diluyente o el relleno inerte está presente en una cantidad de entre 1 y 40% en peso de la formulación total, más preferiblemente en una cantidad de entre 20-30% en peso de la formulación total. En una realización preferida de la invención, el relleno o el diluyente inerte es lactosa, en particular monohidrato de lactosa.

- Aglutinantes,

tales como sacarosa, glucosa, sorbitol, acacia, ácido algínico, alginato de sodio, gelatina, almidón, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, silicato de magnesio y aluminio, carboximetilcelulosa de sodio (CMC de sodio), metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), acetato de polivinilo, polietilenglicol o polivinilpirrolidona, p.ej., PVP K12, PVP K15, PVP K17, PVP K25, PVP K30, PVP K60, PVP K90, PVP K120, o combinaciones de éstos. El aglutinante típicamente está presente en una cantidad de entre 0,5 y 30% en peso de la formulación total. Preferible-

72
70

mente, el aglutinante está presente en una cantidad de entre 1 y 20% en peso de la formulación total, tal como entre 1 y 15% en peso de la formulación total, p.ej., entre 1 y 10% en peso de la formulación total, más preferiblemente, en una cantidad de entre 1 y 5% en peso de la formulación total. En una realización preferida de la invención, el aglutinante es HPMC, en particular, HPMC con un grado de viscosidad de 3 ó 5.

- Lubrificantes, incluyendo deslizantes y antiadhesivos, tales como estearato de magnesio, estearato de cinc, ácido esteárico, sílices, aceites vegetales hidrogenados o talco. El lubricante típicamente está presente en una cantidad de entre 0,1 y 10% en peso de la formulación total. Preferiblemente, el lubricante está presente en una cantidad de entre 0,2 y 5% en peso de la formulación total, tal como entre 0,5 y 5% en peso de la formulación total, por ejemplo, entre 1 y 5% en peso de la formulación total, más preferiblemente, en una cantidad de entre 1 y 3% en peso de la formulación total. En una realización preferida de la invención, el lubricante es estearato de magnesio.

- Desintegrantes (además del desintegrante basado en carboximetilcelulosa), tales como povidona reticulada, glicolato de almidón de sodio, almidón de maíz o almidón de papa.

- Agentes tensioactivos y agentes humectantes, tales como fosfátidos de ocurrencia natural, p.ej., lecitina

o lecitina de soja; productos de condensación de óxido de etileno, p.ej., con un ácido graso, un alcohol graso de cadena larga, o un éster parcial derivado de ácidos grasos y un hexitol o un anhídrido de hexitol, p.ej., estearato de polioxietilene, monooleato de polioxietilen sorbitol, monooleato de polioxietilen sorbitan, etc.; o sales de fosfatos alifáticos de cadena larga, tales como lauril sulfato de sodio.

Los ejemplos de otros excipientes aceptables para el uso farmacéutico que pueden incorporarse en la formulación farmacéutica sólida de la invención incluyen colorantes, agentes saborizantes, plastificadores, humectantes, agentes amortiguadores, etcétera.

Las formulaciones farmacéuticas sólidas de la invención también pueden contener otras sustancias de droga, tales como agentes anti-cáncer.

En aquellos casos en que la formulación farmacéutica sólida toma la forma de una forma de dosificación sólida, en particular, una forma de dosificación sólida individual (p.ej. una tableta, un saché o una cápsula, en particular una tableta), la forma de dosificación individual está adaptada para administración oral, y puede contener un recubrimiento, tal como un recubrimiento de película, un recubrimiento de azúcar o semejantes. Por consiguiente, un recubrimiento apropiado para la forma de dosificación sólida individual de acuerdo con la invención puede ser, p.ej., un recubrimiento

de azúcar o un recubrimiento de película basado en uno o más de los siguientes ingredientes: hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietil-metil-celulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polímeros de acrilato (p.ej., Eudragit®), polietilenglicoles o polivinilpirrolidona. Preferiblemente, el recubrimiento es un recubrimiento de película basado en HPMC.

En una realización muy preferida de la invención, la forma de dosificación sólida individual toma la forma de una tableta, preferiblemente una tableta recubierta, más preferiblemente una tableta recubierta con película. Respecto del aspecto de la tableta, fue particularmente sorprendente que pudieran prepararse tabletas que no solamente tuvieron una carga de droga significativamente mayor, en comparación con una formulación en cápsula de referencia, sino que también permitieron la eliminación del agente tensioactivo/agente humectante.

Por consiguiente, en una realización preferida de la invención, la formulación de la invención no contiene un agente humectante y/o un agente tensioactivo.

Además, y como puede observarse en la Fig. 6 en la presente documentación, se descubrió sorprendentemente que, aún con casi el doble de carga de droga, las tabletas comprimidas y recubiertas con película presentaban un comportamiento de disolución *in vitro* similar al de los gránulos

simples, no comprometidos, contenidos en las cápsulas. Más aún, como resulta evidente a partir de los datos *in vivo* presentados en el Ejemplo 6 en la presente documentación, se descubrió que la disponibilidad biológica de las tabletas de la invención era equivalente a la disponibilidad biológica de las cápsulas descritas en el ejemplo comparativo 2 (formulación D) en la presente documentación.

La tableta no recubierta típicamente tiene un peso en el rango de entre 400 y 650 mg, tal como en el rango de entre 400 y 600 mg, p.ej., en el rango de entre 425 y 575 mg, preferiblemente en el rango de entre 450 y 550 mg, tal como en el rango de entre 475 y 525 mg, p.ej. aproximadamente 500 mg. La tableta recubierta típicamente tiene un peso en el rango de entre 415 y 665 mg, tal como en el rango de entre 415 y 615 mg, p.ej., en el rango de entre 440 y 590 mg, preferiblemente en el rango de entre 465 y 565 mg, tal como en el rango de entre 490 y 540 mg, p.ej., en el rango de entre 510 y 520 mg, en particular, aproximadamente 513 mg.

La cantidad de sustancia de droga activa, en particular, hidrógeno succinato de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il] amonio, presente en la tableta, típicamente estará en el rango de entre 200 y 600 mg, preferiblemente entre 250 y 500 mg, tal como entre 250 y 450 mg, por ejemplo, entre 300 y 400 mg, más preferiblemente, entre 300 y 350 mg, tal como entre 325 y 350 mg, p.ej.,

aproximadamente 335 mg.

En una realización interesante de la invención, las tabletas no recubiertas contienen los siguientes ingredientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>%</u>
Sustancia de droga (por ejemplo, pinasunato)	50-95
Relleno (por ejemplo, monohidrato de lactosa)	1-50
Aglutinante (por ejemplo, HPMC)	1-20
Desintegrante (por ejemplo, croscarmelosa sódica)	1-25
Lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio)	0,1-10

Las tabletas no recubiertas respectivas pueden estar recubiertas.

En una realización preferida de la invención, las tabletas no recubiertas contienen los siguientes ingredientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>%</u>
Sustancia de droga (por ejemplo, pinasunato)	50-80
Relleno (por ejemplo, monohidrato de lactosa)	10-40
Aglutinante (por ejemplo, HPMC)	1-10
Desintegrante (por ejemplo, croscarmelosa sódica)	1-10
Lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio)	1-5

Las tabletas no recubiertas respectivas pueden estar recubiertas.

En una realización aún más preferida de la invención, las tabletas no recubiertas contienen los siguientes ingredientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>%</u>
Sustancia de droga (por ejemplo, pinasunato)	60-70
Relleno (por ejemplo, monohidrato de lactosa)	20-30
Aglutinante (por ejemplo, HPMC)	1-5
Desintegrante (por ejemplo, croscarmelosa sódica)	2-5
Lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio)	1-3

Las tabletas no recubiertas respectivas pueden estar recubiertas.

En la realización más preferida de la invención, las tabletas no recubiertas contienen los siguientes ingredientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>%</u>
Sustancia de droga (por ejemplo, pinasunato)	64-69
Relleno (por ejemplo, monohidrato de lactosa)	22-26
Aglutinante (por ejemplo, HPMC)	1-3
Desintegrante (por ejemplo, croscarmelosa sódica)	3-4
Lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio)	1-3

Las tabletas no recubiertas respectivas pueden estar recubiertas.

En otros términos, en una realización preferida de la invención, las tabletas no recubiertas pueden contener los siguientes ingredientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg)</u>
Sustancia de droga (por ejemplo, pinasunato)	300-400
Relleno (por ejemplo, monohidrato de lactosa)	50-200

Aglutinante (por ejemplo, HPMC)	3-25
Desintegrante (p.ej., croscarmelosa sódica)	5-40
Lubricante (p.ej., estearato de magnesio)	2-25
Total	360-690

Las tabletas no recubiertas respectivas pueden estar recubiertas.

En una realización aún más preferida de la invención, las tabletas no recubiertas contienen los siguientes ingredientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg)</u>
Sustancia de droga (por ejemplo, pinasunato)	300-350
Relleno (por ejemplo, monohidrato de lactosa)	100-150
Aglutinante (por ejemplo, HPMC)	5-20
Desintegrante (p.ej., croscarmelosa sódica)	10-30
Lubricante (p.ej., estearato de magnesio)	5-15
Total	420-565

Las tabletas no recubiertas respectivas pueden estar recubiertas.

En la realización más preferida de la invención, las tabletas no recubiertas contienen los siguientes ingredientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg)</u>
Sustancia de droga (por ejemplo, 330-340, por ejemplo, 335 pinasunato)	
Relleno (por ejemplo, 110-130, por ejemplo, 123,5	

monohidrato de lactosa)

Aglutinante (por ejemplo, HPMC) 10-20, por ejemplo, 14

Desintegrante (por ejemplo, 15-20, por ejemplo, 17,5
croscarmelosa sódica)

Lubricante (por ejemplo, 8-12. por ejemplo, 10
estearato de magnesio)

Total 473-522, por ejemplo, 500

Las tabletas no recubiertas respectivas pueden estar recubiertas.

Como se comprenderá a partir de la descripción anterior y a partir de las Figuras 2 y 3 en la presente documentación, la forma de dosificación sólida individual de la invención típicamente se prepara con un proceso de granulación, es decir, la sustancia de droga micronizada, junto con excipientes apropiados, se somete a un proceso de granulación, preferiblemente un proceso de granulación húmeda, tal como un proceso de granulación con agitación intensa. Después del proceso de granulación, los gránulos se procesan adicionalmente para obtener la forma de dosificación sólida individual final. En una realización de la invención, los gránulos pueden colocarse en sachés o cápsulas, tales como cápsulas de gelatina duras. Sin embargo, en una realización preferida de la invención, los gránulos se procesan en tabletas por compresión, y luego se recubren con película. Como se comprenderá, en una

realización de la invención, el desintegrante basado en carboximetilcelulosa puede agregarse antes o durante el proceso de granulación. En este caso, el desintegrante basado en carboximetilcelulosa can puede considerarse como un componente "de la fase interna", ya que forma parte del gránulo como tal. En otra realización de la invención, el desintegrante basado en carboximetilcelulosa se agrega a los gránulos una vez completado el proceso de granulación, es decir, el desintegrante basado en carboximetilcelulosa puede considerarse como un "componente externo". Por consiguiente, el desintegrante basado en carboximetilcelulosa puede incorporarse en los gránulos de la forma de dosificación sólida individual como un componente "de la fase interna" o un componente "de la fase externa", o como una combinación de éstos. En una realización preferida de la invención, el desintegrante basado en carboximetilcelulosa está presente como un componente "de la fase externa".

