



No. 07-136791-00000-0000

Fecha: 2007-12-27 17:16:29 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 139

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000211

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, Berlin 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/EP2006/005600 Fecha Junio 6, 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/131393 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] NO 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

05090166.9

9

Comprobante de pago No. 07-104.831

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:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

J. Ian Raisbeck

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2006/005600

3
B

KAI JUERGENS,
Oudenarder Str. 7,
13347 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

THOMAS BACKENSFELD,
Eddastr. 39a,
13127 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

TORSTEN WAGNER,
Strasse 163 Nr. 4,
13127 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

ADRIAN FUNKE,
Insterburgallee 33a,
14055 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

KAI THODE,
Starnberger Str. 2,
10781 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 104,831
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº 07-136791- 00500 0000

FECHA DE EMISIÓN: 26/12/2007
VALOR: 4.746.000,00
ACTIVIDAD: REGISTRO DE PATENTES

***** 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. _____



N 007422051

CECBA - LEY404 GCBA
LEGI-IZACION
070312117346



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

CECBA - LEY404 GCBA
APOSTITILA
070312054713



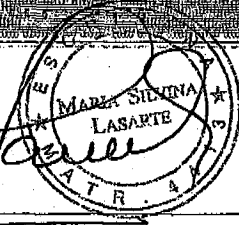
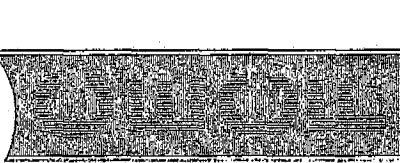
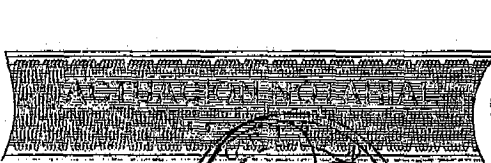
13:51:54
12/03/2007
\$39.00

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: "MGE- 50



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. Klose⁴. 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 PÚBLICA - (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 ha 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



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 ni 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



N007422054

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

HOL DE
ANOS
D.D de
Años

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

REPÚBLICA
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

9. Sello / Timbre
BA: LOS
CIUDAD de
OS AIRES



10. Firma

EDDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/131393 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/EP2006/005600

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
05090166.9 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): JUERGENS, Kai [DE/DE]; Oudenarder Str. 7, 13347 Berlin (DE). BACKENSFELD, Thomas [DE/DE]; Eddastr. 39a, 13127 Berlin (DE). WAGNER, Torsten [DE/DE]; Strasse 163 Nr. 4, 13127 Berlin (DE). FUNKE, Adrian [DE/DE]; Instenburgerallee 33a, 14055 Berlin (DE). THODE, Kai [DE/DE]; Starnberger Str. 2, 10781 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 NON-MICRONIZED (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 non-micronized (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl] as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

WO 2006/131393 A1

12
8

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

5 FIELD OF THE INVENTION

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

10 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).

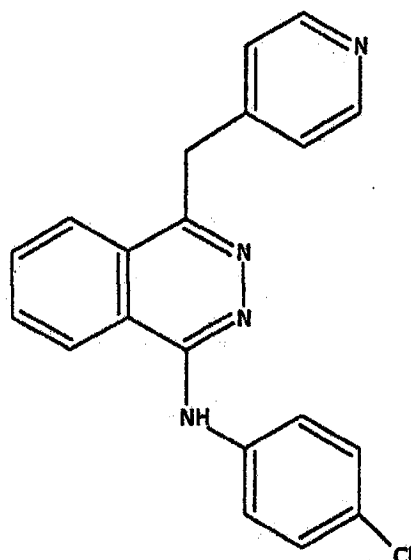
VEGF, or more specifically VEGF-A, is a dimeric, disulfide-linked 46 kDa glycoprotein and is structurally related to "Platelet-Derived Growth Factor" (PDGF). It is produced by normal cell lines and tumour cell lines. VEGF is an endothelial cell-specific mitogen and shows angiogenic activity in *in vivo* 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 released by tumour cells could stimulate the growth of blood capillaries and the proliferation of tumour endothelium in a paracrine manner and thus, through the improved

13

- 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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.
- 30 (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl] has the chemical structure set forth below:
- 35

2/14



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
10	1.0	no	108	
	1.1	yes		83
	2.0	no	146	
	3.0	yes	7.9	
15	3.1	yes		7.2
	3.6	no	0.35	
	3.7	no		0.34
	4.5	yes	0.02	
20	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, micronization has been used for the purpose of ensuring adequate release of a drug substance. However, in addition to the increased costs associated with the micronization procedure, a number of well-known manufacturing problems, such as agglomeration of the micronized particles, adherence of the micronized particles to

15

production equipment, etc., may arise for the micronized drug substance. Furthermore, pynasunate is classified as being hazardous with an internal workspace limit of 0.1 mg/m³, i.e. handling of the drug substance must be under contained conditions and the use of e.g. high shear mixing granulation implies many product transfers and non-contained handlings of the drug substance.

Accordingly, there is a need for an immediate-release formulation based on non-micronized (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or pharmaceutically acceptable salts thereof, as well for as for processes for efficient preparation of such formulations.

In addition, clinical studies have revealed that about 1675 mg pynasunate have to be administered to cancer patients per day (in addition to other medicaments). The patients have to take about ten capsules a day 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 as described herein can be prepared with a robust production process and which has a high load of non-micronized drug substance, an immediate-release profile and which contains a minimum of pharmaceutical excipients.

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

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 at least 50% by weight of the total formulation of non-micronized (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, 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 KH₂PO₄/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.

16
~~14~~

5 In a still further aspect the present invention relates to a composition of non-micronized particles of (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, having a d_{90} value in the range of 50-300 μm and a d_{50} value in the range of 15-100 μm , when determined as described herein.

10 In an even further aspect the present invention relates to the formulation of the invention, the dosage form of the invention, or the composition of the invention, for use as a medicament.

15 In another aspect the present invention relates to the use of the formulation of the invention, the dosage form of the invention, or the composition of the invention, for the manufacture of a medicament for the treatment of cancer.

20 In yet another aspect the present invention relates to a method of treating cancer, said method comprising administering a therapeutically effective amount of the formulation of the invention, the dosage form of the invention, or composition of the invention, to a patient in need thereof.

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

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

30 Fig. 1 shows a particle size volume distribution of pynasunate prepared according to Example 1.

Fig. 2 shows a particle size volume distribution of pynasunate prepared according to Example 2.

35 Fig. 3 shows a particle size volume distribution of pynasunate prepared according to Example 3.

Fig. 4 shows a particle size volume distribution of pynasunate prepared according to Example 4.

40 Fig. 5 shows the relationship between compression force and hardness of the tablets prepared in Example 6.

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 non-micronized form.

11 17

Solid pharmaceutical formulation

When used herein, the term "non-micronized" is intended to mean that the particle size distribution is so that at least 90% of the particles have a particle diameter of more than 50 μm (calculated from the volume distribution curve under the presumption of spherical particles using laser diffraction methods), i.e. a d_{90} value of at least 50 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 least 60 μm , such as at least 70 μm , e.g. at least 80 μm , or at least 90 μm . In a highly preferred embodiment of the invention the d_{90} value is at least 100 μm , such as at least 110 μm , e.g. at least 120 μm , more preferably at least 130 μm , such as at least 140 μm . In addition, the d_{50} value of (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, should preferably be at least 15 μm , in particular at least 20 μm , such as at least 25 μm , e.g. at least 30 μm , most preferably at least 35 μm .

As will be understood from the examples provided herein, the present invention is, at least in part, based on the surprising discovery that stable, immediate-release formulations may be prepared even without micronizing the drug substance. On the other hand, it is also evident from the examples provided herein that the particle size of the drug substance should not be too large as the dissolution properties are then impeded. Accordingly, the d_{90} value of (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, will typically be in the range of 50-300 μm . In a preferred embodiment of the invention, the d_{90} value is in the range of 60-250 μm , such as in the range of 70-200 μm , e.g. in the range of 80-200 μm , more preferably in the range of 90-200 μm , such as in the range of 100-200 μm , e.g. in the range of 110-190 μm , most preferably in the range of 120-180 μm , such as in the range of 130-170 μm , e.g. in the range of 140-160 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 of 15-100 μm , in particular in the range of 20-90 μm , such as in the range of 25-80 μm , e.g. in the range of 30-70 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

18

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 term "high-load" or "high-drug-load" means 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, such as at least 60% by weight, e.g. at least 65% by weight, preferably at least 70% by weight, such as at least 75% by weight, e.g. at least 80% by weight, at least 85% by weight, at least 90% by weight, or at least 95% 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 50-95% by weight of the drug substance (i.e. (4-chlorophenyl) [4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl] or a pharmaceutically acceptable salt thereof), calculated on the basis of the total weight of the formulation. In an interesting embodiment of the invention the solid pharmaceutical formulation comprises 50-70% by weight or 70-90% by weight, such as 55-65% by weight or 85-95% by weight of the drug substance, calculated on the basis of the total weight of the formulation.

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-1,6-bis-phosphoric acid, maleic acid, hydroxymaleic acid, methylmaleic acid, cyclohexanecarboxylic acid, adamantanecarboxylic acid, benzoic acid, salicylic acid, 1- or 3-hydroxynaphthyl-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-

13 19

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.

5

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

10

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.

15

The solid pharmaceutical formulation of the invention may, in addition to non-micronized (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, contain at least one pharmaceutically acceptable excipient. Such excipients may, e.g., be selected from the group consisting of fillers, binders, surfactants, disintegrants, glidants and lubricants.

20

Specific examples of such pharmaceutically acceptable excipients include be:

25

- Inert diluents or fillers,
such as sucrose, sorbitol, sugars, mannitol, microcrystalline cellulose, starches, polysaccharides, carragenan, lamda-carragenan, kappa-carragenan, iota-carragenan, 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 1-40% by weight of the total formulation. In one particular interesting embodiment of the invention, the inert diluent or filler is present in an amount from 1-20% by weight of the total formulation, preferably in an amount from 1-10% by weight of the total formulation, more preferably in an amount from 1-7.5% by weight of the total formulation, most preferably in an amount from 1-5% by weight of the total formulation. In another particular interesting embodiment of the invention, the inert diluent or filler is present in an amount from 20-40% by weight of the total formulation, preferably in an amount from 25-35% by weight of the total formulation, more preferably in an amount from 30-35% by weight of the total formulation. In a preferred embodiment of the invention, the inert filler or diluent is lactose, in particular lactose monohydrate.

30

35

40

- Binders,
such as sucrose, glucose, sorbitol, acacia, alginic acid, sodium alginate, gelatine, starch, pregelatinised starch, microcrystalline cellulose, polysaccharides, carragenan, lamda-carragenan, kappa-carragenan, iota-carragenan, magnesium aluminium silicate, carboxymethylcellulose sodium (CMC sodium), methylcellulose, ethylcellulose, hydroxy-propylmethylcellulose (HPMC), polyvinylacetate, polyethylene glycol or polyvinylpyrrolidone, e.g. PVP K12, PVP K15, PVP K17, PVP K25, PVP K30, PVP K60, PVP K90, PVP

14
20

K120 or combinations thereof. The binder is typically present in an amount from 0.5-15% by weight of the total formulation. Preferably, the binder is present in an amount 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
5 HPMC, in particular HPMC having viscosity grade 3.

- 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
10 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.

15 - Disintegrants, such as croscarmellose sodium, cross-linked povidone, sodium starch glycolate, maize starch or potato starch. The disintegrant is typically present in an amount from 1-20% by weight of the total formulation. Preferably, the disintegrant is present in an amount from
20 1-15% by weight of the total formulation, such as from 1-10% by weight of the total formulation, e.g. from 1-7.5% by weight of the total formulation, more preferably from 1-5% by weight of the total formulation. In a preferred embodiment of the invention, the disintegrant is croscarmellose sodium. Croscarmellose sodium is commercially available under the trademark Ac-Di-Sol®.

25 - 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
30 polyoxyethylene stearate, polyoxyethylene sorbitol monooleate, polyoxyethylene sorbitan monooleate, etc.; or salts of long-chain aliphatic phosphates, such as sodium lauryl sulphate.