Por consiguiente, la presente invención también se relaciona con un proceso para preparar gránulos que comprenden un desintegrante basado en carboximetilcelulosa (en la fase externa) y al menos 50% en peso, respecto del peso total del gránulo, de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, donde dicho proceso comprende los pasos de

- i) preparar un medio líquido que comprende el aglutinante

- ii) preparar una mezcla en polvo que comprende al menos 50% en peso de la mezcla en polvo de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico
- iii) someter dicha mezcla en polvo y dicho medio líquido a un proceso de granulación para obtener gránulos;
- iv) opcionalmente extruir y darle forma a los gránulos
- v) opcionalmente secar los gránulos
- vi) agregar un desintegrante basado en carboximetilcelulosa a los gránulos
- vii) opcionalmente continuar el proceso de granulación
- viii) opcionalmente agregar un lubricante a los gránulos
- ix) opcionalmente continuar el proceso de granulación y
- x) recolectar los gránulos

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con un proceso para preparar gránulos que comprenden un desintegrante basado en carboximetilcelulosa (en la fase interna) y al menos 50% en peso, respecto del peso total del gránulo, de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, donde dicho proceso comprende los pasos de

- i) preparar un medio líquido que comprende el aglutinante
- ii) preparar una mezcla en polvo que comprende un desintegrante basado en carboximetilcelulosa y al menos 50% en peso de la mezcla en polvo de (4-clorofenil)[4-

82
80

(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico,

- iii) someter dicha mezcla en polvo y dicho medio líquido a un proceso de granulación para obtener gránulos;
- iv) opcionalmente extruir y darle forma a los gránulos
- v) opcionalmente secar los gránulos
- vi) opcionalmente continuar el proceso de granulación
- vii) opcionalmente agregar un lubricante a los gránulos
- viii) opcionalmente continuar el proceso de granulación
- y
- ix) recolectar los gránulos.

Como se explicó previamente, los gránulos obtenidos con los procesos descriptos previamente pueden procesarse adicionalmente en una forma de dosificación sólida individual. Por consiguiente, en aún otro aspecto, la presente invención se relaciona con un proceso para preparar una forma de dosificación sólida individual de acuerdo con la invención, donde dicho proceso comprende los pasos de

- i) preparar gránulos de acuerdo con los métodos descriptos en la presente documentación; y
- ii) formular dichos gránulos en formas de dosificación sólidas individuales.

Además aquellos entrenados en la técnica saben bien que si se usa un paso de granulación húmeda para fabricar los gránulos, se evita por completo la humectación excesiva. Por

ejemplo, la cantidad de líquido de granulación es muy crítica para el proceso de granulación, y por lo común puede variar solamente dentro de un pequeño rango (Ritschel et al. *Die Tablette - Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung* 2ª edición, publicado por Editio Cantor, Aulendorf, pp. 270-271). Si ocurre una humectación excesiva, se formarán gránulos muy grandes de inmediato, los cuales serán difíciles de procesar a posteriori. Por consiguiente, se perderá el lote entero. No obstante, los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que el proceso de fabricación de la invención es sorprendentemente robusto respecto de la humectación excesiva. Por ejemplo, una masa graunlada humedecida en exceso puede hacerse pasar a través de un triturador y procesarse en gránulos, los cuales tendrán buenas propiedades de flujo y las mismas características de compresión que los lotes no humedecidos o humedecidos en exceso.

Uso médico

En la presente invención se proveen medios y métodos para tratar determinados cánceres o tumores o angiogénesis tumorales en cualquier animal apropiado, preferiblemente en un mamífero, y en particular en un ser humano.

El término "tumor maligno sólido" hace referencia a una masa maligna anormal de tejido que no es inflamatorio, que surge sin causa obvia de las células de un tejido preexis-

tente, que no posee una función fisiológica y que tiene la capacidad de invadir las células normales y dispersarse en el cuerpo. Los ejemplos de tumores sólidos malignos típicos incluyen carcinoma de mama, cáncer de células pulmonares no pequeñas, carcinoma de colon, carcinoma de células renales y melanoma maligno.

El término "carcinoma" indica un tumor maligno de origen epitelial. El tejido epitelial cubre o recubre las superficies corporales dentro y fuera del cuerpo. Los ejemplos de tejidos epiteliales incluyen la piel y la mucosa y la serosa que recubren las cavidades corporales y los órganos internos, tales como los intestinos, la vejiga urinaria, el útero, etcétera. El tejido epitelial también puede extenderse hacia las capas tisulares más profundas para formar glándulas, tales como las glándulas secretoras de mucus.

El término "sarcoma" indica un tumor maligno que crece a partir de tejido conectivo, tal como cartílago, grasa, músculos, tendones y huesos.

El término "leucemia" indica un cáncer de la sangre, es decir, un cáncer que se origina en la médula ósea y que evita que la médula produzca células sanguíneas rojas y blancas, y plaquetas normales.

El término "linfoma" hace referencia a un cáncer que se origina en los nodos o las glándulas del sistema linfático.

El término "glioma", cuando se lo usa en la presente

documentación, designa un tumor maligno que se origina en las células gliales.

El término "inhibición" o "inhibir", como se lo usa en conexión con el tratamiento de tumores sólidos, abarca la aparición demorada de tumores primarios o secundarios, el desarrollo más lento de tumores primarios o secundarios, la aparición menos frecuente de tumores primarios o secundarios, la severidad demorada o disminuida de los efectos secundarios de la enfermedad, la detención del crecimiento tumoral y la regresión de los tumores. El término "reducción" o "reducir", en conexión con el tamaño del tumor, está comprendido en el término "inhibición" o "inhibir". La reducción del tamaño de un tumor sólido hace referencia a una reducción del volumen del tumor. Por ejemplo, una reducción de 10% de un tumor sólido denota que el volumen del tumor tratado se ha reducido en 10%.

Un aspecto importante de la presente invención se basa en la aplicación terapéutica de la formulación farmacéutica sólida de la invención.

Por consiguiente, la presente invención también se relaciona con una formulación farmacéutica sólida de la invención para usar como un medicamento. En particular, la presente invención se relaciona con el uso de la formulación farmacéutica sólida de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer. Dicho de for-

ma alternativa, la presente invención se relaciona con un método para tratar el cáncer, donde dicho método comprende administrar una cantidad efectiva para el uso terapéutico de la formulación farmacéutica sólida de la invención a un paciente que la necesita.

En el presente contexto, el término "tratamiento de un cáncer" o "tratar un mamífero que tiene un cáncer" denota que la formulación farmacéutica sólida descrita en la presente documentación se administra en una cantidad efectiva para el uso terapéutico que es suficiente para i) inhibir el crecimiento del tumor, ii) facilitar la regresión del tumor, es decir, reducir el tamaño del tumor, iii) remover el tumor, y/o iv) inhibir la metástasis de las células cancerosas.

La formulación farmacéutica sólida se administrará a los pacientes en una dosis "efectiva para el uso terapéutico", es decir, en una dosis que es suficiente para producir los efectos deseados, en relación con la condición para la cual se la administra. La dosis exacta dependerá de la forma de cáncer a tratar, y podrá ser evaluada por aquél entrenado en la técnica, usando procedimientos conocidos. Se contempla que una dosis apropiada de la sustancia de droga, en particular, pinasunato, estará en el rango de entre aproximadamente 0,5 y 3 g/paciente/día, preferiblemente 1 y 2 g/paciente/día, tal como entre 1 y 1,5 g/paciente/día, por ejemplo, entre 1,3 y 1,4 g/paciente/día, en particular, 1,34

g/paciente/día.

En una realización muy interesante de la invención, dicho cáncer es un carcinoma, tal como un carcinoma seleccionado del grupo que consiste en melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de ovario, carcinoma de mama, cáncer de células pulmonares no pequeñas, carcinoma de células renales, carcinoma de vejiga, cáncer superficial de vejiga recurrente, carcinoma de estómago, carcinoma de próstata, carcinoma de páncreas, carcinoma de pulmón, carcinoma cervical, displasia cervical, papilomatosis laringeal, carcinoma de colon, carcinoma colorrectal y tumores carcinoides, en particular, seleccionados del grupo que consiste en melanoma maligno, cáncer de células pulmonares no pequeñas, carcinoma de mama, carcinoma de colon y carcinoma de células renales.

Por consiguiente, en una realización de la invención, dicho cáncer es un melanoma maligno, tal como un melanoma en dispersión superficial, un melanoma nodular, un melanoma maligno de lentigo, un melanoma acral, un melanoma amelanótico o un melanoma desmoplástico. En otra realización de la invención, dicho cáncer es cáncer de células pulmonares no pequeñas. En aún otra realización de la invención, dicho cáncer es carcinoma de mama. En otra realización de la invención, dicho cáncer es carcinoma de colon. En aún otra realización de la invención, dicho cáncer es carcinoma de células renales.

En otra realización interesante de la invención, dicho cáncer es un sarcoma, tal como un sarcoma seleccionado del grupo que consiste en osteosarcoma, sarcoma de Ewing, condrosarcoma, histiocitoma maligno fibroso, fibrosarcoma y sarcoma de Kaposi.

En aún otra realización interesante de la invención, dicho cáncer es un glioma.

Como lo comprenderán aquellos entrenados en la técnica, los tipos de cáncer mencionados previamente (es decir, carcinomas, sarcomas y gliomas) se caracterizan por la presencia de tumores sólidos.

En aún otra realización interesante de la invención, dicho cáncer es un linfoma, tal como un linfoma seleccionado del grupo que consiste en la enfermedad de Hodgkin, la enfermedad distinta de la de Hodgkin, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma folicular, linfoma de Burkitt y micosis fungoides.

En aún otra realización interesante de la invención, dicho cáncer es un mieloma, tal como un mieloma múltiple.

Un uso importante en la terapia del cáncer es la reducción y el bloqueo de la formación de ascites en los tumores abdominales de distinto origen (p.ej., endometrio uterino, cáncer de ovario, cáncer de colon), también para el mesotelioma.

Además de su uso como agente anticáncer, la formulación

de la invención puede usarse para otras enfermedades caracterizadas por angiogénesis excesiva, tales como la degeneración macular debida al crecimiento hacia el interior de los vasos, el transplante de córnea debido al crecimiento hacia el interior de los vasos, lo que conlleva el quiebre del privilegio inmune. Resulta de ayuda en enfermedades tales como la artritis reumática con vasos que crecen en forma ectópica hacia las articulaciones. Como se mencionó previamente, es efectiva en el asma. También puede ejercerse una influencia beneficiosa sobre las enfermedades con crecimiento de vasos asociado al ciclo femenino, tales como la endometriosis.

Se comprenderá que puede obtenerse un tratamiento aún más efectivo de las distintas formas de cáncer con una terapia de combinación, donde se combina la formulación farmacéutica sólida de la invención con un agente quimioterapéutico apropiado, y/o se la combina con radioterapia, y/o se la combina con cirugía.

Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención se relaciona con el uso de una formulación farmacéutica sólida de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, en combinación con un agente quimioterapéutico. De forma análoga, otro aspecto de la presente invención se relaciona con un método para tratar el cáncer, donde dicho método comprende administrar una canti-

dad efectiva para el uso terapéutico de la formulación farmacéutica sólida de la invención y un agente quimioterapéutico a un paciente que la necesita.

Los ejemplos específicos de agentes quimioterapéuticos apropiados incluyen agentes quimioterapéuticos seleccionados del grupo que consiste en adrenocorticosteroides, tales como prednisona, dexametasona o decadrón; altretamina (hexalen, hexametilmelamina (HMM)); amifostina (etiol); aminoglutetimida (citadren); amsacrina (M-AMSA); anastrozol (arimidax); andrógenos, tales como testosterona; asparraginasa (elspar); bacillus calmette-gurina; bicalutamida (casodex); bleomicina (blenoxano); busulfan (mileran); carboplatina (paraplatin); carmustina (BCNU, BiCNU); clorambucil (leuceran); clorode-soxiadenosina (2-CDA, cladribina, leustatina); cisplatina (platinol); citosina arabinósido (citarabina); dacárbazina (DTIC); dactinomicina (actinomicina-D, cosmegen); daunorubicina (cerubidina); docetaxel (taxótero); doxorubicina (adriomicina); epirubicina; estramustina (emcit); estrógenos, tales como dietilstilbestrol (DES); etopósido (VP-16, VePesid, etopofos); fludarabina (fludara); flutamida (eulexina); 5-FUDR (floxuridina); 5-fluorouracilo (5-FU); gemcitabina (gemzar); goserelina (zodalex); herceptina (trastuzumab); hidroxiurea (hidrea); idarrubicina (idamincina); ifosfamida; IL-2 (proleuquina, aldesleuquina); interferón alfa (intrón A, roferón A); irinotecan

(camptosar); leuprolida (lupron); levamisol (ergamisol); lomustina (CCNU); mecloratamina (mustargen, mostaza de nitrógeno); melfalan (alqueran); mercaptopurina (purinatos, 6-MP); metotrexato (mexato); mitomicina-C (mutamucina); mitoxantrona (novantrona); octreotida (sandostatina); pentostatina (2-deoxicoformicina, nipent); plicamicina (mitramicina, mitracina); prorocarbazina (matulano); estreptozocina; tamoxifina (nolvadex); taxol (paclitaxel); tenipósido (vumon, VM-26); tiotepa; topotecan (hicantina); tretinoína (vesa-noide, ácido retinoico completamente trans); vinblastina (valban); vincristina (oncovina) y vinorelbina (navelbina).

Otros agentes quimioterapéuticos que pueden ser útiles para los propósitos descritos en la presente documentación incluyen los agentes quimioterapéuticos mencionados entre la columna 12, línea 62, y la columna 13, línea 42, de la Patente de los EEUU N° 6482802. Para hallar una descripción de estos y otros agentes quimioterapéuticos, véase *The Merck Index*, 12ª edición, pp. THER 13-14.

Se comprenderá que el agente quimioterapéutico se selecciona bajo la debida consideración de la forma de cáncer presente. En una realización preferida de la invención, se usan los siguientes agentes quimioterapéuticos (junto con la formulación farmacéutica sólida descrita en la presente documentación) para el tratamiento de las siguientes formas de cáncer específicas: melanoma maligno y cisplatina; melanoma

92
90

maligno e IL-2; carcinoma de células renales y doxorubicina; carcinoma de células renales e IL-2; carcinoma de mama y doxorubicina; carcinoma de mama y taxol; carcinoma de colon y 5-fluorouracilo; carcinoma de colon y cisplatina; y cáncer de células pulmonares no pequeñas y cisplatina.

La invención se describe adicionalmente en los siguientes ejemplos. Los ejemplos no deberían interpretarse de modo alguno como límites de la generalidad de la presente memoria descriptiva y sus reivindicaciones.

MATERIALES Y MÉTODOS

Determinación de la distribución de tamaños de partículas

La determinación de la distribución de volumen de tamaños de partículas de pinasunato se realizó por difracción láser, usando el equipo y los parámetros a continuación:

Aparato: Sympatec Helos (H0583)

Sistema de dispersión: dispersión aérea seca usando un módulo Sympatec Rodos

Longitud focal: 125 mm

Volumen de corriente de aire: 2 m³/h

Pre-presión: 2 bares

Presión de dispersión: 3 bares

Suministro de la muestra: a través de un pincel rotativo redondo

Lente: R3 (0,9-175 µm)

Concentración óptica: 0,8-20%

Tiempo de medición: 2 segundos

Modelo óptico: Fraunhofer bajo la presunción de partículas esféricas

Usando los parámetros indicados previamente, la distribución de volumen de tamaños de partículas del pinasunato micronizado usado en los ejemplos en la presente documentación fue tal que 90% de las partículas tuvieron un diámetro de tamaño de partícula igual o menor a $15\text{ }\mu\text{m}$ ($d_{90} = 15\text{ }\mu\text{m}$), y 50% de las partículas tuvieron un diámetro de tamaño de partícula igual o menor a $6\text{ }\mu\text{m}$ ($d_{50} = 6\text{ }\mu\text{m}$). La distribución de tamaños de partículas de las partículas de pinasunato micronizado se presenta en la Fig. 1.

Método de disolución

La determinación de la disolución de pinasunato a partir de las tabletas recubiertas con película o las cápsulas de gelatina rellenas con gránulos se realizó de acuerdo con el método con paletas USP 28, usando los siguientes parámetros de prueba:

Aparato: aparato de disolución USP 2, con seis recipientes de vidrio cubiertos y paletas agitadoras

Medio: amortiguador de fosfato 0,05 M ($\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{HCl}$), desgaseificado. El valor de pH se ajustó finalmente en $3,00 \pm 0,05$

Volumen de relleno: 1000 ml

Temperatura: $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$

Velocidad de agitación: $50\text{ rpm} \pm 2\text{ rpm}$

Tiempos de muestreo: 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos

Detección: medición UV a 316 nm

EJEMPLOS

Ejemplo comparativo 1: Cápsulas de pinasunato

Se prepararon cápsulas con la siguiente composición:

Formulación A

Formula-

ción B

Ingrediente	Cantidad %		Cantidad %	
	(mg)		(mg)	
Fase interna				
Pinasunato micronizado	67,0	21,6	134,0	43,2
Monohidrato de lactosa	161,2	52,0	103,3	33,3
Celulosa microcristalina	33,9	10,9	24,8	8,0
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	13,4	4,3	13,4	4,3
Fase externa				
Croscarmelosa sódica	31,0	10,0	31,0	10,0
Dióxido de silicio coloidal	1,0	0,3	1,0	0,3
Estearato de magnesio	2,4	0,8	2,4	0,8
Total	310,0		310,0	
Tamaño de la cápsula de gelatina dura	0		0	

Las propiedades de disolución de las cápsulas se investigaron usando el método con paletas USP 28 descripto previamente. Se descubrió que las propiedades de disolución de las formulaciones A y B no fueron satisfactorias (menos de 80% de ellas se disolvieron después de 60 minutos). Además,

los datos obtenidos fueron muy variables.

Ejemplo comparativo 2: cápsulas de pinasunato que contienen un agente tensioactivo

Se prepararon cápsulas con la siguiente composición:

Ingrediente	Formulación		Formulación	
	C		D	
	Cantidad	%	Cantidad	%
	(mg)		(mg)	
Fase interna				
Pinasunato micronizado	67,0	19,7	134,0	39,4
Monohidrato de lactosa	187,0	55,0	120,0	35,3
Celulosa microcristalina	37,4	11,0	37,4	11,0
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	8,5	2,5	8,5	2,5
Lauril sulfato de sodio (SDS)	1,7	0,5	1,7	0,5
Fase externa				
Croscarmelosa sódica	34,0	10,0	34,0	10,0
Dióxido de silicio coloidal	1,7	0,5	1,7	0,5
Estearato de magnesio	2,7	0,8	2,7	0,8
Total	340,0		340,0	
Tamaño de la cápsula de gelatina dura	0		0	

Las propiedades de disolución de las cápsulas se investigaron usando el método con paletas USP 28 descripto previamente. Se descubrió que las propiedades de disolución de las formulaciones C y D no fueron satisfactorias (menos de

70% de ellas se disolvieron después de 30 minutos).

**Ejemplo 1: Tabletetas con una carga elevada de pinasunato -
desintegrante en la fase interna**

Se prepararon tabletetas de la siguiente composición:
Formulación 1

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg)</u>	<u>%</u>
Fase interna		
Pinasunato micronizado	335,0	67,0
Monohidrato de lactosa	123,5	24,7
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	14,0	2,8
Croscarmelosa sódica	17,5	3,5
Fase externa		
Estearato de magnesio	10,0	2,0
Total	500,0	
<u>Recubrimiento</u>		
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	5,6	
Talco	1,5	
Dióxido de titanio	4,1	
Pigmento de óxido férrico, amarillo	1,8	
Peso del recubrimiento de película	13,0	

Las tabletetas se obtuvieron con el proceso de granulación/compression indicado en la Fig. 2. Brevemente, las tabletetas se prepararon como se indica a continuación:

Se disolvieron 8,4 g de HPMC en 57,0 g de agua purificada. La suspensión se agitó hasta obtener una solución aglutinante transparente. Se verificó la compleción de la disolución en forma visual.

Se cargaron 134,0 g de pinasunato micronizado en una

mezcladora de agitación intensa con 49,4 g de monohidrato de lactosa. Se agregaron 7,0 g de croscarmelosa sódica. La mezcla se combinó por 10 minutos a 200 UpM. Se agregaron lentamente 43,6 g de la solución aglutinante mencionada previamente a la mezcla seca. Se desmenuzó la mezcla húmeda por 5 minutos y se la hizo pasar por un dispositivo de troceado/desmenuzado. Los gránulos húmedos se secaron en una recámara de secado a 50°C hasta que la humedad relativa de los gránulos alcanzó 30-55% de la humedad relativa a temperatura ambiente. Los gránulos se igualaron usando un tamiz de 1.0 mm.

Se cargó una mezcladora de caída libre con los gránulos y 4,0 g de estearato de magnesio. La mezcla se combinó por 30 segundos a una velocidad de rotación de 20-25 UpM.

Se fabricaron tabletas con forma de cápsula usando una prensa con un único receptáculo.

Ejemplo 2: Tabletetas con una carga elevada de pinasunato - desintegrante en la fase externa

Se prepararon tabletetas de la siguiente composición:

Formulación 2

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg)</u>	<u>%</u>
Fase interna		
Pinasunato micronizado	335,0	67,0
Monohidrato de lactosa	123,5	24,7
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	14,0	2,8
Fase externa		

Croscarmelosa sódica	17,5	3,5
Estearato de magnesio	10,0	2,0
Total	500,0	

Recubrimiento

Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	5,6
Talco	1,5
Dióxido de titanio	4,1
Pigmento de óxido férrico, amarillo	1,8
Peso del recubrimiento con película	13,0

Las tabletas se obtuvieron con el proceso de granulación/compresión indicado en la Fig. 3. Brevemente, las tabletas se prepararon como se indica a continuación:

Se disolvieron 112,0 g de HPMC en agua purificada a una temperatura de 50-60°C. La suspensión se agitó hasta obtener una solución aglutinante transparente. Se verificó la compleción de la disolución en forma visual.

Se cargaron 988,0 g de monohidrato de lactosa en una mezcladora de agitación intensa con 2680,0 g de pinasunato micronizado. La mezcla se combinó por 5 minutos a 80 UpM. Se agregaron lentamente 872,0 g de la solución aglutinante mencionada previamente a la mezcla seca. Luego se desmenuzó la mezcla húmeda a una velocidad de rotación de 80 UpM, dos veces por 3-5 minutos, y se evaluó la consistencia de los gránulos en forma visual. Luego se hizo pasar la masa húmeda por una troceadora equipada con un tamiz de 3,0 mm. Los grá-

nulos húmedos se transfirieron a un secador de lecho fluido y se secaron con una temperatura de entrada de 50°C y un flujo de aire de aproximadamente 150 m³/h, hasta alcanzar una humedad relativa de 40-60%. Los gránulos se igualaron usando un tamiz de 1,0 mm.

Se cargó una mezcladora de caída libre con los gránulos y 140,0 g de croscarmelosa sódica. La mezcla se combinó por 15 minutos a una velocidad de 20-36 UpM. Luego se cargó la mezcladora de caída libre con 80,0 g de estearato de magnesio. La mezcla se combinó por 1 minuto a una velocidad de rotación de 20-36 UpM.

Se fabricaron tabletas con forma de cápsula usando una prensa con un único receptáculo (de 17,6 x 6,7 mm).

Ejemplo 3A: Tablet as con una carga elevada de pinasunato que contienen CMC calcio en la fase interna

Se prepararon tabletas como se describió en el Ejemplo 1, donde la única diferencia fue que el desintegrante, croscarmelosa sódica, fue reemplazado por otro desintegrante, a saber, carmelosa cálcica.

Ejemplo 3B: Tablet as con una carga elevada de pinasunato que contienen almidón de maíz en la fase interna

Se prepararon tabletas como se describió en el Ejemplo 1, donde la única diferencia fue que el desintegrante, croscarmelosa sódica, fue reemplazado por otro desintegrante, a saber, almidón de maíz.

100

Ejemplo 3C: Tablet as con una carga elevada de pinasunato que contienen almidón de papa en la fase interna

Se prepararon tabletas como se describió en el Ejemplo 1, donde la única diferencia fue que el desintegrante, cros-carmelosa sódica, fue reemplazado por otro desintegrante, a saber, almidón de papa.