35 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
40 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

15
21

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.

- 5 Eudragit®), polyethylene glycols or polyvinylpyrrolidone. Preferably, the coating is a film coating based on HPMC.

- The coated or uncoated tablet typically has a weight in the range from 500-700 mg, such as in the range of 525-675 mg, e.g. in the range of 525-650 mg. In one particular
10 interesting embodiment of the invention, the coated or uncoated tablet has a weight in the range of 525-575 mg, such as about 550 mg if uncoated or about 562 mg if coated. In another particular interesting embodiment of the invention, the coated or uncoated tablet has a weight in the range of 610-650 mg, such as about 627 mg if uncoated or about 640 mg if coated.

- 15 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 300-600 mg. In one particular interesting embodiment of the invention, the tablet comprises 300-350 mg, such as 310-350 mg, e.g. 320-350 mg, preferably 330-340
20 mg, more preferably about 335 mg drug substance. In another particular interesting embodiment of the invention, the tablet comprises 500-600 mg, such as 510-600 mg, e.g. 520-600 mg, preferably 530-590 mg, such as 540-580 mg, e.g. 550-570, more preferably 555-565 mg, such as about 558.3 mg drug substance.

- 25 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
30 Filler (e.g. lactose monohydrate, mannitol)	1-50
Binder (e.g. HPMC, microcrystalline cellulose)	1-10
Disintegrant (e.g. croscamellose sodium)	1-20
<u>Lubricant (e.g. magnesium stearate)</u>	<u>0.1-10</u>

- 35 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>	<u>%</u>
Drug substance (e.g. pynasunate)	50-70	70-90
40 Filler (e.g. lactose monohydrate, mannitol)	20-40	1-20
Binder (e.g. HPMC, microcrystalline cellulose)	1-5	1-5
Disintegrant (e.g. croscamellose sodium)	1-5	1-5
45 <u>Lubricant (e.g. magnesium stearate)</u>	<u>1-5</u>	<u>1-5</u>

16 22

The respective uncoated tablets may be coated.

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

5

<u>Ingredient</u>	<u>%</u>	<u>%</u>
Drug substance (e.g. pynasunate)	55-65	85-95
Filler (e.g. lactose monohydrate, mannitol)	25-35	1-10
Binder (e.g. HPMC, microcrystalline cellulose)	1-5	1-5
10 Disintegrant (e.g. croscamellose sodium)	1-5	1-5
<u>Lubricant (e.g. magnesium stearate)</u>	<u>1-3</u>	<u>1-3</u>

The respective uncoated tablets may be coated.

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

<u>Ingredient</u>	<u>%*</u>	<u>%*</u>	<u>%**</u>	<u>%**</u>
Drug substance (e.g. pynasunate)	60.9	89.0	59.6	87.2
20 Filler (e.g. lactose monohydrate, mannitol)	32.0	2.9	31.3	2.8
Binder (e.g. HPMC, microcrystalline cellulose)		2.5	2.6	2.5 2.5
Disintegrant (e.g. croscamellose sodium)	2.7	3.7	2.7	3.6
<u>Lubricant (e.g. magnesium stearate)</u>	<u>1.8</u>	<u>1.8</u>	<u>1.8</u>	<u>1.8</u>

25 The respective uncoated tablets may be coated.

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

<u>Ingredient</u>	<u>Amount (mg)</u>
Drug substance (e.g. pynasunate)	300-600
Filler (e.g. lactose monohydrate, mannitol)	5-250
Binder (e.g. HPMC, microcrystalline cellulose)	5-50
Disintegrant (e.g. croscamellose sodium)	5-100
35 <u>Lubricant (e.g. magnesium stearate)</u>	<u>0.5-25</u>

The respective uncoated tablets may be coated.

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



 23

	<u>Ingredient</u>	<u>Amount (mg)</u>	<u>Amount (mg)</u>
	Drug substance (e.g. pynasunate)	300-350	500-600
	Filler (e.g. lactose monohydrate, mannitol)	110-220	1-50
	Binder (e.g. HPMC, microcrystalline cellulose)	5-30	5-30
5	Disintegrant (e.g. croscamellose sodium)	5-35	5-35
	<u>Lubricant (e.g. magnesium stearate)</u>	<u>1-20</u>	<u>1-20</u>

The respective uncoated tablets may be coated.

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

	<u>Ingredient</u>	<u>Amount (mg)</u>	<u>Amount (mg)</u>
	Drug substance (e.g. pynasunate)	320-350	540-580
15	Filler (e.g. lactose monohydrate, mannitol)	150-200	10-30
	Binder (e.g. HPMC, microcrystalline cellulose)	5-25	5-25
	Disintegrant (e.g. croscamellose sodium)	5-25	10-30
	<u>Lubricant (e.g. magnesium stearate)</u>	<u>5-15</u>	<u>5-15</u>

- 20 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>	<u>Amount (mg)</u>
25	Drug substance (e.g. pynasunate)	330-340	555-565
	Filler (e.g. lactose monohydrate, mannitol)	170-180	15-20
	Binder (e.g. HPMC, microcrystalline cellulose)	10-20	10-20
	Disintegrant (e.g. croscamellose sodium)	10-20	20-30
30	<u>Lubricant (e.g. magnesium stearate)</u>	<u>5-15</u>	<u>5-15</u>

The respective uncoated tablets may be coated.

- 35 In a still more preferred embodiment of the invention, the uncoated tablets contain the following ingredients:

	<u>Ingredient</u>	<u>Amount (mg)</u>	<u>Amount (mg)</u>
	Drug substance (e.g. pynasunate)	332-337	557-560
	Filler (e.g. lactose monohydrate, mannitol)	174-178	17-19
40	Binder (e.g. HPMC, microcrystalline cellulose)	13-15	15-17
	Disintegrant (e.g. croscamellose sodium)	15-16	22-25
	<u>Lubricant (e.g. magnesium stearate)</u>	<u>9-11</u>	<u>10-13</u>

The respective uncoated tablets may be coated.

18

24

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

	<u>Ingredient</u>	<u>Amount (mg)</u>	<u>Amount (mg)</u>
5	Drug substance (e.g. pynasunate)	335	558.3
	Filler (e.g. lactose monohydrate, mannitol)	176	18
	Binder (e.g. HPMC, microcrystalline cellulose)	14	16
	Disintegrant (e.g. croscamellose sodium)	15	23.2
	<u>Lubricant (e.g. magnesium stearate)</u>	<u>10</u>	<u>11.5</u>

10

The respective uncoated tablets may be coated.

In another embodiment of the invention, granules contain ingredients according to anyone of the preceding compositions wherein the lubricant is left out.

15

In an other interesting embodiment of the invention the granule is shaped to pellets, whereas the respective granule contains the following ingredients:

	<u>Ingredient</u>	<u>Amount (%)</u>	<u>Amount (mg)</u>
20	Drug substance (e.g. pynasunate)	87.3	1675
	Filler (e.g. lactose monohydrate, mannitol, carragenan)	2.7	52
	Binder (e.g. HPMC, microcrystalline cellulose, carragenan)	5.0	96
	Disintegrant (e.g. croscamellose sodium)	5.0	96
	<u>Lubricant (e.g. magnesium stearate)</u>	<u>0</u>	

25

The respective pellets may be coated.

The solid pharmaceutical formulation and the solid unit dosage form of the invention is typically prepared by means of a granulation process, i.e. the non-micronized drug substance, together with appropriate excipients, is subjected to a granulation process, preferably a wet granulation process, such as a fluid bed 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 in 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.

35

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

40

A 25

- i) preparing a liquid medium comprising the binder
 - 5 ii) subjecting a powder mixture of excipients such as filler and diluents and at least 50% by weight of the components of non-micronized (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a granulator
 - 10 iii) subjecting said liquid medium to a granulation process; and
 - iv) optionally extruding and shaping the granules
 - v) optionally drying the granules
 - 15 vi) optionally adding further excipients such as disintegrants and lubricants to the granules
 - vii) optionally collecting the granules.
- 20 In a related aspect, the present invention is also directed to a process for the preparation of a solid unit dosage form according to the invention, said process comprising the steps of
- 25 i) preparing granules comprising at least 50% by weight of the total granule of non-micronized (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described above;
 - ii) formulating said granules into solid unit dosage forms.
- 30 The liquid medium typically comprises a binder. In an interesting embodiment of the invention, the liquid does not contain a disintegrant and/or a lubricant. Preferably, the disintegrant and/or the lubricant is added during the granulation process, in particular at the end of the granulation process. The liquid medium is preferably water.
- 35 The powder blend typically comprises at least 55% by weight of the components of the medium, excluding liquid, of non-micronized (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a preferred embodiment of the invention the powder blend comprises at least 60% by weight, such as at least 65% by weight, e.g. at least 70% by weight, preferably at least 75% by weight, such as at least
- 40 80% by weight, e.g. at least 85% by weight, at least 90% by weight or at least 95% by weight of the components of non-micronized (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

26
28

As can be seen from the Examples provided herein, a number of batches, were manufactured using pynasunate having a varying particle size distribution.

5 It was found that very fine (micronized) particles of the pynasunate raw material led to considerably manufacturing problems. Compression of the granules formed from the micronized pynasunate particles was not possible as the thereby formed tablets exhibited sticking to the punches and decreased physical stability. In addition, it was observed that the granules prepared from micronized pynasunate particles were less coarse, i.e. the lower the particle size of the micronized pynasunate particles, the lower the amount (in
10 percentage) of granules having a particle size above 300 μm .

Non-micronized particles of pynasunate exhibited good to excellent compressibility properties. Only few or no problems with respect to sticking to the punches were encountered. Furthermore, tablets prepared from non-micronized pynasunate particles
15 showed satisfactory physical stability and satisfactory immediate-release of pynasunate. However, the particle size of the granules should not be too large as the release properties are then impeded.

In an interesting embodiment of the invention the granules obtainable by the process described herein are so that least 25% of the granules are coarser than 250 μm as determined by sieve analysis in accordance with Ph. Eur. Method 2.9.12 using a sieve with a mean mesh width of 250 μm . Preferably, at least 30% of the granules, such as at least 35% of the granules, e.g. at least 40% of the granules are coarser than 250 μm . More preferably, 25-70% of the granules are coarser than 250 μm as determined by sieve
25 analysis in accordance with Ph. Eur. Method 2.9.12 using a sieve with a mean mesh width of 250 μm . In particular 30-70% of the granules, such as 35-70% of the granules, e.g. 40-70% of the granules, most preferably 40-65% of the granules, such as 40-60% of the granules are coarser than 250 μm .

30 **Non-micronized pynasunate**

As described above, the present inventors have surprisingly found that non-micronized pynasunate exhibits excellent manufacturing properties allowing high-load solid pharmaceutical formulations to be prepared. Accordingly, the present invention is also directed to a composition of non-micronized (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-
35 phthalazin-1-yl]ammonium hydrogen succinate particles having a d_{90} value in the range of 50-300 μm and a d_{50} value in the range of 15-100 μm , when determined as described herein. In a preferred embodiment, the d_{90} value is in the range of 100-200 μm and the d_{50} value is in the range of 30-70 μm , when determined as described herein. In a highly preferred embodiment of the invention, the composition of non-micronized (4-
40 chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl]ammonium hydrogen succinate particles has the following d_{50} , d_{90} , d_{95} and d_{99} values:

27

Composition	d ₅₀	d ₉₀	d ₉₅	d ₉₉
A1	30-50	100-140	150-180	260-300
A2	35-45	110-130	155-175	270-290
A3	40-44	117-121	162-166	280-284
5				
B1	25-50	120-160	160-200	210-250
B2	30-40	130-150	165-185	220-240
B3	35-40	139-143	172-176	227-231
10				
C1	45-75	150-190	180-220	225-265
C2	55-70	160-180	190-210	235-255
C3	60-65	165-175	200-205	245-250

All values in μm

- 15 In a particular interesting embodiment of the invention the composition of non-micronized (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phtalazin-1-yl]ammonium hydrogen succinate particles has the d₅₀, d₉₀, d₉₅ and d₉₉ values shown in Example 1, Example 2 or Example 3 herein.

20 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.

- 25 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.