Ejemplo 3D: Tablet as con una carga elevada de pinasunato que contienen almidón de arroz en la fase interna

Se prepararon tabletas como se describió en el Ejemplo 1, donde la única diferencia fue que el desintegrante, cros-carmelosa sódica, fue reemplazado por otro desintegrante, a saber, almidón de arroz.

Ejemplo 4A: Tablet as con una carga elevada de pinasunato que contienen CMC calcio en la fase externa

Se prepararon tabletas como se describió en el Ejemplo 2, donde la única diferencia fue que el desintegrante, cros-carmelosa sódica, fue reemplazado por otro desintegrante, a saber, carmelosa cálcica.

Ejemplo 4B: Tablet as con una carga elevada de pinasunato que contienen povidona reticulada en la fase externa

Se prepararon tabletas como se describió en el Ejemplo 2, donde la única diferencia fue que el desintegrante, cros-carmelosa sódica, fue reemplazado por otro desintegrante, a saber, povidona reticulada.

Ejemplo 4C: Tablet as con una carga elevada de pinasunato que

contienen almidón de maíz en la fase externa

Se prepararon tabletas como se describió en el Ejemplo 2, donde la única diferencia fue que el desintegrante, croscarmelosa sódica, fue reemplazado por otro desintegrante, a saber, almidón de maíz.

Ejemplo 4D: Tabletetas con una carga elevada de pinasunato que contienen almidón de papa en la fase externa

Se prepararon tabletas como se describió en el Ejemplo 2, donde la única diferencia fue que el desintegrante, croscarmelosa sódica, fue reemplazado por otro desintegrante, a saber, almidón de papa.

Ejemplo 4E: Tabletetas con una carga elevada de pinasunato que contienen almidón de arroz en la fase externa

Se prepararon tabletas como se describió en el Ejemplo 2, donde la única diferencia fue que el desintegrante, croscarmelosa sódica, fue reemplazado por otro desintegrante, a saber, almidón de arroz.

Ejemplo 5: Disolución

Se compararon las propiedades de disolución de las tabletas de los Ejemplos 1 y 3 (desintegrante en fase interna) usando el método con paletas USP 28 descrito previamente. Los resultados obtenidos se indican en la Fig. 4. Como puede observarse, solamente las tabletas que contenían el desintegrante croscarmelosa sódica presentaron una liberación inmediata suficiente del pinasunato, mientras que las propieda-

des de liberación de las tabletas que contenían almidón de maíz no fueron satisfactorias.

Las propiedades de disolución de las tabletas de los Ejemplos 2, 4 y 5 (desintegrante en fase externa) se compararon usando el método con paletas USP 28 descrito previamente. Los resultados obtenidos se indican en la Fig. 5. Como puede observarse, solamente las tabletas que contenían el desintegrante croscarmelosa sódica presentaron una liberación inmediata suficiente del pinasunato, mientras que las propiedades de liberación de las tabletas que contenían almidón de maíz y povidona reticulada no fueron satisfactorias.

Finalmente, se compararon las propiedades de disolución de las cápsulas con la formulación D preparadas en el Ejemplo comparativo 2 con las propiedades de disolución de las tabletas preparadas en el Ejemplo 1. Los resultados obtenidos se indican en la Fig. 6. No se observaron diferencias en las propiedades de disolución entre las tabletas y las cápsulas.

Ejemplo 6: Disponibilidad biológica

Se realizó una comparación de la disponibilidad biológica *in vivo* para las cápsulas de la formulación D preparadas en el ejemplo comparativo 2 y las tabletas preparadas en el Ejemplo 1. Los datos obtenidos se compilan en la siguiente tabla:

Parámetro		Cápsula	Tableta
		(media geométrica; media aritmética)	(media geométrica; media aritmética)
AUC _{0 - ∞}	[ng x h/ml]	21120; 24921	24201; 27836
C _{max}	[ng/ml]	4768; 6194	5323; 6409
t _{1/2}	[h]	4,1; 4,4	3,9; 4,4

Reivindicaciones

1. Una formulación farmacéutica sólida que comprende

- a) al menos 50% en peso, respecto de la formulación total, de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico; y
- b) al menos un desintegrante basado en carboximetilcelulosa,

donde al menos 70% de dicho (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo], o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, se disuelve a partir de dicha formulación farmacéutica sólida en 30 minutos, lo que se determina con el método con paletas USP 28, usando amortiguador de $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{HCl}$ 0,05 M ajustado a pH 3,0 a 37°C como medio de disolución, y 50 rpm como velocidad de agitación.

2. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que al menos 75%, preferiblemente al menos 80%, de dicho (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, se disuelve a partir de dicha formulación farmacéutica sólida en 30 minutos.

3. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que dicho desintegrante basado en carboximetilcelulosa está reticulado.

4. La formulación de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1-3, en la que dicho desintegrante basado en carboximetilcelulosa toma la forma de una sal.

5. La formulación de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicha sal es la sal de sodio.

6. La formulación de acuerdo con la reivindicación 5, en la que dicho desintegrante basado en carboximetilcelulosa es croscarmelosa sódica.

7. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, tiene un valor de d_{90} de a lo sumo 25 μm , tal como a lo sumo 20 μm , p.ej., a lo sumo 18 μm , a lo sumo 16 μm , a lo sumo 14 μm , a lo sumo 12 μm , a lo sumo 10 μm , a lo sumo 8 μm , a lo sumo 6 μm , a lo sumo 5 μm o a lo sumo 4 μm , cuando se lo determina como se describe en la presente documentación.

8. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, tiene un valor de d_{90} en el rango de entre 0,1 y 30 μm , tal como en el rango de entre 0,5 y 30 μm , p.ej., en el rango de entre 0,5 y 25 μm , preferiblemente en el rango de entre 0,5 y 20 μm , tal como en el rango de entre 1 y 20 μm , p.ej., en el rango de entre 2 y 18 μm , en particular, en el rango de en-

tre 4 y 18 μm , cuando se lo determina como se describe en la presente documentación.

9. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, tiene un valor de d_{50} de a lo sumo 10 μm , tal como a lo sumo 9 μm , p.ej., a lo sumo 8 μm , a lo sumo 7 μm , a lo sumo 6 μm , a lo sumo 5 μm , a lo sumo 4 μm , a lo sumo 3 μm o a lo sumo 2 μm , cuando se lo determina como se describe en la presente documentación.

10. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, tiene un valor de d_{50} en el rango de entre 0,1 y 10 μm , tal como en el rango de entre 0,5 y 10 μm , por ejemplo, en el rango de entre 1 y 8 μm , en el rango de entre 2 y 8 μm , o en el rango de entre 2 y 6 μm , cuando se lo determina como se describe en la presente documentación.

11. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende al menos 55% en peso, respecto de la formulación total, de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, tal como al menos

60% en peso, p. ej., al menos 65% en peso, al menos 70% en peso, al menos 75% en peso, al menos 80% en peso, al menos 85% en peso o al menos 90% en peso, respecto de la formulación total, de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico.

12. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende 1-25% en peso, respecto de la formulación total, de desintegrante basado en carboximetilcelulosa, tal como 1-20% en peso, p.ej., 1-15% en peso, preferiblemente 1-10% en peso, tal como 1-7,5% en peso, por ejemplo 1-5% en peso, más preferiblemente 2-5% en peso, tal como 3-4% en peso, p.ej., aproximadamente 3,5% en peso, respecto de la formulación total, de desintegrante basado en carboximetilcelulosa.

13. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende al menos un excipiente aceptable para el uso farmacéutico adicional.

14. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] toma la forma de una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico.

15. La formulación de acuerdo con la reivindicación 14, en la que dicha sal de éste aceptable para el uso farmacéutico es una sal de adición ácida.

16. La formulación de acuerdo con la reivindicación 15, en la que dicha sal aceptable para el uso farmacéutico de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] es hidrógeno succinato de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il] amonio.

17. Una forma de dosificación sólida que comprende una formulación farmacéutica sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

18. Una forma de dosificación sólida de acuerdo con la reivindicación 17, que está en una forma de dosificación individual.

19. La forma de dosificación sólida individual de acuerdo con la reivindicación 18, en la que dicha forma de dosificación sólida individual está adaptada para una administración oral.

20. La forma de dosificación sólida individual de acuerdo con la reivindicación 19, en la que dicha forma de dosificación sólida individual toma la forma de una tablet, un saché o una cápsule.

21. La forma de dosificación sólida individual de acuerdo con la reivindicación 20, en la que dicha forma de dosificación sólida individual toma la forma de una tableta.

22. La tableta de acuerdo con la reivindicación 21, en la que dicha tableta está recubierta.

23. La tableta de acuerdo con la reivindicación 22,

109

en la que dicha tableta está recubierta con película.

24. Un proceso para preparar gránulos que comprenden un desintegrante basado en carboximetilcelulosa y al menos 50% en peso, respecto del peso total del gránulo, de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, que comprende los pasos de

- i) preparar un medio líquido que comprende el aglutinante
- ii) preparar una mezcla en polvo que comprende al menos 50% en peso de la mezcla en polvo de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico
- iii) someter dicha mezcla en polvo y dicho medio líquido a un proceso de granulación para obtener gránulos;
- iv) opcionalmente extruir y darle forma a los gránulos
- v) opcionalmente secar los gránulos
- vi) agregar un desintegrante basado en carboximetilcelulosa a los gránulos
- vii) opcionalmente continuar el proceso de granulación
- viii) opcionalmente agregar un lubricante a los gránulos
- ix) opcionalmente continuar el proceso de granulación y
- x) recolectar los gránulos

25. Un proceso para preparar gránulos que comprenden un desintegrante basado en carboximetilcelulosa y al menos 50% en peso, respecto del peso total del gránulo, de (4-

clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, que comprende los pasos de

- i) preparar un medio líquido que comprende el aglutinante
- ii) preparar una mezcla en polvo que comprende un desintegrante basado en carboximetilcelulosa y al menos 50% en peso de la mezcla en polvo de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico,
- iii) someter dicha mezcla en polvo y dicho medio líquido a un proceso de granulación para obtener gránulos;
- iv) opcionalmente extruir y darle forma a los gránulos
- v) opcionalmente secar los gránulos
- vi) opcionalmente continuar el proceso de granulación
- vii) opcionalmente agregar un lubricante a los gránulos
- viii) opcionalmente continuar el proceso de granulación y
- ix) recolectar los gránulos.

26. Gránulos obtenibles con el proceso de acuerdo con la reivindicación 24 ó 25.

27. Un proceso para preparar una forma de dosificación sólida individual de acuerdo con la reivindicación 17, que comprende los pasos de

- i) preparar gránulos de acuerdo con la reivindicación 24 ó 25; y

ii) formular dichos gránulos en formas de dosificación sólidas individuales.

28. El proceso de acuerdo con la reivindicación 27, en el que dicho paso de formulación de dichos gránulos en dichas formas de dosificación sólidas comprende comprimir dichos gránulos en tabletas.

29. El proceso de acuerdo con la reivindicación 28, CARACTERIZADO PORQUE dicho proceso comprende además el paso de recubrir dichas tabletas.

30. El proceso de acuerdo con la reivindicación 27, en el que dicho paso de formulación de dichos gránulos en formas de dosificación sólidas comprende colocar los gránulos en sachés o cápsulas.

31. Una forma de dosificación sólida individual obtenible con el proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27-30.

32. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17-23 ó 31, CARACTERIZADA PORQUE es para usar como un medicamento.

33. El uso de una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17-23 ó 31, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

34. El uso de una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17-23 ó 31, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, en combinación con un agente quimioterapéutico.

35. Un método para tratar el cáncer, que comprende administrar una cantidad efectiva para el uso terapéutico de la formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17-23 ó 31 a un paciente que la necesita.

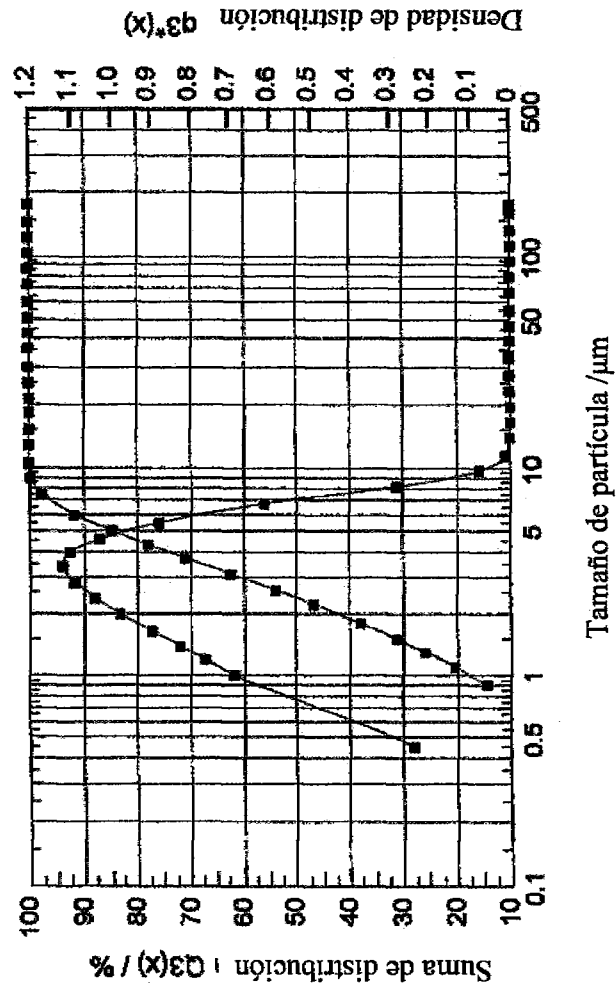
36. Un método para tratar el cáncer, que comprende administrar una cantidad efectiva para el uso terapéutico de la formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17-23 ó 31, y un agente quimioterapéutico, a un paciente que la necesita.

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA
Y CON UNA CARGA DE DROGA ELEVADA DE (4-CLOROFENIL) [4-(4-
PIRIDILMETIL) FTALAZIN-1-ILO] MICRONIZADO, Y SUS SALES

RESUMEN

Formulaciones farmacéuticas sólidas de liberación inmediata y con una carga de droga elevada que comprenden (4-clorofenil) [4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] micronizado, así como sus sales aceptables para uso farmacéutico.

FIGURA 1



11A

FIGURA 2

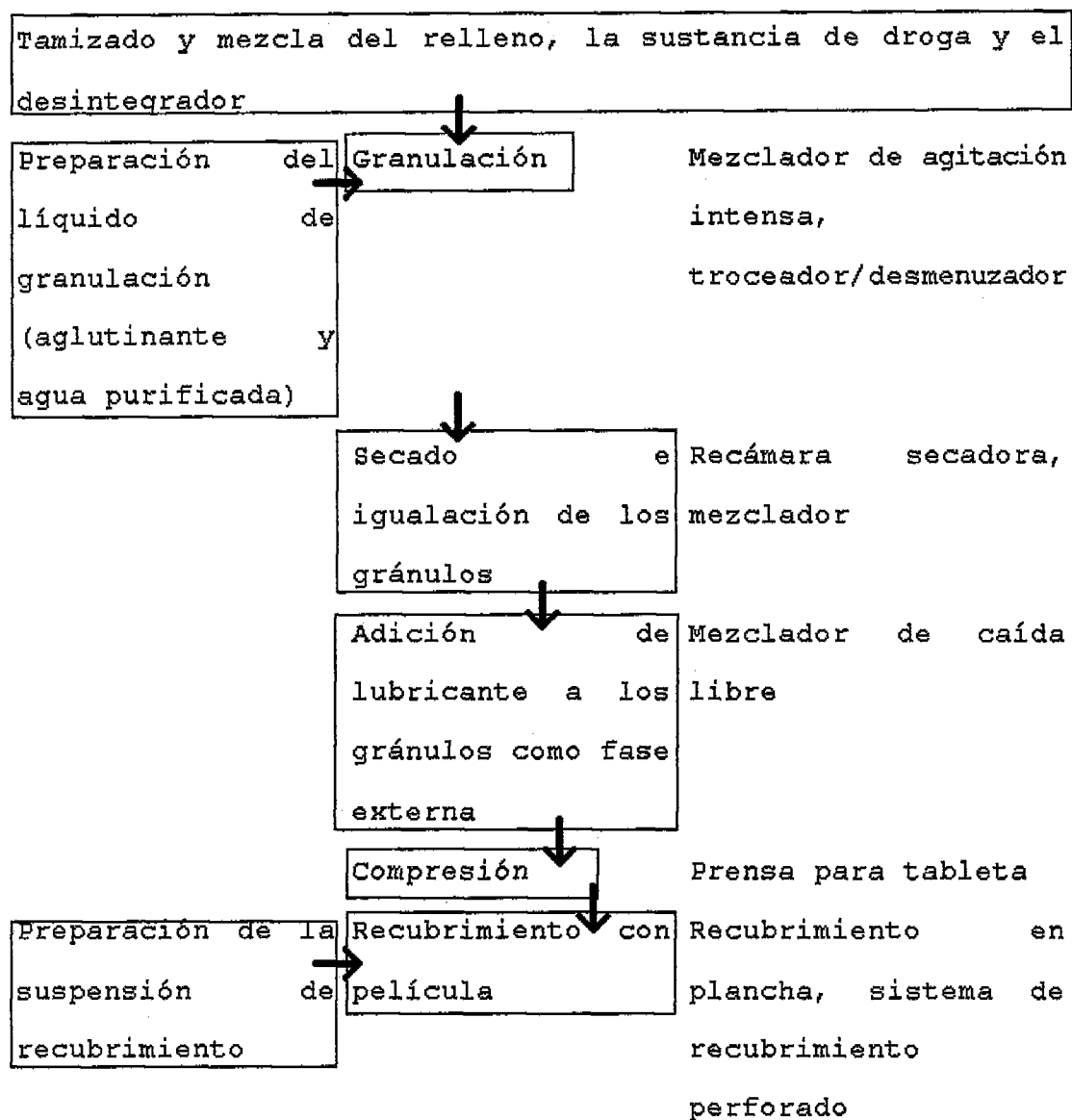


FIGURA 3

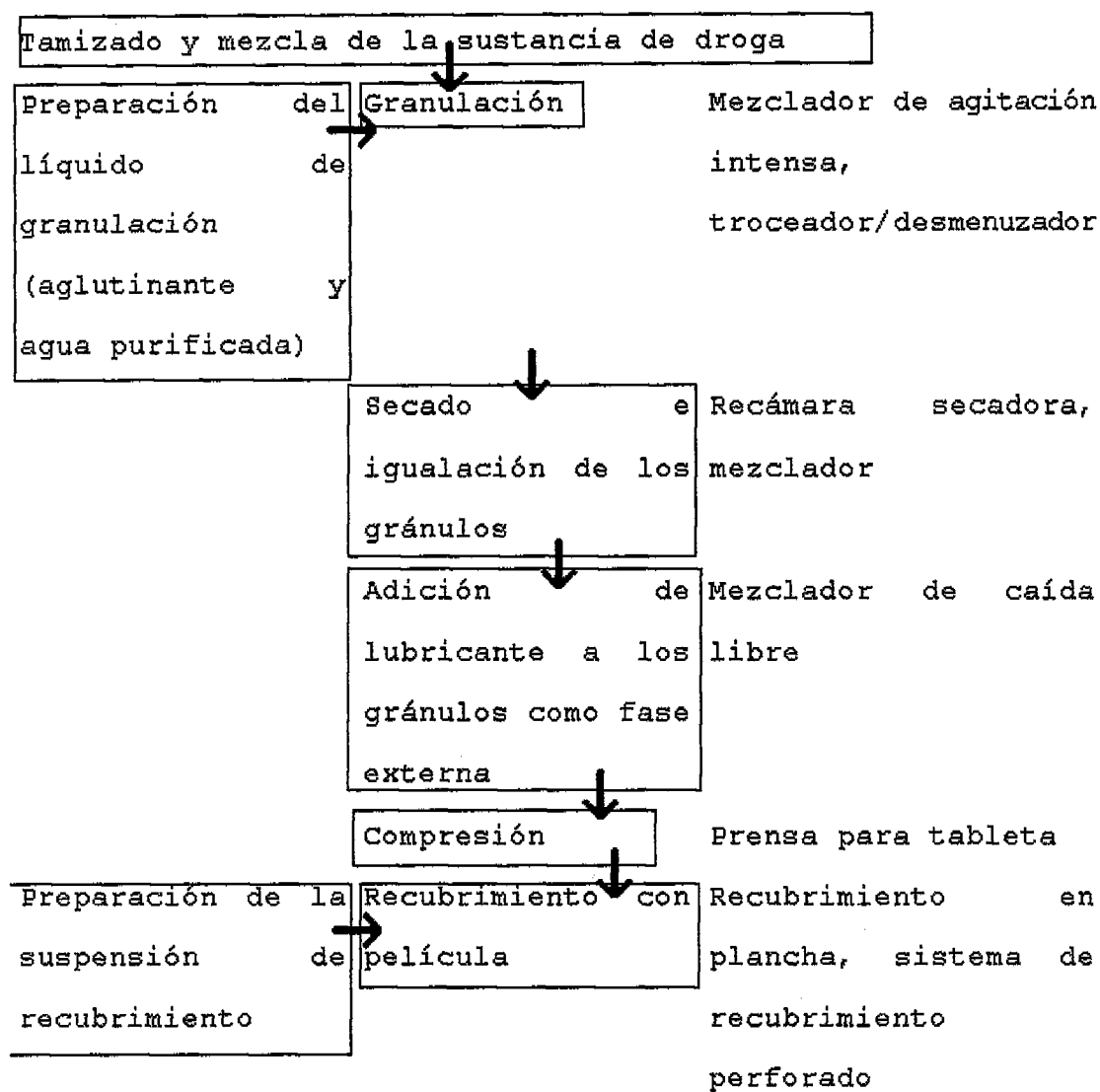


FIGURA 4

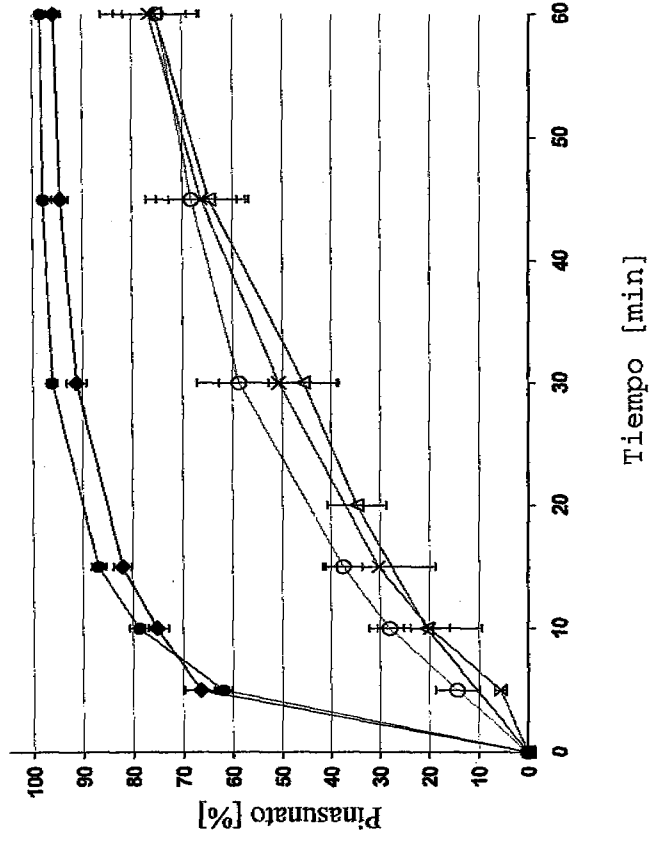
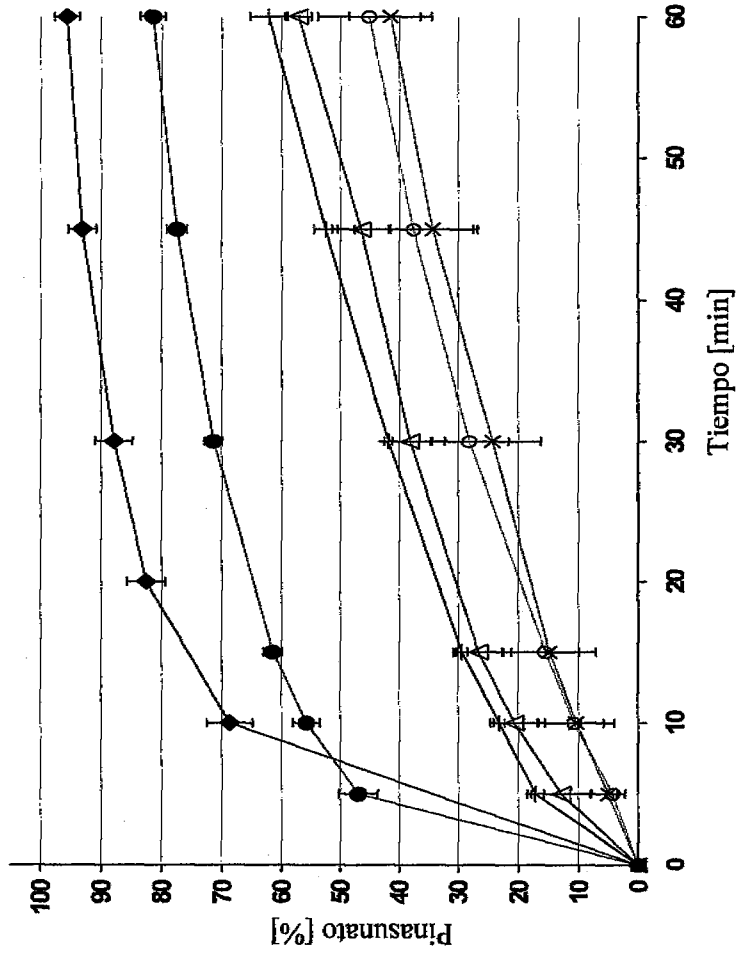