- 30 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
- 35 internal organs, such as intestines, urinary bladder, uterus, etc. Epithelial tissue may also extend into deeper tissue layers to from 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.

- 40 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.



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

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

10 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
15 reduced with 10%.

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

20 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
25 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
30 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 1-2 g/patient/day, such as 1-1.5 g/patient/day, e.g. 1.3-1.4 g/patient/day,
35 in particular 1.34 g/patient/day.
40

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

23
29

carcinoma, bladder carcinoma, recurrent superficial bladder cancer, stomach carcinoma, 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 transplataction 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.

2A
30

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.

5

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.

10

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); mechlorethamine (mustargen, nitrogen mustard); melphalan (alkeran); mercaptopurine (purinethol, 6-MP); methotrexate (mexate); mitomycin-C (mutamycin); mitoxantrone (novantrone); octreotide (sandostatin); pentostatin (2-deoxycoformycin, nipent); plicamycin (mithramycin, mithracin); prorocarbazine (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).

35

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.

40

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

25
31

melanoma and cisplatin; malignant melanoma and IL-2; renal cell carcinoma and doxorubicin; renal cell carcinoma and IL-2; breast carcinoma and doxorubicin; breast carcinoma and taxol; colon carcinoma and 5-fluorouracil; colon carcinoma and cisplatin; and non-small cell lung cancer and cisplatin.

5

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.

10 MATERIALS AND METHODS

Determination of particle size distribution

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

15

Apparatus: Sympatec Helos (H0583)
Dispersion system: Aerial dry dispersion using Sympatec Rodos module
Focal length: 500 mm
Volume of air stream: 2 m³/h
20 Prepressure: 2 bar
Dispersion pressure: 3 bar
Lens: R5 (4.5-875 µm)
Optical concentration: 0.8 - 20%
Measurement time: 2 seconds
25 Optical model: Fraunhofer under the presumption of spherical particles.

Determination of granule coarseness

Determination of the granule coarseness was performed by sieve analysis in accordance with Ph. Eur. Method 2.9.12 using a sieve with a mean mesh width of 250 µm.

30

Dissolution method

Determination of pyrasunate dissolution from film coated tablets was performed in accordance with the USP 28 Paddle Method using the following test parameters:

35

Apparatus: USP dissolution apparatus 2, with six covered glass vessels and paddle stirrers
Medium: 0.05 M phosphate buffer (KH₂PO₄/HCl), degassed. The pH value was finally adjusted to 3.00±0.05
Filling volume: 1000 ml
40 Temperature: 37°C±0.5°C
Stirring rate: 50 rpm±2 rpm
Sampling times: 5, 10, 15, 30, 45 and 60 minutes
Detection: UV-measurement at 316 nm

26
32**Powder rheometer measurements**

For the powder rheometer analysis the following system and parameters were used:

	Manufacturer:	Freeman Technology
5	System:	FT4
	Sample vessel:	25 ml
	Blade size:	23.5 mm
	Sample preparation:	Conditioning run, dosing of 25 ml sample, weighing of sample
10	Sample run:	Conditioning run and measurement run at 100 mm/s tip speed. 8 times repetition
		Conditioning run and measurement run at 70 mm/s tip speed
15		Conditioning run and measurement run at 40 mm/s tip speed
		Conditioning run and measurement run at 10 mm/s tip speed
	Measurement cycle:	Five sample runs on the same sample

20 EXAMPLES**Example 1: Drug substance with a small particle size**

The particle size distribution of a drug batch was analysed as described above. The result of the particle size distribution measurement is given in Figure 1. The following parameters were found: $d_{50} = 42 \mu\text{m}$, $d_{90} = 119 \mu\text{m}$, $d_{95} = 164 \mu\text{m}$ and d_{99} of $282 \mu\text{m}$. Film coated tablets were manufactured according to Example 5 below. The film coated tablets showed a rapid dissolution with 93% of active drug substance being dissolved after 30 minutes using the USP 28 Paddle Method.

30 Example 2: Drug substance with a medium particle size

The particle size distribution of a drug batch was analysed as described above. The result of the particle size distribution measurement is given in Figure 2. The following parameters were found: $d_{50} = 37 \mu\text{m}$, $d_{90} = 141 \mu\text{m}$, $d_{95} = 174 \mu\text{m}$ and d_{99} of $229 \mu\text{m}$. Film coated tablets were manufactured according to Example 5 below. The film coated tablets showed a rapid dissolution with 87% of active drug substance being dissolved after 30 minutes using the USP 28 Paddle Method.

Example 3: Drug substance with a large particle size

The particle size distribution of a drug batch was analysed as described above. The result of the particle size distribution measurement is given in Figure 3. The following parameters were found: $d_{50} = 63 \mu\text{m}$, $d_{90} = 169 \mu\text{m}$, $d_{95} = 202 \mu\text{m}$ and d_{99} of $247 \mu\text{m}$. Film coated tablets were manufactured according to Example 5 below. The film coated tablets showed a rapid dissolution with 78% of active drug substance being dissolved after 30 minutes using the USP 28 Paddle Method.

27
33**Example 4: Drug substance with a very large particle size**

The particle size distribution of a drug batch was analysed as described above. The result of the particle size distribution measurement is given in Figure 4. The following parameters were found: $d_{50} = 170 \mu\text{m}$, $d_{90} = 374 \mu\text{m}$, $d_{95} = 419 \mu\text{m}$ and d_{99} of $491 \mu\text{m}$. Film coated tablets were manufactured according to Example 5 below. The film coated tablets showed a slow dissolution with only 58% of active drug substance being dissolved after 30 minutes using the USP 28 Paddle Method.

Example 5: Manufacturing of high-load pynasunate tablets

Tablets were prepared from the following ingredients:

<u>Ingredient</u>	<u>Amount (kg)</u>
Homogenised pynasunate	26.800
Lactose monohydrate	14.080
Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)	1.120
Water	12.380
Croscarmellose sodium	1.200
<u>Magnesium stearate</u>	<u>0.800</u>

44 kg of granules were obtained by the following process: Lactose and pynasunate were charged into a fluid bed granulator. The granulation process was started and the binder solution, prepared by dissolving HPMC in water, was spray on the fluidised bed. At the end of the granulation process croscarmellose sodium and magnesium stearate were added to the fluid bed granulator and blended with the granules.

132 kg of tablets were obtained by the following process: The granulation process was performed three times after which the granules were collected in an appropriate hopper which was then applied to a rotary press.

The granules were compressed to oblong tablets (17.6 x 7 curvature 4 mm) of 550 mg containing the following ingredients:

<u>Ingredient</u>	<u>Amount (mg)</u>
Pynasunate	335 (60.9%)
Lactose monohydrate	176
Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)*	14
Croscarmellose sodium	15
<u>Magnesium stearate</u>	<u>10</u>
Total	550

The tablets were film-coated with a dispersion containing the following ingredients:

28
34

	<u>Ingredient</u>	<u>Amount (kg)</u>
	Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)	1.820
	Talc	0.364
5	Iron oxide yellow pigment	0.425
	Titanium dioxide	0.991
	Water I	12.237
	<u>Water II</u>	<u>6.117</u>

- 10 Iron oxide yellow pigment, talc and titanium dioxide were suspended in water II and added to a solution of HPMC in water I. Additional water was added to a final weight of 23.994 kg. The dispersion was homogenised in a colloidal mill and subsequently sprayed onto the tablets. Coating was performed until the film-coated tablets had reached a weight of 562 mg each.

15

Example 6: Manufacturing of very high-load pynasunate tablets

Tablets were prepared from the following ingredients:

	<u>Ingredient</u>	<u>Amount (kg)</u>
20	Homogenised pynasunate	39.179
	Lactose monohydrate	1.263
	Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)	1.123
	Water	12.380
	Croscarmellose sodium	1.628
25	<u>Magnesium stearate</u>	<u>0.807</u>

- 44 kg of granules were obtained by the following process: Lactose and pynasunate were charged into a fluid bed granulator. The granulation process was started and the binder solution, prepared by dissolving HPMC in water, was spray on the fluidised bed. At the end of the granulation process croscarmellose sodium and magnesium stearate were added to the fluid bed granulator and blended with the granules.

30

- 132 kg of tablets were obtained by the following process: The granulation process was performed three times after which the granules were collected in an appropriate hopper which was then applied to a rotary press.

35

The granules were compressed to droplet-shaped tablets (18 x 6 curvature 12 mm) of 627 mg containing the following ingredients:

35

	<u>Ingredient</u>	<u>Amount (mg)</u>
	Pynasunate	558.3 (89.0%)
	Lactose monohydrate	18.0
	Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)	16.0
5	Croscarmellose sodium	23.2
	<u>Magnesium stearate</u>	<u>11.5</u>
	Total	627.0

The tablets from were film-coated with a dispersion containing the following ingredients:

10

	<u>Ingredient</u>	<u>Amount (kg)</u>
	Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)	1.620
	Talc	0.324
	Iron oxide yellow pigment	0.378
15	Titanium dioxide	0.882
	Water I	10.891
	<u>Water II</u>	<u>5.444</u>

20

Iron oxide yellow pigment, talc and titanium dioxide were suspended in water II and added to a solution of HPMC in water I. Additional water was added to a final weight of 23.994 kg. The dispersion was homogenised in a colloidal mill and subsequently sprayed onto the tablets. Coating was performed until the film-coated tablets had reached a weight of 640 mg each.

25

The very high-load film-coated pynasunate tablets exhibited excellent physical stability, cf. the compression force vs. hardness data shown in Fig. 5.

Example 7: Optimised high-load film-coated pynasunate tablet

30

Pynasunate particles having a d_{50} of 64 μm and a d_{90} of 173 μm were processed to granules as described in Example 5. 47% of the granules were coarser than 250 μm . The compression process showed no sticking of the granules to the punches and the resulting tablets showed excellent physical stability and no capping. The film-coated tablets released 85.8% of the pynasunate after 30 minutes using the USP 28 Paddle Method described above.

35

Example 8: Compression of pure pynasunate

40

54 g of homogenised, non-micronized, pynasunate was mixed with 1 g of magnesium stearate. The blend was compressed to tablets of 550 mg weight each using a single punch compressing machine. The compression process was not successful. The material stuck to the punches at all available compression forces and speeds. No tablets were obtained.

36
30**Example 9: Manufacturing of very high loaded pynasunate pellets**

1675g of of homogenised, non-micronized, pynasunate was mixed with 52g of mannitol and 96g of microcrystalline cellulose. To this blend 1130ml of water was added. The mixture was given into an extruder and extruded through an 1000 µm round shaped grid.

- 5 The extrudates were shaped to round pellets on a spheronizer and then dried to equilibrium in an fluid bed drier at an inlet air temperature of 60°C. After that the pellets were conditioned to ambient conditions by open storage for 12 hours. The pellets released 89.9% of the pynasunate after 30 minutes using the USP 28 Paddle Method described above.

10

~~37~~ 37**CLAIMS**

1. A solid pharmaceutical formulation comprising at least 50% by weight of the total formulation of non-micronized (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, 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 non-micronized (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 non-micronized (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, has a d_{90} value of at least 60 μm when determined as described herein.
4. The formulation according to claim 3, wherein said d_{90} value is at least 70 μm , such as at least 80 μm , e.g. at least 90 μm , preferably at least 100 μm , such as at least 110 μm , e.g. at least 120 μm , more preferably at least 130 μm , such as at least 140 μm .
5. The formulation according to any of the preceding claims, wherein said non-micronized (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, has a d_{90} value in the range of 50-300 μm when determined as described herein.
6. The formulation according to claim 5, wherein said d_{90} value is in the range of 60-250 μm , such as in the range of 70-200 μm , e.g. in the range of 80-200 μm , preferably in the range of 90-200 μm , such as in the range of 100-200 μm , e.g. in the range of 110-190 μm , more preferably in the range of 120-180 μm , such as in the range of 130-170 μm , e.g. in the range of 140-160 μm .
7. The formulation according to any of the preceding claims, wherein said non-micronized (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, has a d_{50} value of at least 15 μm when determined as described herein.
8. The formulation according to claim 7, wherein said d_{50} value is at least 20 μm , such as at least 25 μm , e.g. at least 30 μm , preferably at least 35 μm .