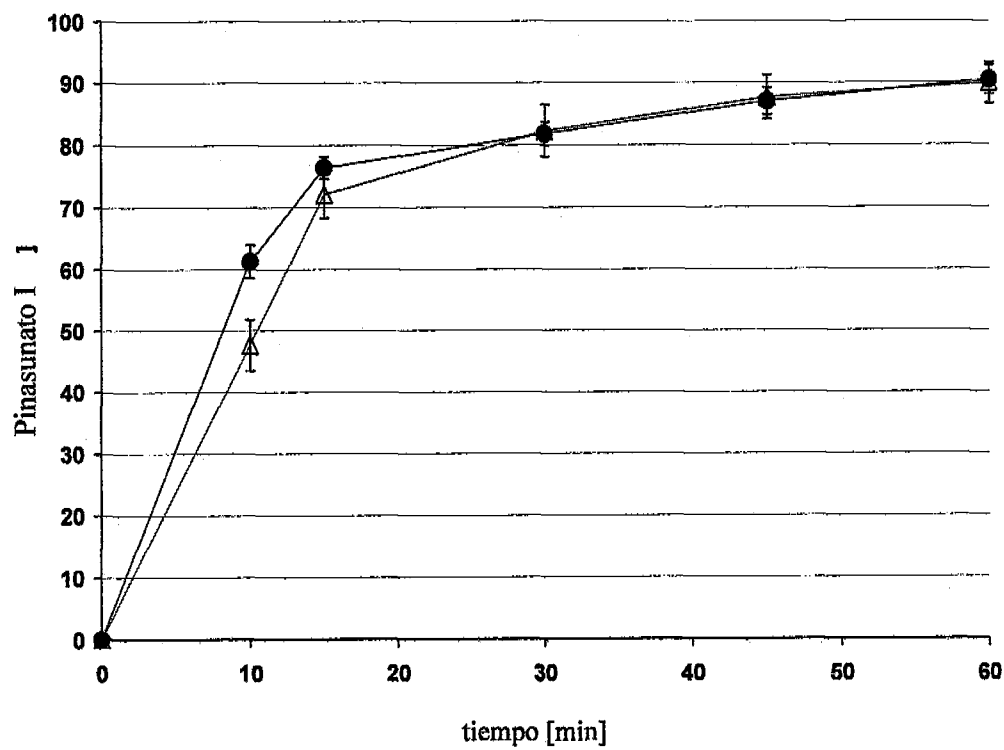
FIGURA 5



1/2

FIGURA 6

118



TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

119

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación de registro de una modificación

(regla PCT 92bis.1 e
Instrucciones Administrativas, sección 422)

A:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 278
13353 Berlin
ALEMANIA

Fecha de envío (día/mes/año):

27 de septiembre de 2007 (27.09.2006)

Referencia del solicitante o del agente:

53313AWO

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional N°:

PCT/EP 2006/005601

Fecha de presentación (día/mes/año):

06 de junio de 2006 (06.06.2006)

1. Las siguientes indicaciones aparecen en los registros concernientes a:

☒ el solicitante☐ el inventor☐ el agente☐ el representante común

Nombre y dirección:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Alemania

País de
Nacionalidad
DEPaís de
Residencia
DE

Teléfono N°:

Facsímil N°:

Telex N°:

2. La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación, concerniente a:

☐ la persona☒ el nombre☐ el domicilio☐ la nacionalidad☐ la residencia

Nombre y dirección:

BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
ALEMANIA

País de
Nacionalidad
DEPaís de
Residencia
DE

Teléfono N°:

Facsímil N°:

Telex N°:

3. Otras observaciones, si son necesarias:

4. Se envía una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina receptora☒ las Oficinas designadas concernientes☐ el Organismo de Búsqueda Internacional☐ las Oficinas seleccionadas concernientes☐ el Organismo de Examen Preliminar Internacional☐ otros:

La Oficina Internacional de WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Suiza

Funcionario autorizado:

Blanc Veronique
e-mail: Veronique.Blanco@wipo.int
Teléfono N°: +41 22 338 96 66

Facsímil N°: +41 22 338 82 70

Formulario PCT/IB/306 (octubre 2005)

I/DBG3DFSNO

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 27 September 2007 (27.09.2007)	To: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT Müllerstrasse 178 13353 Berlin ALLEMAGNE <i>ON-FM</i> <i>ON</i>	Patente 09. Okt. 2007 <i>42g</i> <i>W/Lwei</i>
Applicant's or agent's file reference 53313AWO	IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/EP2006/005601	International filing date (day/month/year) 06 June 2006 (06.06.2006)	

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant
 ☐ the inventor
 ☐ the agent
 ☐ the common representative

Name and Address

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person
 ☒ the name
 ☐ the address
 ☐ the nationality
 ☐ the residence

Name and Address

BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Blanc Veronique

e-mail Veronique.Blanc@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 96 66

Facsimile No. +41 22 338 82 70

121

**TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES**

**PCT
Informe de Búsqueda Internacional**

(Artículo PCT 18, así como reglas PCT 43 y 44)

Referencia del solicitante o del agente 53313AWO	PROCEDER Ver notificación formulario PCT/ISA/220, así como, en tanto corresponda, el punto 5.abajo	
Referencia Internacional PCT/EP 2006/005601	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 06.06.2006	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) 07.06.2005
Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

Este Informe de Búsqueda Internacional fue elaborado por el Organismo de Búsqueda Internacional y, de acuerdo con el artículo 18, es enviado al solicitante. Se envía una copia a la Oficina Internacional.

Este informe de búsqueda Internacional comprende, en total, 4 hojas.

- ☒ Además se adjunta una copia de cada uno de los antecedentes del estado de la técnica mencionados en este informe

1. Fundamentos del Informe

a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional fue llevada a cabo sobre la base de:

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada
☐ una traducción de la solicitud internacional al _____, que es el idioma de una traducción suministrada a los fines de la búsqueda internacional (regla 23.1 (b)).

b. ☐ Con respecto a los nucleótidos y/o aminoácidos revelados en la solicitud internacional, ver campo N° 1

2. ☒ Determinadas reivindicaciones no eran investigables (ver campo II).

3. ☐ La invención carece de unidad (ver campo III).

4. Con respecto al título,

- ☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.
☐ el texto fue establecido por el organismo como sigue:

5. Con respecto al resumen,

- ☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.
☐ el texto fue establecido por el organismo, de acuerdo con la regla 38.2 b), en la versión indicada en el campo IV. El solicitante puede presentar una posición ante el organismo durante el transcurso de un mes a partir de la fecha de envío de este Informe de Búsqueda Internacional.

6. Con respecto a las ilustraciones

a. Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de Las Ilustraciones: figura N°

- ☐ sugerida por el solicitante.
☐ seleccionada por el organismo, dado que el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.
☐ seleccionada por el organismo, dado que esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☒ con el resumen no se publica ninguna de las ilustraciones

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2006/005601

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD		
INV. A61K31/502 A61K9/16 A61K9/20 A61K9/28 A61P35/00		
Según la clasificación internacional de patentes (IPK) o la clasificación internacional la IPK		
B. ÁMBITOS INVESTIGADOS		
Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)		
A61K A61P		
Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado		
Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, CHEM ABS Data		
C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación Nº
A	WO 98/35958 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H.; BOLD.) 20 de agosto de 1998 (1998.08.20) mencionado en la solicitud ejemplo 87	1-36
A	BOLD G ET AL: "CGP 797870 (PTK787/ZK222584), CGP 84738, NVP-AAC789, NVP-AAD777 AND RELATED 1-ANILINO-(4-PYRIDYMETHYL)PHthalazines AS INHIBITORS OF VEGF- AND BFGF-INDUCED ANGIOGENESIS" DRUGS OF TGE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 27, Nº 1, 2002, páginas 43-55, XP008018115 ISSN: 0377-8282 figura 5; tabla III	1-36
☐ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C ☒ Ver familia de patentes en el anexo		
"A"	Categorías particulares indicadas en publicaciones que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante	"I" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa
"B"	documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional	"X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva
"L"	publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada)	"Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista
"O"	publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones	"&" publicación que es miembro de la misma familia
"P"	publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada	
Fecha de finalización de la búsqueda internacional		Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional
2 de octubre de 2006		17.10.2006
Nombre y Código Postal de ISA European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario Apoderado Borst, Markus

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2006/005601

Campo II: Observaciones acerca de porque determinadas reivindicaciones no eran investigables (continuación del ítem 2 de la hoja 1)

Este Informe de Búsqueda Internacional no fue realizado con respecto a algunas reivindicaciones, según el artículo 17(2)(a), por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones N°:
porque se refieren a objetos que no requieren ser investigados por este Organismo, a saber:

Regla PCT 39.1(iv):
A pesar de que las reivindicaciones 35 y 36 se refieren a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda se llevó a cabo y estuvo basada sobre los efectos alegados del compuesto/composición.
2. ☐ Reivindicaciones N°:
porque se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescritos en una extensión que no permite llevar a cabo una búsqueda internacional, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones N°:
porque son reivindicaciones dependientes y no están desarrolladas en acordanza con la segunda y la tercera frase de la regla 6.4(a).