38

9. The formulation according to any of the preceding claims, wherein said non-micronized (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, has a d_{50} value in the range of 15-100 μm when determined as described herein.
- 5 10. The formulation according to claim 9, wherein said d_{50} value is in the range of 20-90 μm , such as in the range of 25-80 μm , e.g. in the range of 30-70 μm .
- 10 11. The formulation according to any of the preceding claims, comprising at least 55% by weight of the total formulation of non-micronized (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 15 12. The formulation according to claim 11, comprising at least 60% by weight, such as at least 65% by weight, e.g. at least 70% by weight, preferably at least 75% by weight, such as at least 80% by weight, e.g. at least 85% by weight, at least 90% by weight or at least 95% by weight of the total formulation of non-micronized (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 20 13. The formulation according to any of the preceding claims further comprising at least one pharmaceutically acceptable excipient.
- 25 14. The formulation according to claim 13, wherein said at least one pharmaceutically acceptable excipient is selected from the group consisting of fillers, binders, surfactants, disintegrants, glidants and lubricants.
- 30 15. 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.
- 35 16. The formulation according to claim 15, wherein said pharmaceutically acceptable salt thereof is an acid addition salt.
- 40 17. The formulation according to claim 16, wherein said acid addition salt is formed from an inorganic acid or an organic acid.
18. The formulation according to claim 17, 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.
19. The formulation according to any of the preceding claims, wherein said formulation is a granule.
20. The formulation according to any of the preceding claims, wherein said formulation is a tablet.

~~33~~
39

21. A solid dosage form comprising a solid pharmaceutical formulation according to any of the preceding claims.
- 5 22. A solid dosage form according to claim 21, which is in a unit dosage form.
23. A solid dosage form according claim 21, which is in a multiple unit dosage form.
24. A solid dosage form according claim 23, wherein the dosage form are pellets.
- 10 25. The solid unit dosage form according to claim 21, wherein said solid unit dosage form is adapted for oral administration.
26. The solid unit dosage form according to claim 22, wherein said solid unit dosage form is in the form of a tablet, a capsule or sachet.
- 15 27. The tablet according to claim 26, wherein said solid unit dosage form is in the form of a tablet
- 20 28. The tablet according to claim 27, wherein said tablet is coated.
29. The tablet according to claim 28, wherein said tablet is film-coated.
30. The tablet according to any of claims 26-29, wherein said tablet has a weight in the range of 500-700 mg.
- 25 31. The tablet according to claim 30, wherein said tablet has a weight in the range of 525-675 mg, such as in the range of 525-650 mg, e.g. in the range of 525-575 mg or in the range of from 610-650 mg.
- 30 32. The tablet according to any of claims 26-31, wherein said tablet comprises 300-600 mg (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phtalazin-1-yl]ammonium hydrogen succinate.
33. The tablet according to claim 32, wherein said tablet comprises 300-350 mg (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phtalazin-1-yl]ammonium hydrogen succinate.
- 35 34. The tablet according to claim 33, wherein said tablet comprises 310-350 mg, such as 320-350 mg, e.g. 330-340 mg, preferably about 335 mg (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phtalazin-1-yl]ammonium hydrogen succinate.
- 40 35. The tablet according to claim 34, wherein said tablet comprises 335 mg (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phtalazin-1-yl]ammonium hydrogen succinate, 176 mg lactose monohydrate, 14 mg hydroxypropylmethylcellulose, 15 mg croscarmellose sodium and 10 mg magnesium stearate.

36. The tablet according to claim 32, wherein said tablet comprises 500-600 mg, such as 510-600 mg, e.g. 520-600 mg, preferably 530-590 mg, such as 540-580 mg, e.g. 550-570, more preferably 555-565 mg, such as about 558.3 mg (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl]ammonium hydrogen succinate.

37. The tablet according to claim 36, wherein said tablet comprises 558.3 mg (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl]ammonium hydrogen succinate, 18 mg lactose monohydrate, 16 mg hydroxypropylmethylcellulose, 23.2 mg croscarmellose sodium and 11.5 mg magnesium stearate.

38. A process for the preparation of granules comprising at least 50% by weight of the total granule of non-micronized (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) subjecting a powder mixture of excipients such as filler and diluents and at least 50% by weight of the components of non-micronized (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a granulator
- iii) subjecting said liquid medium to a granulation process; and
- iv) optionally extruding and shaping the granules
- v) optionally drying the granules
- vi) optionally adding further excipients such as disintegrants and lubricants to the granules
- vii) optionally collecting the granules.

39. The process according to claim 38, wherein said powder blend comprises at least 55% by weight of the components of the medium, excluding liquid, of non-micronized (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

40. The process according to claim 39, wherein said powder blend comprises at least 60% by weight, such as at least 65% by weight, e.g. at least 70% by weight, preferably at least 75% by weight, such as at least 80% by weight, e.g. at least 85% by weight, at least 90% by weight or at least 95% by weight of non-micronized (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

41. The process according to any of claims 38-40, wherein said non-micronized (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is as defined in any of claims 3-10.

42. The process according to any of claims 38-41, wherein said liquid medium comprises a binder.

25 41

43. The process according to any of claims 38-42, wherein said liquid medium does not contain a disintegrant.
- 5 44. The process according to any of claims 38-43, wherein said liquid medium does not contain a lubricant.
45. The process according to any of claims 38-44, wherein a disintegrant is added during, preferably at the end of, the granulation process.
- 10 46. The process according to any of claims 38-45, wherein a lubricant is added during, preferably at the end of, the granulation process.
47. The process according to any of claims 38-46, wherein said liquid is water.
- 15 48. The process according to any of claims 38-47, wherein said granulation process is performed by means of high shear granulation, fluid bed drying, fluid bed granulation, roller compaction or extrusion.
- 20 49. The process according to claim 48, wherein said granulation process is performed by fluid bed granulation.
50. The process according to any of claims 38-49, wherein at least 25% of the granules are coarser than 250 μm as determined by sieve analysis in accordance with Ph. Eur. Method 2.9.12 using a sieve with a mean mesh width of 250 μm .
- 25 51. The process according to claim 50, wherein at least 30% of the granules, such as at least 35% of the granules, e.g. at least 40% of the granules are coarser than 250 μm .
- 30 52. The process according to any of claims 38-51, wherein 25-70% of the granules are coarser than 250 μm as determined by sieve analysis in accordance with Ph. Eur. Method 2.9.12 using a sieve with a mean mesh width of 250 μm .
- 35 53. The process according to claim 52, wherein 30-70% of the granules, such as 35-70% of the granules, e.g. 40-70% of the granules, preferably 40-65% of the granules, such as 40-60% of the granules are coarser than 250 μm .
54. Granules obtainable by the process according to any of claims 38-53.

55. A process for the preparation of a solid unit dosage form according to claim 22, said process comprising the steps of

- 5 I) preparing granules comprising at least 50% by weight of the total granule of non-micronized (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any of claims 38-53;
- II) formulating said granules into solid unit dosage forms.

10 56. The process according to claim 55, wherein said solid unit dosage form is as defined in any of claims 25-37.

57. A solid unit dosage form obtainable by the process according to claim 55 or 56.

15 58. A composition of non-micronized (4-chlorophenyl)[4-(4-pyridylmethyl)-phthalazin-1-yl]ammonium hydrogen succinate particles having a d_{90} value in the range of 50-300 μm and a d_{50} value in the range of 15-100 μm , when determined as described herein.

20 59. The composition according to claim 58, wherein the d_{90} value is in the range of 100-200 μm and the d_{50} value is in the range of 30-70 μm , when determined as described herein.

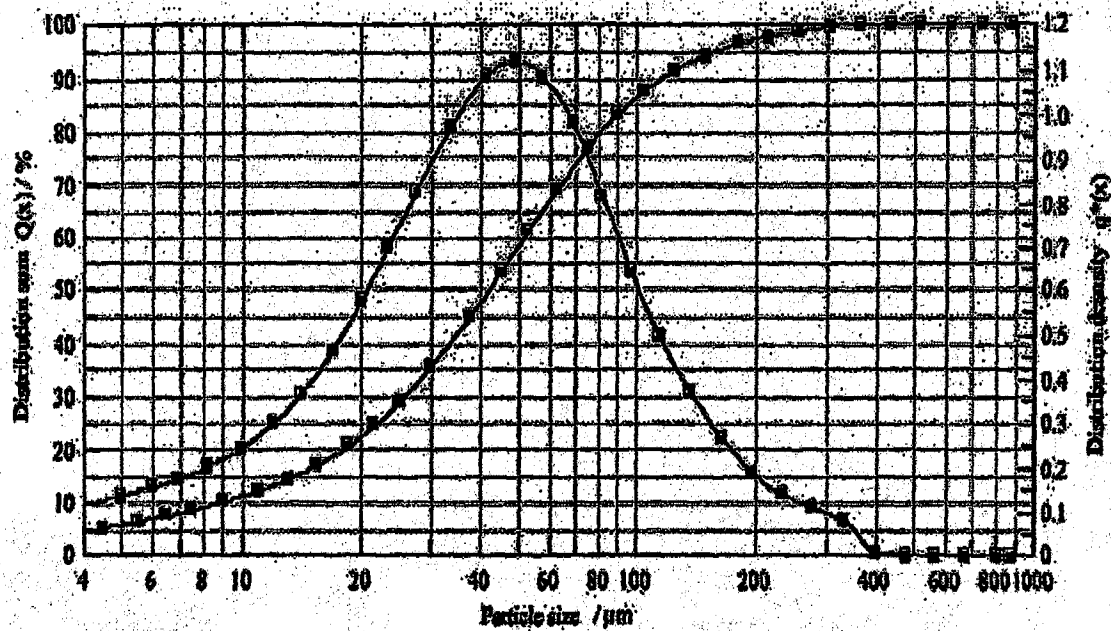
60. The composition according to claim 59, wherein d_{50} value, the d_{90} value, the d_{95} value and the d_{99} value are as defined in Example 1, Example 2 or Example 3 herein.

25 61. A formulation according to any of claims 1-20, a dosage form according to any of claims 21-37 or 57, or a composition according to any of claims 58-60, for use as a medicament.

30 62. Use of a formulation according to any of claims 1-20, use of a dosage form according to any of claims 21-37 or 57, or use of a composition according to any of claims 58-60 for the manufacture of a medicament for the treatment of cancer.

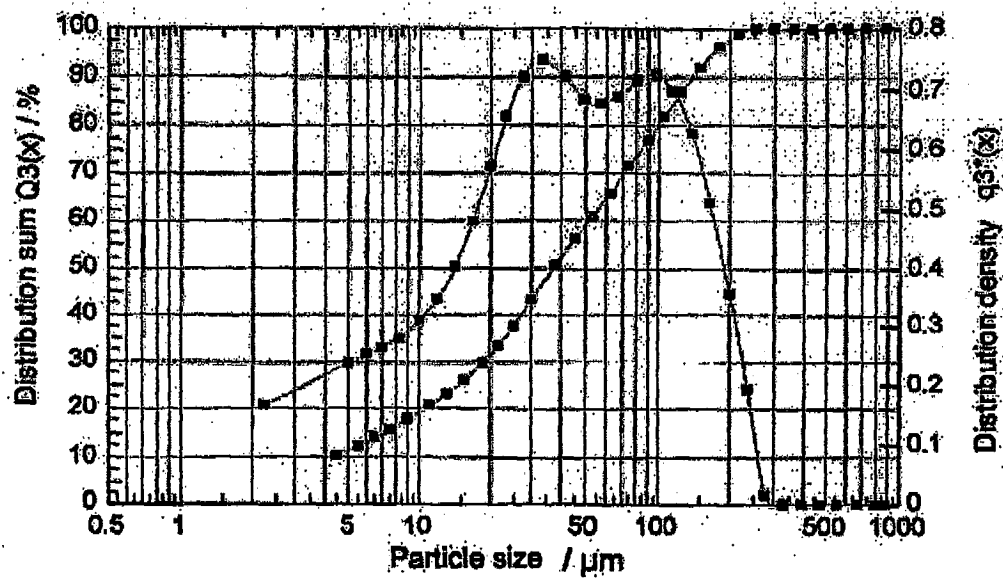
35 63. A method of treating cancer, said method comprising administering a therapeutically effective amount of the formulation according to any of claims 1-20, a dosage form according to any of claims 21-37 or 57, or a composition according to any of claims 58-60, to a patient in need thereof.