Campo III: Observaciones por falta de uniformidad de la invención (continuación del ítem 3 de la hoja 1)

Este Organismo de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, a saber:

1. ☐ Como todas las tasas adicionales requeridas fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Como todas las reivindicaciones investigables pueden ser investigadas sin un esfuerzo que justifique una tasa adicional, este Organismo no solicita ningún pago o tasa adicional.
3. ☐ Como solo algunas de las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre solo aquellas reivindicaciones para los cuales fueron abonadas las tasas, específicamente, las reivindicaciones N°:
4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas fue abonada en término por el solicitante. En consecuencia, este Informe de Búsqueda Internacional está restringido a la invención mencionada inicialmente en las reivindicaciones; la misma está cubierta por las reivindicaciones N°:

Observaciones sobre protestas

- ☐ Las tasas adicionales fueron acompañadas por la protesta del solicitante
- ☐ Las tasas adicionales no fueron acompañadas por ninguna protesta.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/EP 2006/005601

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda			Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación
WO	9835958	A	20.08.1998	AT	278686 T	15.10.2004
				AU	731852 B2	05.04.2001
				AU	6621898 A	08.09.1998
				BR	9807685 A	21.03.2000
				CA	2281721 A1	20.08.1998
				CN	1251097 A	19.04.2000
				CZ	9902853 A3	17.11.1999
				DE	69826841 D1	11.11.2004
				DE	69826841 T2	09.02.2006
				EP	0970070 A1	12.01.2000
				ES	2234097 T3	16.06.2005
				HU	0001046 A2	28.04.2001
				ID	23698 A	11.05.2000
				JP	3544675 B2	21.07.2004
				JP	2001508800 T	03.07.2001
				NO	993888 A	11.10.1999
				NZ	337064 A	27.04.2001
				PL	335113 A1	10.04.2000
				PT	970070 T	28.02.2005
				RU	2207132 C2	27.06.2003
				SK	109699 A3	13.03.2000
				TR	9901953 T2	21.10.1999
				US	6258812 B1	10.07.2001
				ZA	9801155 A	13.08.1998

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

Remite: EL ORGANISMO DE BÚSQUEDA
INTERNACIONAL

PCT

125

A

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
D-13353 Berlin
ALEMANIA

NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL INFORME DE
BÚSQUEDA INTERNACIONAL Y DEL INFORME
ESCRITO DEL ORGANISMO DE BÚSQUEDA
INTERNACIONAL O DE LA DECLARACIÓN

(regla PCT Nº 44.1)

Referencia del Solicitante o Agente 53313AWO	Fecha de envío (día/mes/año) 17.10.2006
Referencia Internacional PCT/EP 2006/005601	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 06.06.2006
Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT	

1. ☒ Se notifica al solicitante de la confección del Informe de Búsqueda Internacional y de la opinión escrita del organismo de búsqueda internacional y de que se los envía adjunto a la presente.

Presentación de modificaciones y una declaración, según artículo 19:
El solicitante puede modificar por su propia voluntad las reivindicaciones de la solicitud internacional (ver regla 46):

¿Hasta cuando se pueden presentar las modificaciones?
El plazo para la presentación de tales modificaciones es usualmente de dos meses a partir del envío del Informe de Búsqueda Internacional; otros detalles se pueden obtener de las instrucciones de la hoja adjunta.

¿Dónde se deben presentar las modificaciones?
Directamente en la Oficina Internacional de la WIPO, 34, CHEMIN des Colombettes, CH-1211 Ginebra 20. Suiza, Telefax Nº: (41-22) 740.14.35

Instrucciones más detalladas se pueden obtener en las instrucciones de la hoja adjunta.
2. ☐ Se notifica al solicitante de que no se confecciona un Informe de Búsqueda Internacional y de que, según el artículo 17(2)a, se adjunta la declaración a la presente.
3. ☐ Acerca de la **objección** contra el pago de una tasa adicional (tasas adicionales) según la regla 40.2, se notifica al solicitante que
 - ☐ la objeción y la resolución han sido enviadas desde aquí a la Oficina Internacional, junto con su solicitud de envío del texto, así como el requerimiento del solicitante a los organismos designados de impulsar la objeción y la resolución.
 - ☐ No existe todavía ninguna resolución acerca de la objeción; el solicitante será informado en cuanto se tome una resolución.
4. **Recordatorios:**
 Brevemente tras el transcurso de **18 meses** a partir de la fecha de prioridad la Oficina Internacional publicará la solicitud internacional. Si el solicitante quiere impedir o postergar la publicación, debe presentar en la Oficina Internacional, según la regla 90^{bis}.1 a 90^{bis}.3, antes de concluir las preparaciones técnicas para la publicación internacional, una declaración acerca del desistimiento de la solicitud internacional o de la reivindicación de prioridad.
 El solicitante puede presentar en la Oficina Internacional una **posición informal** acerca del informe escrito del Organismo de Búsqueda Internacional. La Oficina Internacional remite una copia de esta posición a todos los organismos designados en tanto no esté o recién hubiera sido confeccionado un Examen Preliminar Internacional. Tal posición también se haría pública, pero solo después de transcurrir 30 meses a partir de la fecha de prioridad.
 Cuando el solicitante desea postergar en hasta **30 meses** (en algunos organismos hasta más) a partir de la fecha de prioridad el ingreso en la fase nacional, debe presentar una solicitud de Examen Preliminar Internacional dentro de los **19 meses** a partir de la fecha de prioridad; de otra manera, para ingresar en la etapa de la fase nacional, el solicitante debe llevar a cabo, dentro de los **20 meses** a partir de la fecha de prioridad, las gestiones prescriptas por estos organismos.
 En otros organismos designados también es válido el plazo de **30 meses** (o algún plazo más largo) cuando no se presenta tal solicitud en el plazo de 19 meses.
 Ver anexo del formulario PCT/IB/301. Indicaciones precisas de los plazos válidos en los organismos individuales se exhiben en *PCT Applicants Guide*, Volumen II, capítulo nacional, así como el sitio de Internet de WIPO.

Nombre y Dirección Postal del Organismo de Búsqueda Internacional Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario Apoderado <i>Heinz Senkel</i>
--	---

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 53313AWO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP2006/005601	International filing date (day/month/year) 06/06/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 07/06/2005
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

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

This international search report consists of a total of 4 sheets.

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

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

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

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

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

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/502 A61K9/16 A61K9/20 A61K9/28 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98/35958 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H; BOLD,) 20 August 1998 (1998-08-20) cited in the application example 87	1-36
A	BOLD G ET AL: "CGP 79787D (PTK787/ZK222584), CGP 84738, NVP-AAC789, NVP-AAD777 AND RELATED 1-ANILINO-(4-PYRIDYLMETHYL)PHthalazines AS INHIBITORS OF VEGF- AND BFGF-INDUCED ANGIOGENESIS" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 27, no. 1, 2002, pages 43-55, XP008018115 ISSN: 0377-8282 figure 5; table III	1-36



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

2 October 2006

Date of mailing of the international search report

17/10/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Borst, Markus

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT:
Although claims 35 and 36 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9835958	A	20-08-1998	AT 278686 T	15-10-2004
			AU 731852 B2	05-04-2001
			AU 6621898 A	08-09-1998
			BR 9807685 A	21-03-2000
			CA 2281721 A1	20-08-1998
			CN 1251097 A	19-04-2000
			CZ 9902853 A3	17-11-1999
			DE 69826841 D1	11-11-2004
			DE 69826841 T2	09-02-2006
			EP 0970070 A1	12-01-2000
			ES 2234097 T3	16-06-2005
			HU 0001046 A2	28-04-2001
			ID 23698 A	11-05-2000
			JP 3544675 B2	21-07-2004
			JP 2001508800 T	03-07-2001
			NO 993888 A	11-10-1999
			NZ 337064 A	27-04-2001
			PL 335113 A1	10-04-2000
			PT 970070 T	28-02-2005
			RU 2207132 C2	27-06-2003
			SK 109699 A3	13-03-2000
			TR 9901953 T2	21-10-1999
			US 6258812 B1	10-07-2001
			ZA 9801155 A	13-08-1998

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

130

Del ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

PCT

A

ver formulario PCT/ISA/220

INFORME ESCRITO
DEL ORGANISMO DE
BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(regla PCT Nº 43bis.1)

Fecha de envío (día/mes/año)

ver formulario PCT/ISA/210 (hoja 2)

Referencia del Solicitante o Agente

ver formulario PCT/ISA/220

PROCEDER

Ver abajo, punto 2

Referencia Internacional

PCT/EP 2006/005601

Fecha de Presentación Internacional
(día/mes/año)

06.06.2006

Fecha de Prioridad
(día/mes/año)

07.06.2006

Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o clasificación nacional e IPK
INV. A61K31/502, A61K9/16, A61K9/20, A61K9/28, A61P35/00

Solicitante

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

1. Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

- ☒ Campo Nº I Fundamento del Informe
- ☐ Campo Nº II Prioridad
- ☒ Campo Nº III No realización de dictamen alguno sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial
- ☐ Campo Nº IV Falta de unidad de la invención
- ☒ Campo Nº V Declaración fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinados a apoyar esta resolución.
- ☐ Campo Nº VI Documentos específicos expuestos
- ☐ Campo Nº VII Falencias específicas de la solicitud internacional
- ☐ Campo Nº VIII Observaciones específicas a la solicitud internacional

2. PROCEDER

Cuando se solicita un Examen Preliminar Internacional, este informe es válido como informe escrito del organismo encargado de la búsqueda internacional ("IPEA"); esto no es así cuando, según la regla 66.1bis(b), el solicitante elige otro organismo distinto a este como IPEA y el IPEA elegido informó a la Oficina Internacional que los informes escritos de este organismo de búsqueda internacional no serán reconocidos.

Cuando este informe es válido como informe escrito de IPEA, tal como está previsto arriba, el solicitante es intimado a presentar ante IPEA una posición por escrito, y cuando corresponde, modificaciones, en el plazo de 3 meses a partir de la fecha en la que fue remitido el formulario PCT/ISA/220 o en el plazo de 22 meses a partir de la fecha de prioridad, según el plazo que venza más tarde.

Para otras opciones, ver formulario PCT/ISA/220.

3. Para otros detalles, ver las instrucciones del formulario PCT/ISA/220.

Nombre y Dirección Postal del ISA

Oficina de Patentes Europea

D-80298 München

Tel.: +49 89 2399; Tx: 523656 epmu d

Fax: +49 89 2399 - 4465

Formulario PCT/ISA/237 (carátula) (abril 2005)

Fecha de confección de
este informe:

ver formulario
PCT/ISA/210

Funcionario autorizado

Borst, Markus

Teléfono Nº +49 89 1399 - 8648

**INFORME ESCRITO DEL
ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Referencia Internacional
PCT/EP 2006/005601

131

Campo Nº I Fundamento del Informe

1. Con respecto al idioma, el informe se basa sobre
 - ☒ La solicitud internacional en el idioma en que fue presentada
 - ☐ una traducción del idioma original al siguiente idioma , el que se trata del idioma de la traducción presentada a los efectos de la búsqueda internacional (según las reglas 12.3 y 23.1 b)).
2. Con respecto a la **secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos** revelada en la solicitud internacional y requerida para la invención reivindicada, el Informe fue confeccionado sobre la siguiente base:
 - a. Tipo de material
 - ☐ listado de secuencias
 - ☐ tablas del listado de secuencias
 - b. Forma del material
 - ☐ en forma escrita
 - ☐ en forma legible por computadora
 - c. Momento de la presentación
 - ☐ comprendido en la presentación internacional tal como fue presentada
 - ☐ presentado, junto con la solicitud internacional, en forma legible por computadora
 - ☐ suministrado posteriormente ante el organismo a los efectos de la búsqueda
3. ☐ Habiendo presentado más de una versión o copia de un protocolo de secuencias y/o la tabla correspondiente se deben presentar adicionalmente las declaraciones requeridas de que la información de las copias presentadas posteriormente o adicionales coincide con la versión original de la solicitud o que no la supera.
4. Observaciones adicionales

**INFORME ESCRITO DEL
ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Referencia Internacional
PCT/EP 2008/005601

132

Campo N° III **No confección de un informe con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial**