Fig. 1



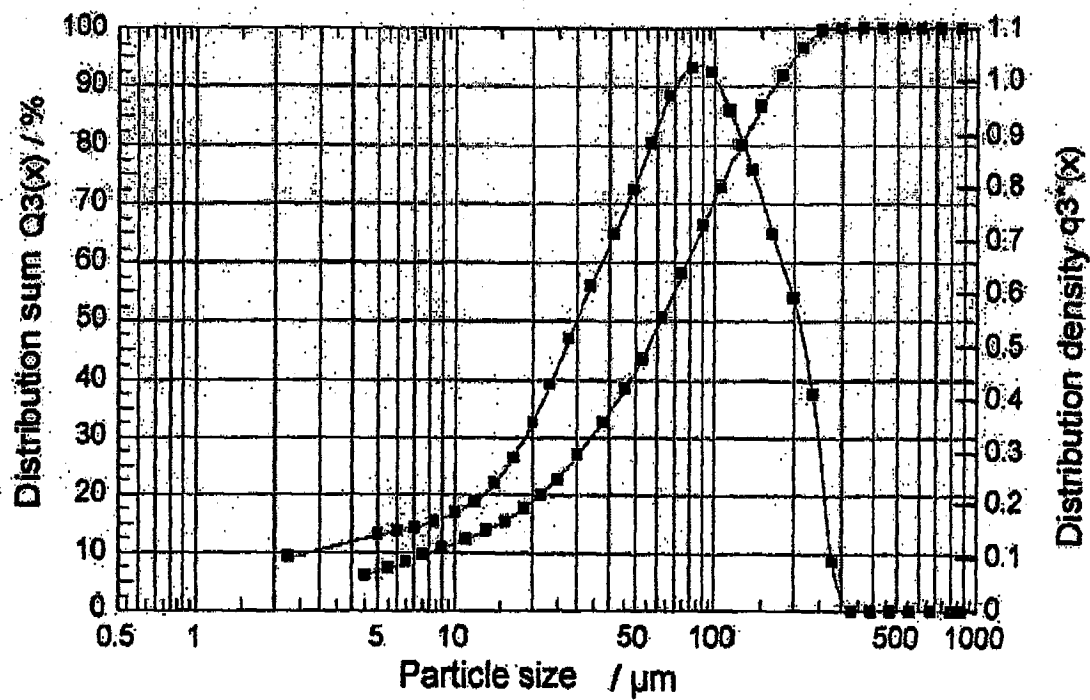
~~38~~ 44

Fig. 2



~~31~~ 45

Fig. 3



46

~~40~~

Fig. 4

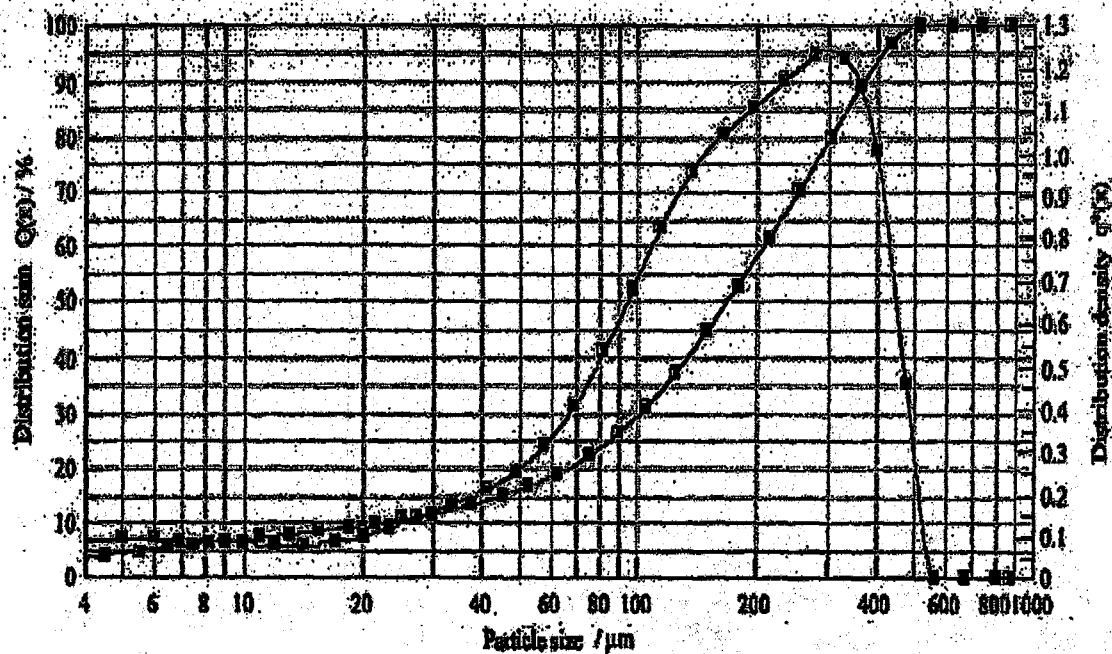
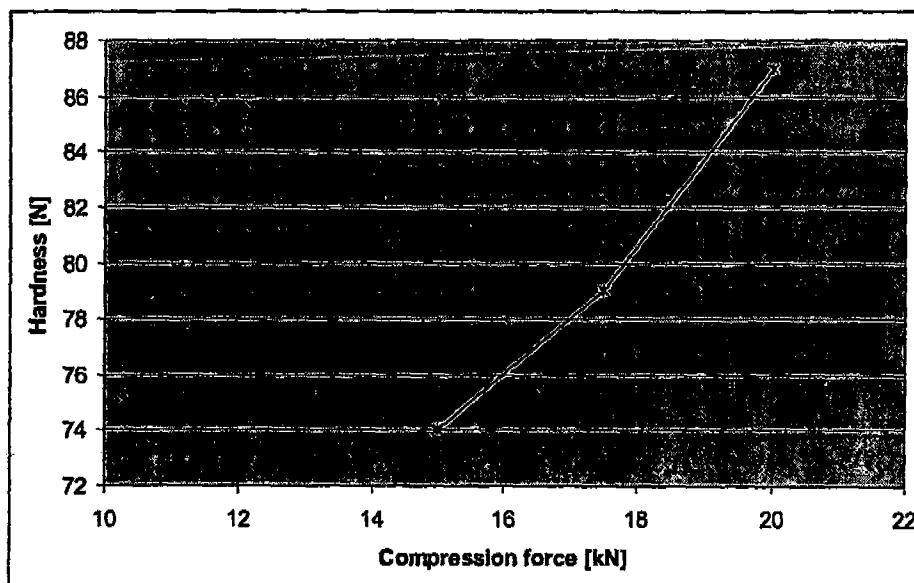


Fig. 5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

48

International application No
PCT/EP2006/005600

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	1-63
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	1-63

☐ 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

10/11/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 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/EP2006/005600

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 claim 63 is 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/EP2006/005600

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

- (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 2006/131393 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/EP2006/005600**
 (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:**
 05 090 166.9 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): JUERGENS, Kai [DE/DE]; Oudenarder**
Strasse 7, 13347 Berlin (DE). BACKENSFELD, Thomas [DE/DE]; Eddastrasse
39a, 13127 Berlin (DE). WAGNER, Torsten [DE/DE]; Strasse 163 Nr. 4, 13127
Berlin (DE). FUNKE, Adrian [DE/DE]; Insterburgallee 33a, 14055 Berlin (DE).
THODE, Kai [DE/DE]; Starnberger Strasse 2, 10781 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 republicado en la eventualidad de enmiendas
-

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] NO MICRONIZADO, Y SUS SALES

(57) Resumen

La invención se refiere a formulaciones farmacéuticas sólidas de liberación inmediata y con una carga elevada de droga que comprenden (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] no micronizado, y sales del mismo 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] no 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], 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, por ejemplo, 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, por ejemplo, retinopatías, psoriasis, haemangioblastoma, haemangioma y enfermedades neoplásticas (tumores sólidos). Además, se ha descubierto que los procesos complejos de vasculogénesis y angio-

génesis comprenden 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.

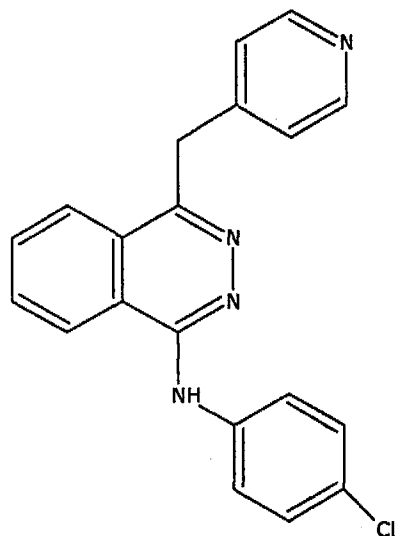
Hay tres receptores VEGFR con distintas afinidades por los ligandos. VEGF-A se une a VEGFR1 y VEGFR2; VEGF-B y el factor de crecimiento de la placenta se unen a VEGFR1; VEGF-A y las formas procesadas de VEGF-C y VEGF-D se unen a VEGFR-2; VEGF-C y VEGF-D se unen a VEGFR-3.

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, además de los mayores costos aso-

ciados con el procedimiento de micronización, puede surgir una cantidad de problemas bien conocidos asociados con la manufactura, tales como la aglomeración de las partículas micronizadas, la adherencia de las partículas micronizadas al equipo de producción, etcétera, de la sustancia de droga micronizada. Además, el pinasunato se clasifica como peligroso con un límite de espacio de trabajo interno de $0,1 \text{ mg/m}^3$, es decir, la sustancia de droga debe manipularse bajo condiciones contenidas, y el uso, p.ej., de una granulación con mezcla bajo agitación intensa, implica muchas transferencias de productos y manipulaciones no contenidas de la sustancia de droga.

Por consiguiente, existe la necesidad de una formulación de liberación inmediata basada en (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] no micronizado, o sus sales aceptables para el uso farmacéutico, así como procesos para la preparación eficiente de estas formulaciones.

Además, los estudios clínicos han revelado que deben administrarse aproximadamente 1675 mg de pinasunato por día a los pacientes cáncer (además de otros medicamentos). Los pacientes deben tomar aproximadamente diez cápsulas por día, lo que a su vez conduce a un bajo seguimiento 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.

Sorprendentemente, los presentes inventores han descubierto que puede prepararse una formulación descrita en la presente documentación con un proceso de producción robusto, que tiene una carga elevada de sustancia de droga no micronizada, un perfil de liberación inmediata, y que contiene un mínimo de excipientes farmacéuticos.

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-ilo] no micronizado, o sus sales aceptables para el uso farmacéutico, que presenta una liberación inmediata reproducible de la sustancia de droga.

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 al menos 50% en peso, respecto de la formulación total, de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] no micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, 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 una composición de partículas no micronizadas de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo], o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, que tienen un valor de d_{90} en el rango de 50-300 μm y un valor de d_{50} en el rango de 15-100 μm , cuando se lo determina como se describe en la presente documentación.

En aún otro aspecto, la presente invención se relaciona con la formulación de la invención, la forma de dosificación de la invención o la composición de la invención, para usar como medicamento.

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con el uso de la formulación de la invención, la forma de dosificación de la invención o la composición de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

En aún otro aspecto, 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 de la invención, la forma de dosificación de la invención o la composición 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 de pinasunato preparadas de acuerdo con el Ejemplo 1.

En la Fig. 2 se presenta la distribución de volumen de tamaños de partículas de pinasunato preparadas de acuerdo con el Ejemplo 2.

En la Fig. 3 se presenta la distribución de volumen de tamaños de partículas de pinasunato preparadas de acuerdo con el Ejemplo 3.

En la Fig. 4 se presenta la distribución de volumen de tamaños de partículas de pinasunato preparadas de acuerdo con el Ejemplo 4.

En la Fig. 5 se presenta la relación entre la fuerza de compresión y la dureza de las tabletas preparadas en el Ejemplo 6.

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 no micronizada.

Formulación farmacéutica sólida

Como se lo usa en la presente documentación, el término "no micronizado" denota que la distribución de tamaños de partículas es tal que al menos 90% de las partículas tienen un diámetro mayor que 50 μm (calculado a partir de la curva de distribución de volumen, bajo la presunción de partículas esféricas, usando métodos de difracción con láser), es decir, un valor de d_{90} de al menos 50 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 di-

fracción con láser y las condiciones detalladas en la sección intitulada "determinación de la distribución 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 al menos 60 μm , tal como al menos 70 μm , por ejemplo, al menos 80 μm o al menos 90 μm . En una realización muy preferida de la invención, el valor de d_{90} es de al menos 100 μm , tal como al menos 110 μm , por ejemplo, al menos 120 μm , más preferiblemente, al menos 130 μm , tal como al menos 140 μm . Además, el valor de d_{50} el (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo], o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, preferiblemente debería ser de al menos 15 μm , en particular, al menos 20 μm , tal como al menos 25 μm , por ejemplo, al menos 30 μm , más preferiblemente, al menos 35 μm .

A partir de los ejemplos proporcionados en la presente documentación, se comprenderá que la presente invención se basa, al menos en parte, en el descubrimiento sorprendente de que pueden prepararse formulaciones de liberación inmediata estables sin micronizar la sustancia de droga. Por otro lado, también es evidente a partir de los ejemplos proporcionados en la presente documentación que el tamaño de las partículas de la sustancia de droga no debería ser tan grande como para que se vieran afectadas las propiedades de di-

solución. Por consiguiente, el valor de d_{90} 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 50-300 μm . En una realización preferida de la invención, el valor de d_{90} está en el rango de 60-250 μm , tal como en el rango de 70-200 μm , p.ej., en el rango de 80-200 μm , más preferiblemente, en el rango de 90-200 μm , tal como en el rango de 100-200 μm , p.ej., en el rango de 110-190 μm , más preferiblemente, en el rango de 120-180 μm , tal como en el rango de 130-170 μm , p.ej., en el rango de 140-160 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 el rango de 15-100 μm , en particular, en el rango de 20-90 μm , tal como en el rango de 25-80 μm , p.ej., en el rango de 30-70 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 descripto 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, el término "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, tal como al menos 60% en peso, por ejemplo, al menos 65% en peso, preferiblemente al menos 70% en peso, tal como al menos 75% en peso, por ejemplo, al menos 80% en peso, al menos 85% en peso, al menos 90% 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 50-95% en peso 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), calculado sobre la base del peso total de la formulación. En una realización interesante de la invención, la formulación farmacéutica sólida comprende 50-70% en peso o 70-90% en peso, tal como 55-65% en peso o 85-95% en peso de la sustancia de droga, calculado sobre la base del peso total de la formulación.

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 pimé-

lico, 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-acetil-asparagina y N-acetilcisteína; ácido pirúvico, ácido acetoacético, fosfoserina, ácido 2 o 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 etil-sulfúrico, 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 (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] no micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, puede contener al menos un excipiente aceptable para el uso farmacéutico. Estos excipientes pueden seleccionarse, p.ej., a partir del grupo que consiste en rellenos, alginatos, agentes tensioactivos, deslizantes y lubricantes.

Los ejemplos específicos de estos excipientes aceptables para el uso farmacéutico incluyen:

- Diluyentes o rellenos inertes, tales como sacarosa, sorbitol, azúcares, manitol, celulosa microcristalina, almidones, polisacáridos, carragenán, lambda-carragenán, kappa-carragenán, iota-carragenán, cloruro de sodio, fosfato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de calcio, sulfato de calcio o lactosa, por ejemplo, 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. En una realización particularmente interesante de la invención, el diluyente o el relleno

inerte está presente en una cantidad de entre 1 y 20% en peso de la formulación total, preferiblemente en una cantidad de entre 1 y 10% en peso de la formulación total, más preferiblemente, en una cantidad de entre 1 y 7,5% en peso de la formulación total, más preferiblemente en una cantidad de entre 1 y 5% en peso de la formulación total. En otra realización particularmente interesante de la invención, el diluyente o el relleno inerte está presente en una cantidad de entre 20 y 40% en peso de la formulación total, preferiblemente en una cantidad de entre 25 y 35% en peso de la formulación total, más preferiblemente, en una cantidad de entre 30 y 35% 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 alginico, alginato de sodio, gelatina, almidón, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, polisacáridos, carragenán, lambda-carragenán, kappa-carragenán, iota-carragenán, silicato de magnesio y aluminio, carboximetilcelulosa de sodio (CMC de sodio), metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa (HPMC), acetato de polivinilo, polietilenglicol o polivinil-pirrolidona, por ejemplo, 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 15% en peso de la formulación total. Preferiblemente, el aglutinante está presente en una cantidad de 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.

- 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, tales como croscarmelosa sódica, povidona reticulada, glicolato de almidón de sodio, almidón de maíz o almidón de papa. El desintegrante típicamente está presente en una cantidad de entre 1 y 20% en peso de la formulación total. Preferiblemente, el desintegrante está presente en una cantidad de

entre 1 y 15% en peso de la formulación total, tal como entre 1 y 10% en peso de la formulación total, por ejemplo entre 1 y 7,5% en peso de la formulación total, más preferiblemente entre 1 y 5% en peso de la formulación total. En una realización preferida de la invención, el desintegrante es croscarmelosa sódica. El croscarmelosa sódica está disponible comercialmente bajo la marca comercial Ac-Di-Sol®.

- Agentes tensioactivos y agentes humectantes, tales como fosfátidos de ocurrencia natural, por ejemplo, lecitina o lecitina de soja; productos de condensación de óxido de etileno, por ejemplo, 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, por ejemplo, estearato de polioxietilene, monooleato de polioxietilen sorbitol, monooleato de polioxietilen sorbitan, etcétera; 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.

La tableta recubierta o no recubierta tiene un peso en el rango de entre 500 y 700 mg, tal como en el rango de entre 525 y 675 mg, por ejemplo, en el rango de entre 525 y 650 mg. En una realización particularmente interesante de la invención, la tableta recubierta o no recubierta tiene un peso en el rango de entre 525 y 575 mg, tal como aproximadamente 550 mg si no está recubierta o aproximadamente 562 mg si está recubierta. En otra realización particularmente in-

teresa de la invención, la tableta recubierta o no recubierta tiene un peso en el rango de entre 610 y 650 mg, tal como aproximadamente 627 mg si no está recubierta o aproximadamente 640 mg si está recubierta.

La cantidad de sustancia de droga activa, en particular, hidrógeno succinato de (4-clorofenil)[4-(4-piridimetil)-ftalazin-1-il] amonio, presente en la tableta, típicamente estará en el rango de entre 300 y 600 mg. En una realización particularmente interesante de la invención, la tableta comprende 300-350 mg, tal como 310-350 mg, por ejemplo, 320-350 mg, preferiblemente 330-340 mg, más preferiblemente aproximadamente 335 mg de sustancia de droga. En otra realización particularmente interesante de la invención, la tableta comprende 500-600 mg, tal como 510-600 mg, por ejemplo, 520-600 mg, preferiblemente 530-590 mg, tal como 540-580 mg, por ejemplo, 550-570, más preferiblemente 555-565 mg, tal como aproximadamente 558,3 mg de sustancia de droga.

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 (p.ej., monohidrato de lactosa, manitol)	1-50
Aglutinante (p.ej., HPMC, celulosa microcristalina)	1-10
Desintegrante (por ejemplo, croscarmelosa sódica)	1-20
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>	<u>%</u>
Sustancia de droga (por ejemplo, pinasunato)	50-70	70-90
Relleno(p.ej.,monohidrato de lactosa, manitol)	20-40	1-20
Aglutinante (p.ej., HPMC, celulosa microcristalina)	1-5	1-5
Desintegrante (p.ej., croscarmelosa sódica)	1-5	1-5
Lubricante (p.ej., estearato de magnesio)	1-5	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>	<u>%</u>
Sustancia de droga (por ejemplo, pinasunato)	55-65	85-95
Relleno(p.ej.,monohidrato de lactosa, manitol)	25-35	1-10
Aglutinante (por ejemplo, HPMC, celulosa microcristalina)	1-5	1-5
Desintegrante (p.ej., croscarmelosa sódica)	1-5	1-5
Lubricante (p.ej., estearato de magnesio)	1-3	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>	<u>%*</u>	<u>%**</u>	<u>%**</u>
--------------------	-----------	-----------	------------	------------

Sustancia de droga (p.ej., pinasunato)	60,9	89,0	59,6	87,2
Relleno (por ejemplo, monohidrato de lactosa, manitol)	32,0	2,9	31,3	2,8
Aglutinante (por ejemplo, HPMC, celulosa microcristalina)	2,5	2,6	2,5	2,5
Desintegrante (por ejemplo, croscar- melosa sódica)	2,7	3,7	2,7	3,6
Lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio)	1,8	1,8	1,8	1,8

Las tabletas no recubiertas respectivas pueden estar recubiertas.

Dicho con otros términos, en una realización típica de la invención, las tabletas no recubiertas pueden contener los siguientes ingredientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u> <u>(mg)</u>
Sustancia de droga (por ejemplo, pinasunato)	300-600
Relleno (p.ej., monohidrato de lactosa, manitol)	5-250
Aglutinante (p.ej., HPMC, celulosa microcristalina)	5-50
Desintegrante (por ejemplo, croscarmelosa sódica)	5-100
Lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio)	0,5-25

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>Cantidad (mg)</u>	<u>Cantidad (mg)</u>
Sustancia de droga (por ejemplo, pinasunato)	300-350	500-600
Relleno (por ejemplo, monohidrato de lactosa, manitol)	110-220	1-50

drato de lactosa, manitol)

Aglutinante (p.ej., HPMC, ce-	5-30	5-30
lulosa microcristalina)		
Desintegrante (por ejemplo, 5-35	5-35	5-35
croscarmelosa sódica)		
Lubricante (por ejemplo, es- 1-20	1-20	1-20
tearato de magnesio)		

Las tabletas no recubiertas respectivas pueden estar recubiertas.

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

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg)</u>	<u>Cantidad (mg)</u>
Sustancia de droga (por ejem-	320-350	540-580
plo, pinasunato)		
Relleno (por ejemplo, monohi-	150-200	10-30
drato de lactosa, manitol)		
Aglutinante (p.ej., HPMC, ce-	5-25	5-25
lulosa microcristalina)		
Desintegrante (por ejemplo, 5-25	5-25	10-30
croscarmelosa sódica)		
Lubricante (por ejemplo, es- 5-15	5-15	5-15
tearato de magnesio)		

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>	<u>Cantidad (mg)</u>
Sustancia de droga (por ejemplo, pinasunato)	330-340	555-565
Relleno (por ejemplo, monohidrato de lactosa, manitol)	170-180	15-20
Aglutinante (p.ej., HPMC, celulosa microcristalina)	10-20	10-20
Desintegrante (por ejemplo, croscarmelosa sódica)	10-20	20-30
Lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio)	5-15	5-15

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>	<u>Cantidad (mg)</u>
Sustancia de droga (por ejemplo, pinasunato)	332-337	557-560
Relleno (por ejemplo, monohidrato de lactosa, manitol)	174-178	17-19
Aglutinante (p.ej., HPMC, celulosa microcristalina)	13-15	15-17
Desintegrante (por ejemplo, croscarmelosa sódica)	15-16	22-25
Lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio)	9-11	10-13

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>	<u>Cantidad (mg)</u>
Sustancia de droga (por ejemplo, pinasunato)	335	558,3
Relleno (por ejemplo, monohidrato de lactosa, manitol)	176	18
Aglutinante (p.ej., HPMC, celulosa microcristalina)	14	16
Desintegrante (por ejemplo, croscarmelosa sódica)	15	23,2
Lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio)	10	11,5

Las tabletas no recubiertas respectivas pueden estar recubiertas.

En otra realización de la invención, hay gránulos que contienen ingredientes de acuerdo cualquiera de las composiciones precedentes, donde se omite el lubricante.