La cuestión acerca de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucra actividad inventiva (no obvia) o es aplicable industrialmente no fue examinada con respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional
- ☒ las reivindicaciones N°: 35, 36

porque

- ☒ las mencionadas solicitud internacional completa o reivindicaciones N° 35, 36 se refieren al siguiente objeto, el que no requiere un examen preliminar internacional (*especificar*):

ver hoja adjunta

- ☐ la descripción, reivindicaciones o ilustraciones (*indicar elementos particulares abajo*) o las mencionadas reivindicaciones N° son tan poco claras que no se puede confeccionar un informe coherente (*especificar*):
- ☐ las reivindicaciones o las mencionadas reivindicaciones N° está apoyadas tan inadecuadamente por la descripción que no se puede confeccionar un informe coherente.
- ☐ no se confeccionó ningún informe de búsqueda para toda la solicitud o para las mencionadas reivindicaciones.
- ☐ no se pudo confeccionar un informe coherente sin el listado de secuencias; el solicitante, en el plazo prescrito:
 - ☐ no suministró sobre papel un listado de secuencias que cumpla con el estándar provisto para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y tal listado no estaba disponible para el Organismo de Búsqueda Internacional en un formulario y manera aceptable.
 - ☐ no suministró en forma electrónica un listado de secuencias que cumpla con el estándar provisto para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y tal listado no estaba disponible para el Organismo de Búsqueda Internacional en un formulario y manera aceptable.
 - ☐ no pagó la tasa requerida por la presentación tardía de un listado de secuencias en respuesta a una invitación según las reglas 13ter.1(a) o (b).
- ☐ no se pudo confeccionar un informe coherente sin las tablas relacionadas con el listado de secuencias; el solicitante no suministró en el plazo prescrito tales tablas en forma electrónica para cumplir con los requisitos técnicos provistos para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y tal listado no estaba disponible para el Organismo de Búsqueda Internacional en un formulario y manera aceptable.
- ☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si están sólo en forma legible por computadora, no cumplen con los requerimientos técnicos provistos por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ para otros detalles, ver campo suplementario

**INFORME ESCRITO DEL
ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Referencia Internacional
PCT/EP 2006/005601

133

Campo N° V Resolución fundada según regla PCT 43b/s.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinados a apoyar esta resolución

1. Resolución

Novedad	Si	Reivindicaciones:	1-36
	No	Reivindicaciones:	
Actividad inventiva	Si	Reivindicaciones:	24-26
	No	Reivindicaciones:	1-23, 27-36
Aplicabilidad industrial	Si	Reivindicaciones:	1-34
	No	Reivindicaciones:	

2. Menciones y declaraciones:

ver hoja adjunta

13A
13B

Con respecto al ítem III

No realización de dictamen alguno sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial

1. Objetos excluidos del examen preliminar internacional

Regla PCT 67.1(iv):

Las reivindicaciones 35 y 36 se orientan a un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante una terapia y, en consecuencia, se refieren a un objeto considerado por este Organismo como cubierto por los preceptos de la regla PCT 67.1(iv). Por lo tanto, no se confecciona ningún informe en la sección V con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (artículo PCT 34(4)(a)(i)).

2. Claridad (artículo PCT 6)

2.1. Las reivindicaciones no son claras. La expresión "micronizado", tal como se utiliza en la presente reivindicación, otorga un significado especial, diferente del generalmente aceptado en el estado de la técnica (cotejar página 6, penúltimo párrafo). La contradicción conduce a una carencia de claridad para el ámbito de protección presentado en las reivindicaciones.

En tal caso, la definición particular (*poseer un D_{90} de al menos 30 μm determinado a partir de la curva de distribución en volumen, presuponiendo que las partículas esféricas utilizan difracción de láser y las condiciones expuestas en la sección titulada "Determination of particle size distribution"*) constituye parte de las reivindicaciones independientes.

2.2. Las realizaciones de la invención de acuerdo con los ejemplos **3B-3D y 4B-4D** no caen en ámbito de las reivindicaciones. Esta inconsistencia entre las reivindicaciones y la descripción conduce a una duda concerniente a la extensión de la protección presentada en las reivindicaciones, haciendo carentes de claridad a las reivindicaciones. Se requiere del solicitante la remoción de la inconsistencia, sea por enmienda de las reivindicaciones o eliminando de la descripción y las ilustraciones las correspondientes realizaciones.

Con respecto al ítem V

Declaración fundada según regla PCT 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; menciones y declaraciones destinadas a apoyar esta resolución.

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 98/35958 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H.; BOLD,) 20 de agosto de 1998 (1998.08.20)

D2: BOLD G ET AL: "CGP 797870 (PTK787/ZK222584), CGP 84738, NVP-AAC789, NVP-AAD777 AND RELATED 1-ANILINO-(4-PYRIDYMETHYL)PHTHALAZINES AS INHIBITORS OF VEGF- AND BFGF-INDUCED ANGIOGENESIS" DRUGS OF TGE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 27, Nº 1, 2002, páginas 43-55, XP008018115, ISSN: 0377-8282

135
131

1. Novedad (artículo PCT 33(2))

El objeto de las presentes reivindicaciones parece ser novedoso a la luz del estado de la técnica disponible.

D1 (ejemplo 87) da a conocer una composición que consiste en 0,7 % de pinasunato micronizado y 0,5 % hidroxipropilcelulosa en agua, estando el tamaño medio de la partícula de pinasunato en un rango entre aproximadamente 3 a 12 μm .

La composición de D1 aparentemente no es sólida y no incluye carboximetilcelulosa.

D2 (figura 5; tabla III) da a conocer vatalanib, pero no una formulación del mismo.

2. Actividad inventiva (artículo PCT 33(3))

2.1. El objeto de las reivindicaciones independientes 1, 17 no involucra una actividad inventiva.

Como se aprecia en los datos experimentales de la presentación (ejemplo comparativo 1 y 2), el pinasunato "micronizado", estando formulado en una cantidad de 21,6 % o 43,2 % junto con croscarmellosa sódica en la fase externa no proporciona las mismas propiedades de disolución. No obstante, las realizaciones acordes con los ejemplos comparativos 1 y 2 caen en el ámbito de las reivindicaciones independientes 1 y 17. En consecuencia, en tanto no quede resuelto el problema de la proveer la liberación rápida/inmediata para todo el ámbito de las reivindicaciones. Parece que las formulaciones acordes con los ejemplos comparativos 1 y 2 difieren de las formulaciones acordes con la invención en que la proporción de droga es considerablemente más baja, esto es, 21,6 % o 43,2 % en los ejemplos comparativos 1 y 2 vs. 67 % en los ejemplos 1 y 2. Por lo tanto, una concentración mínima de droga superior a 43,2 % es esencial en las invenciones. En consecuencia, en tanto las reivindicaciones independientes 1 y 17 no definen un límite inferior para la droga, por ejemplo, requiriendo una cantidad de al menos 55 % en peso de la droga, calculado sobre la base del peso total de la formulación (cotejar página 7, último párrafo), el problema no queda resuelto para todo el ámbito de la invención y no se puede reconocer actividad inventiva.

2.2. Una vez que las reivindicaciones estén definidas de manera de resolver el problema en todo el ámbito de la invención, parece darse la actividad inventiva.

La solicitud presentada (página 3, último párrafo – página 4, párrafo 7) está orientada al problema de formular satisfactoriamente vatalanib en formas dosificadas que proveen una liberación inmediata y una elevada carga de droga. Tal problema se resuelve mediante el uso de vatalanib "micronizado" en elevadas proporciones junto con carboximetilcelulosa. Ninguno de los documentos disponibles en el estado de la técnica apunta al problema mencionado ni a la solución definida con la solicitud.

PCT

136
BZ

To:

see form PCT/ISA/220

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2006/005601

International filing date (day/month/year)
06.06.2006

Priority date (day/month/year)
07.06.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/502 A61K9/16 A61K9/20 A61K9/28 A61P35/00

Applicant
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

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

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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

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

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Borst, Markus

Telephone No. +49 89 2399-8648



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2006/005601

Box No. I Basis of the opinion

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

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2006/005601

138
139

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 35,36

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 35,36 (no examination as to industrial applicability) relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13~~ter~~.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No. **PCT/EP2006/005601**

B⁹

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

125

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-36
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	24-26
	No: Claims	1-23,27-36
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-34
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

**1. Subject-matter excluded from international preliminary examination
(Rule 67.1(iv) PCT)**

Claims 35 and 36 are directed to a method for the treatment of the human or animal body by therapy and, thus, relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated under Section V with respect to industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

2. Clarity (Article 6 PCT)

- 2.1. The claims are not clear. The term "**micronized**" as used in the present claims is given a particular meaning different from that generally accepted in the art (cf. page 6, last but one para). This contradiction leads to a lack of clarity as to the scope of protection afforded by the claims. In such a case the particular definition (*having a d_{90} of at the most 30 μm as determined from the volume distribution curve under the presumption of spherical particles using laser diffraction and the conditions set forth in the section entitled "Determination of particle size distribution"*) is to be made part of the independent claims.
- 2.2. The embodiments of the invention according to **example 3B-3D and 4B-4D** do not fall within the scope of the claims. This inconsistency between the claims and the description leads to a doubt concerning the extent of the protection afforded by the claims, thus rendering the claims unclear. The Applicant is requested to remove the inconsistency, either by amending the claims, or by deleting the embodiments concerned from the description and drawings.

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Documents (D) considered to be relevant to novelty and inventive step

- D1: WO 98/35958 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H; BOLD,) 20 August 1998 (1998-08-20)
- D2: BOLD G ET AL: "CGP 79787D (PTK787/ZK222584), CGP 84738, NVP-AAC789, NVP-AAD777 AND RELATED 1-ANILINO-(4-PYRIDYLMETHYL)PHTHALAZINES AS INHIBITORS OF VEGF- AND BFGF-INDUCED ANGIOGENESIS" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 27, no. 1, 2002, pages 43-55, XP008018115 ISSN: 0377-8282

The numbering will be adhered to in the rest of the procedure.

1. Novelty (Article 33(2) PCT)

✓ The subject-matter of the present claims appears to be new in the light of the prior art available.

D1 (example 87) discloses a composition consisting of 0.7% micronized pynasunate and 0.5% hydroxypropylcellulose in water, the mean particle size of pynasunate being 5 µm within a range of about 3 to 12 µm.

The composition of D1 is apparently not solid and does not include carboxymethylcellulose.

D2 (figure 5; table III) does disclose vatalanib, but not a formulation thereof.

2. Inventive step (Article 33(3) PCT)

- 2.1. The subject-matter of independent **claims 1, 17** does not involve an inventive step. As shown with the experimental data on file (comparative example 1 and 2), "micronized" pynasunate, when formulated in an amount of 21.6 or 43.2% together with 10% of Croscarmellose Na in the outer phase does not provide the desired dissolution properties. However, the embodiments according to comparative example 1 and 2 fall within the scope of independent claims 1 and 17. Thus, as long as the the problem of providing fast/immediate release is not solved for the whole scope of the claims. It appears that the formulations according to comparative example 1 and 2 differ from the formulations according to the invention in that the proportion of drug is considerably lower, ie 21.6 or 43.2% in comparative example 1 and 2 vs. 67% in example 1 and 2. Thus, a minimum concentration of drug above 43.2% is a feature essential to the inventions. Therefore, as long as independent claims 1 and 17 do not define a lower limit for the drug, e.g. by requiring an amount of at least 55% by weight of the drug substance, calculated on the basis of the total weight of the formulation (cf. page 7, last para), the problem is not solved for the whole scope of the claim and inventive step cannot be acknowledged.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2006/005601

- 2.2. Once the claims are defined such as to solve the problem over the whole scope, inventive step appears to be given. 128

The application on file (page 3, last para - page 4, seventh para) is directed to the problem of successfully formulating vatalanib into dosage forms providing immediate release and high drug load. Said problem is solved by the use of "micronized" vatalanib in high proportions together with carboxymethylcellulose.

None of the prior art documents available points to the above problem nor to the solution defined with the application.

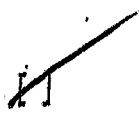
130
143



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ◆ Descripción de la invención
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas



COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha



No. 07-136787-00000-0000

Fecha: 2007-12-27 17:11:28 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act. 411 PRESENTACION Folios: 138

Carretera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Corrutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

140
149

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

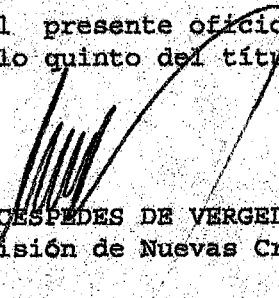
REFERENCIA	Radicación No.	7 136787
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/005601
	Fecha inicio fase nacional	07/01/2008
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	1108

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.
2. El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al capítulo I o II del PCT por que la indicación en el petitorio no corresponde a los documentos del expediente, en caso necesario adjuntar los documentos que corresponden.

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

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 10 1 FEB. 2008
adpall