En otra realización interesante de la invención, los gránulos toman la forma de pélets, al tiempo que los gránulos respectivos contienen los siguientes ingredientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (%)</u>	<u>Cantidad (mg)</u>
Sustancia de droga (por ejemplo, pinasunato)	87,3	1675
Relleno (p.ej., monohidrato de lactosa, manitol, carragenán)	2,7	52
Aglutinante (p.ej., HPMC, celulosa)	5,0	96

losa microcristalina, carrage-
nán)

Desintegrante (por ejemplo, 5,0 96
croscarmelosa sódica)

Lubricante (por ejemplo, estea- 0
rato de magnesio)

Los pélets respectivos pueden estar recubiertos.

La formulación farmacéutica sólida y la forma de dosificación sólida individual de la invención típicamente se preparan con un proceso de granulación, es decir, la sustancia de droga no micronizada, junto con excipientes apropiados, se somete a un proceso de granulación, preferiblemente, un proceso de granulación húmeda, tal como un proceso de granulación en lecho fluido. 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 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.

Por consiguiente, la presente invención también se relaciona con un proceso para preparar gránulos, donde al menos 50% en peso total de los gránulos consiste en (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] no 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) someter una mezcla de excipientes en polvo, tales como rellenos y diluyentes, y al menos 50% en peso de los componentes de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] no micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, a un granulador
- iii) someter dicho medio líquido a un proceso de granulación; y
- iv) opcionalmente extruir y dar forma a los gránulos
- v) opcionalmente secar los gránulos
- vi) opcionalmente agregar otros excipientes, tales como desintegrantes y lubricantes, a los gránulos
- vii) opcionalmente recolectar los gránulos.

En un aspecto relacionado, la presente invención también 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 que comprenden al menos 50% en peso, sobre la base del peso total del gránulo, de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] no micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, como se describió previamente;
- ii) formular dichos gránulos en formas de dosificación sólidas individuales.

El medio líquido típicamente comprende un aglutinante. En una realización interesante de la invención, el líquido no contiene un desintegrante y/o un lubricante. Preferiblemente, el desintegrante y/o el lubricante se agregan durante el proceso de granulación, en particular, al final del proceso de granulación. El medio líquido preferiblemente es agua.

La mezcla en polvo típicamente comprende al menos 55% en peso de los componentes del medio, excluyendo el líquido, de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] no micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico. En una realización preferida de la invención la mezcla en polvo comprende al menos 60% en peso, tal como al menos 65% en peso, p.ej., al menos 70% en peso, preferiblemente al menos 75% en peso, tal como al menos 80% en peso, p.ej., al menos 85% en peso, al menos 90% en peso o al menos 95% en peso de los componentes del (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] no micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico.

Como puede apreciarse en los ejemplos proporcionados en la presente documentación, se fabricó una cantidad de lotes usando pinasunato con una distribución de tamaños de partículas variable.

Se descubrió que las partículas muy pequeñas (micronizadas) de pinasunato resultaban en problemas de fabricación considerables. La compresión de los gránulos formados a par-

tir de las partículas de pinasunato micronizadas no fue posible, ya que las tabletas se adhirieron a los recipientes y presentaron una menor estabilidad física. Además, se observó que los gránulos preparados a partir de las partículas de pinasunato micronizadas eran menos gruesos, es decir, a menor tamaño de las partículas de pinasunato micronizadas, menor cantidad (en porcentaje) de gránulos con un tamaño de partículas superior a 300 μm .

Las partículas de pinasunato no micronizadas presentaron propiedades de compresión entre buenas y excelentes. Se hallaron solamente unos pocos o ningún problema respecto de la adhesión a los recipientes. Además, las tabletas preparadas a partir de partículas de pinasunato no micronizadas presentaron una estabilidad física satisfactoria y una liberación inmediata de pinasunato satisfactoria. Sin embargo, el tamaño de partícula de los gránulos no debería ser tan grande como para alterar las propiedades de liberación.

En una realización interesante de la invención, los gránulos que pueden obtenerse con el proceso descrito en la presente documentación son tales que al menos 25% de los gránulos tienen un grosor mayor que 250 μm , determinado mediante un análisis con tamiz de acuerdo con el método de la farmacopea europea 2.9.12, usando un tamiz con un ancho de malla promedio de 250 μm . Preferiblemente, al menos 30% de los gránulos, tal como al menos 35% de los gránulos, por

ejemplo, al menos 40% de los gránulos, tienen un grosor mayor que 250 μm . Más preferiblemente, 25-70% de los gránulos tienen un grosor mayor que 250 μm , determinado mediante un análisis con tamiz de acuerdo con el método de la farmacopea europea 2.9.12, usando un tamiz con un ancho de malla promedio de 250 μm . En particular 30-70% de los gránulos, tal como 35-70% de los gránulos, por ejemplo, 40-70% de los gránulos, más preferiblemente 40-65% de los gránulos, tal como 40-60% de los gránulos tienen un grosor mayor que 250 μm .

Pinasunato no micronizado

Como se describió previamente, los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que el pinasunato no micronizado presenta propiedades de fabricación excelentes, que permiten la preparación de formulaciones farmacéuticas sólidas con carga elevada. Por consiguiente, la presente invención también se relaciona con una composición de partículas de hidrógeno succinato de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il] amonio no micronizadas que tienen un valor de d_{90} en el rango de entre 50 y 300 μm , y un valor de d_{50} en el rango de entre 15 y 100 μm , cuando se lo determina como se describe en la presente documentación. En una realización preferida, el valor de d_{90} está en el rango de entre 100 y 200 μm , y el valor de d_{50} está en el rango de entre 30 y 70 μm , cuando se lo determina como se describe en la presente documentación. En una realización muy preferida de la

invención, la composición de partículas de hidrógeno succinato de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il]amonio no micronizadas tiene los siguientes valores de d_{50} ,

d_{90} , d_{95} y d_{99} :

<u>Composición</u>	<u>d_{50}</u>	<u>d_{90}</u>	<u>d_{95}</u>	<u>d_{99}</u>
A1	30-50	100-140	150-180	260-300
A2	35-45	110-130	155-175	270-290
A3	40-44	117-121	162-166	280-284
B1	25-50	120-160	160-200	210-250
B2	30-40	130-150	165-185	220-240
B3	35-40	139-143	172-176	227-231
C1	45-75	150-190	180-220	225-265
C2	55-70	160-180	190-210	235-255
C3	60-65	165-175	200-205	245-250

Todos los valores en μm

En una realización particularmente interesante de la invención, la composición de partículas de hidrógeno succinato de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il]amonio no micronizadas tiene los valores de d_{50} , d_{90} , d_{95} y d_{99} indicados en el Ejemplo 1, el Ejemplo 2 o el Ejemplo 3 de la presente documentación.

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 preexistente, 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 forma 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 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 trasplante 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 cantidad 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); aminogluteimida (citadren); amsacrina (M-AMSA); anastrozol (arimidax); andrógenos, tales como testosterona; asparraginas (elspar); bacillus calmette-gurina; bicalutamida (casodex); bleomicina (blenoxano); busulfan (mileran); carboplatina (paraplatin); carmustina (BCNU, BiCNU); clorambucil (leuceran); clorodesoxiadenosina (2-CDA, cladribina, leustatina); cisplatina (platinol); citosina arabinósido (citarabina); dacarbazina (DTIC); dactinomicina (actinomicina-D, cosmegen); daunorrubicina (cerubidina); docetaxel (taxótero); doxorrubicina (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); hidroxiaurea (hidrea); idarrubicina (idamicina); 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 (purinatol, 6-MP); metotrexato (mexato); mitomicina-C (mutamucina); mitoxantrona (novantrona); octreotida (sandostatina); pentos-
tatina (2-deoxicoformicina, nipent); plicamicina (mitrami-
cina, mitracina); prorocarbazina (matulano); estreptozocina;
tamoxifina (nolvadex); taxol (paclitaxel); tenipósido (vu-
mon, VM-26); tiotepa; topotecan (hicamtina); tretinoína (ve-
sanoide, 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 Pa-
tente 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 se-
lecciona 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 do-
cumentación) para el tratamiento de las siguientes formas de

cáncer específicas: melanoma maligno y cisplatina; melanoma 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 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: 500 mm

Volumen de corriente de aire: 2 m³/h

Pre-presión: 2 bares

Presión de dispersión: 3 bares

Lente: R5 (4,5-875 µm)

Concentración óptica: 0,8-20%

Tiempo de medición: 2 segundos

Modelo óptico: Fraunhofer bajo la presunción de partículas esféricas

Determinación del grosor de los gránulos

La determinación del grosor de los gránulos se realizó con un análisis en tamiz de acuerdo con el método de la Farmacopea Europea 2.9.12, usando un tamiz con un ancho de malla promedio de 250 μm .

Método de disolución

La determinación de la disolución de pinasunato a partir de las tabletas recubiertas con película 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 rpm $\pm$ 2 rpm

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

Detección: medición UV a 316 nm

Mediciones con reómetro para polvo

Para el análisis con reómetro para polvo, se usó el sistema y los parámetros a continuación:

Fabricante: Freeman Technology

Sistema: FT4

Recipiente de muestreo: 25 ml

Tamaño de la hoja: 23,5 mm

Preparación de la muestra: procedimiento de acondicionamiento, dosificación de muestra de 25 ml, peso de la muestra

Procedimiento de muestreo: procedimiento de acondicionamiento y procedimiento de medición a una velocidad máxima de 100 mm/s. Se repite 8 veces

Procedimiento de acondicionamiento y procedimiento de medición a una velocidad máxima de 70 mm/s

Procedimiento de acondicionamiento y procedimiento de medición a una velocidad máxima 40 mm/s

Procedimiento de acondicionamiento y procedimiento de medición a una velocidad máxima 10 mm/s

Ciclo de medición: Cinco procedimientos de muestreo en la misma muestra

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Sustancia de droga con un tamaño de partícula pequeño

Se analizó la distribución de tamaños de partículas de un lote de droga como se describió previamente. El resultado de la medición de la distribución de tamaños de partículas se proporciona en la Figura 1. Se hallaron los siguientes parámetros: $d_{50} = 42 \mu\text{m}$, $d_{90} = 119 \mu\text{m}$, $d_{95} = 164 \mu\text{m}$ y d_{99} de $282 \mu\text{m}$. Se fabricaron tabletas recubiertas con película de

acuerdo con el Ejemplo 5 más adelante. Las tabletas recubiertas con película presentaron una disolución rápida, con 93% de sustancia de droga activa disuelta después de 30 minutos, usando el método con paletas USP 28.

Ejemplo 2: Sustancia de droga con un tamaño de partícula medio

Se analizó la distribución de tamaños de partículas de un lote de droga como se describió previamente. El resultado de la medición de la distribución de tamaños de partículas se proporciona en la Figura 2. Se hallaron los siguientes parámetros: $d_{50} = 37 \mu\text{m}$, $d_{90} = 141 \mu\text{m}$, $d_{95} = 174 \mu\text{m}$ y d_{99} de $229 \mu\text{m}$. Se fabricaron tabletas recubiertas con película de acuerdo con el Ejemplo 5 más adelante. Las tabletas recubiertas con película presentaron una disolución rápida, con 87% de sustancia de droga activa disuelta después de 30 minutos, usando el método con paletas USP 28.

Ejemplo 3: Sustancia de droga con un tamaño de partícula grande

Se analizó la distribución de tamaños de partículas de un lote de droga como se describió previamente. El resultado de la medición de la distribución de tamaños de partículas se proporciona en la Figura 3. Se hallaron los siguientes parámetros: $d_{50} = 63 \mu\text{m}$, $d_{90} = 169 \mu\text{m}$, $d_{95} = 202 \mu\text{m}$ y d_{99} de $247 \mu\text{m}$. Se fabricaron tabletas recubiertas con película de acuerdo con el Ejemplo 5 más adelante. Las tabletas recu-

biertas con película presentaron una disolución rápida, con 78% de sustancia de droga activa disuelta después de 30 minutos, usando el método con paletas USP 28.

Ejemplo 4: Sustancia de droga con un tamaño de partícula muy grande

Se analizó la distribución de tamaños de partículas de un lote de droga como se describió previamente. El resultado de la medición de la distribución de tamaños de partículas se proporciona en la Figura 4. Se hallaron los siguientes parámetros: $d_{50} = 170 \mu\text{m}$, $d_{90} = 374 \mu\text{m}$, $d_{95} = 419 \mu\text{m}$ y d_{99} de $491 \mu\text{m}$. Se fabricaron tabletas recubiertas con película de acuerdo con el Ejemplo 5 más adelante. Las tabletas recubiertas con película presentaron una disolución lenta, con 58% de sustancia de droga activa disuelta después de 30 minutos, usando el método con paletas USP 28.

Ejemplo 5: Fabricación de tabletas con una carga elevada de pinasunato

Se prepararon tabletas con los siguientes ingredientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (kg)</u>
Pinasunato homogenizado	26,800
Monohidrato de lactosa	14,080
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	1,120
Agua	12,380
Croscarmelosa sódica	1,200
Estearato de magnesio	0,800

Se obtuvieron 44 kg de gránulos con el siguiente proceso: se cargó lactosa y pinasunato en un granulador de lecho fluido. Se comenzó el proceso de granulación y se roció la solución aglutinante, preparada disolviendo HPMC en agua, sobre el lecho fluido. Al final del proceso de granulación, se agregó croscarmelosa sódica y estearato de magnesio al granulador de lecho fluido, y se los mezcló con los gránulos.

Se obtuvieron 132 kg de tabletas con el siguiente proceso: el proceso de granulación se realizó tres veces, después de lo cual se recolectaron los gránulos en un receptáculo apropiado, que luego se aplicó a una prensa rotativa.

Los gránulos se comprimieron en tabletas oblongas (de 17,6 x 7, con una curvatura de 4 mm) de 550 mg que contenían los siguientes ingredientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg)</u>
Pinasunato	335 (60,9%)
Monohidrato de lactosa	176
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)*	14
Croscarmelosa sódica	15
Estearato de magnesio	10
Total	550

Las tabletas se recubrieron con película una dispersión que contenía los siguientes ingredientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (kg)</u>
--------------------	----------------------

Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	1,820
Talco	0,364
Pigmento de óxido de hierro amarillo	0,425
Dióxido de titanio	0,991
Agua I	12,237
Agua II	6,117

Se suspendió pigmento de óxido de hierro amarillo, talco y dióxido de titanio en agua II, y se los agregó a una solución de HPMC en agua I. Se agregó más agua para obtener un peso final de 23,994 kg. La dispersión se homogenizó en un molino coloidal, y luego se roció sobre las tabletas. Se aplicó el recubrimiento hasta que las tabletas recubiertas con película hubieron alcanzado un peso de 562 mg cada una.

Ejemplo 6: Fabricación de tabletas con una carga muy elevada de pinasunato

Se prepararon tabletas con los siguientes ingredientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (kg)</u>
Pinasunato homogenizado	39,179
Monohidrato de lactosa	1,263
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	1,123
Agua	12,380
Croscarmelosa sódica	1,628
Estearato de magnesio	0,807

Se obtuvieron 44 kg de con el siguiente proceso: se cargó lactosa y pinasunato en un granulador de lecho fluido. Se comenzó el proceso de granulación y se roció la solución

aglutinante, preparada disolviendo HPMC en agua, sobre el lecho fluido. Al final del proceso de granulación, se agregó croscarmelosa sódica y estearato de magnesio al granulador de lecho fluido, y se los mezcló con los gránulos.

Se obtuvieron 132 kg de tabletas con el siguiente proceso: el proceso de granulación se realizó tres veces, después de lo cual se recolectaron los gránulos en un receptáculo apropiado, que luego se aplicó a una prensa rotativa.

Los gránulos se comprimieron en tabletas con forma de gota (18 x 6, con una curvatura de 12 mm) de 627 mg, que contenían los siguientes ingredientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg)</u>
Pinasunato	558,3 (89,0%)
Monohidrato de lactosa	18,0
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	16,0
Croscarmelosa sódica	23,2
Estearato de magnesio	11,5
Total	627,0

Las tabletas se recubrieron con película con una dispersión que contenía los siguientes ingredientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (kg)</u>
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	1,620
Talco	0,324
Pigmento de óxido de hierro amarillo	0,378
Dióxido de titanio	0,882

Agua I	10,891
Agua II	5,444

Se suspendió pigmento de óxido de hierro amarillo, talco y dióxido de titanio en agua II, y se los agregó a una solución de HPMC en agua I. Se agregó más agua para obtener un peso final de 23,994 kg. La dispersión se homogenizó en un molino coloidal, y luego se roció sobre las tabletas. Se aplicó el recubrimiento hasta que las tabletas recubiertas con película hubieron alcanzado un peso de 640 mg cada una.

Las tabletas recubiertas con película y con una carga muy elevada de pinasunato presentaron una estabilidad física excelente, véanse los datos de fuerza de compresión versus dureza indicados en la Fig. 5.

Ejemplo 7: Tableta optimizada recubierta con película con una carga elevada de pinasunato

Se procesaron partículas de pinasunato que tenían un d_{50} de 64 μm y un d_{90} de 173 μm en gránulos como se describe en el Ejemplo 5. 47% de los gránulos tuvieron un grosor mayor que 250 μm . Durante el proceso de compresión no se observó adhesión de los gránulos a los recipientes, y las tabletas resultantes presentaron una estabilidad física excelente y nada de taponado. Las tabletas recubiertas con película liberaron 85,8% del pinasunato después de 30 minutos, usando el método con paletas USP 28 descripto previamente.

Ejemplo 8: Compresión de pinasunato puro

Se mezclaron 54 g de pinasunato homogenizado, no micronizado, con 1 g de estearato de magnesio. La mezcla se comprimió en tabletas con un peso de 550 mg cada una, usando una máquina compresora con un único recipiente. El proceso de compresión no fue exitoso. El material se adhirió a los recipientes con todas las fuerzas y las velocidades de compresión disponibles. No se obtuvieron tabletas.

Ejemplo 9: Fabricación de pélets con una carga muy elevada de pinasunato

Se mezclaron 1675 g de pinasunato homogenizado, no micronizado, con 52g de manitol y 96 g de celulosa microcristalina. A esta mezcla se agregaron 1130 ml de agua. La mezcla se colocó en un extrusor y se extruyó a través de una grilla de forma redonda de 1000 µm. Los productos extruidos se moldearon como pélets redondos en un esferonizador, y luego se secaron hasta el equilibrio en un secador de lecho fluido, con una temperatura de aire de entrada de 60°C. Luego se acondicionaron los pélets a las condiciones ambientales mediante un almacenamiento abierto por 12 horas. Los pélets liberaron 89,9% del pinasunato después de 30 minutos, usando el método con paletas USP 28 descripto previamente.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica sólida que comprende al menos 50% en peso, respecto de la formulación total, de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] no micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, 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] no 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 (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] no micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, tiene un valor de d_{90} de al menos 60 μm , cuando se lo determina como se describe en la presente documentación.

4. La formulación de acuerdo con la reivindicación

3, en la que dicho valor de d_{90} es al menos 70 μm , tal como al menos 80 μm , por ejemplo, al menos 90 μm , preferiblemente al menos 100 μm , tal como al menos 110 μm , por ejemplo, al menos 120 μm , más preferiblemente, al menos 130 μm , tal como al menos 140 μm .

5. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] no micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, tiene un valor de d_{90} en el rango de entre 50 y 300 μm , cuando se lo determina como se describe en la presente documentación.

6. La formulación de acuerdo con la reivindicación 5, en la que dicho valor de d_{90} está en el rango de entre 60 y 250 μm , tal como en el rango de entre 70 y 200 μm , por ejemplo, en el rango de entre 80 y 200 μm , preferiblemente en el rango de entre 90 y 200 μm , tal como en el rango de entre 100 y 200 μm , por ejemplo, en el rango de entre 110 y 190 μm , más preferiblemente, en el rango de entre 120 y 180 μm , tal como en el rango de entre 130 y 170 μm , por ejemplo, en el rango de entre 140 y 160 μm .

7. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] no micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico,

tiene un valor de d_{50} de al menos 15 μm , cuando se lo determina como se describe en la presente documentación.

8. La formulación de acuerdo con la reivindicación 7, en la que dicho valor de d_{50} es de al menos 20 μm , tal como al menos 25 μm , por ejemplo, al menos 30 μm , preferiblemente al menos 35 μm .

9. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] no micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, tiene un valor de d_{50} en el rango de entre 15 y 100 μm , cuando se lo determina como se describe en la presente documentación.

10. La formulación de acuerdo con la reivindicación 9, en la que dicho valor de d_{50} está en el rango de entre 20 y 90 μm , tal como en el rango de entre 25 y 80 μm , por ejemplo, en el rango de entre 30 y 70 μm .

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] no micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico.

12. La formulación de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende al menos 60% en peso, tal como al menos 65% en peso, por ejemplo, al menos 70% en peso, preferible-

mente al menos 75% en peso, tal como al menos 80% en peso, por ejemplo, al menos 85% en peso, al menos 90% en peso o al menos 95% en peso, respecto de la formulación total, de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] no micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico.

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

14. La formulación de acuerdo con la reivindicación 13, en la que dicho al menos un excipiente aceptable para el uso farmacéutico se selecciona del grupo que consiste en rellenos, aglutinantes, agentes tensioactivos, desintegrantes, deslizantes y lubricantes.

15. 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.

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

17. La formulación de acuerdo con la reivindicación 16, en la que dicha sal de adición ácida se forma a partir de un ácido inorgánico o un ácido orgánico.

18. La formulación de acuerdo con la reivindicación 17, 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.

19. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha formulación es un gránulo.

20. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha formulación es una tableta.

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

22. Una forma de dosificación sólida de acuerdo con la reivindicación 21, que está en una forma de dosificación individual.

23. Una forma de dosificación sólida de acuerdo con la reivindicación 21, que está en una forma de dosificación con unidades múltiples.

24. Una forma de dosificación sólida de acuerdo con la reivindicación 23, en la que las formas de dosificación son pélets.

25. La forma de dosificación sólida individual de acuerdo con la reivindicación 21, en la que dicha forma de dosificación sólida individual está adaptada para una administración oral.

26. La forma de dosificación sólida individual de acuerdo con la reivindicación 22, en la que dicha forma de dosificación sólida individual toma la forma de una tableta, una cápsula o un saché.

27. La tableta de acuerdo con la reivindicación 26, en la que dicha forma de dosificación sólida individual toma la forma de una tableta.

28. La tableta de acuerdo con la reivindicación 27, en la que dicha tableta está recubierta.

29. La tableta de acuerdo con la reivindicación 28, en la que dicha tableta está recubierta con película.

30. La tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26-29, en la que dicha tableta tiene un peso en el rango de entre 500 y 700 mg.

31. La tableta de acuerdo con la reivindicación 30, en la que dicha tableta tiene un peso en el rango de entre 525 y 675 mg, tal como en el rango de entre 525 y 650 mg, por ejemplo, en el rango de entre 525 y 575 mg, o en el rango de entre 610 y 650 mg.

32. La tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26-31, en la que dicha tableta comprende entre 300 y 600 mg de hidrógeno succinato de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il] amonio.

33. La tableta de acuerdo con la reivindicación 32, en la que dicha tableta comprende entre 300 y 350 mg de

hidrógeno succinato de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il] amonio.

34. La tableta de acuerdo con la reivindicación 33, en la que dicha tableta comprende entre 310 y 350 mg, tal como entre 320 y 350 mg, por ejemplo, entre 330 y 340 mg, preferiblemente aproximadamente 335 mg de hidrógeno succinato de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il] amonio.

35. La tableta de acuerdo con la reivindicación 34, en la que dicha tableta comprende 335 mg de hidrógeno succinato de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il] amonio, 176 mg de monohidrato de lactosa, 14 mg de hidroxipropilmetilcelulosa, 15 mg de croscarmelosa sódica y 10 mg de estearato de magnesio.

36. La tableta de acuerdo con la reivindicación 32, en la que dicha tableta comprende entre 500 y 600 mg, tal como entre 510 y 600 mg, por ejemplo, entre 520 y 600 mg, preferiblemente entre 530 y 590 mg, tal como entre 540 y 580 mg, por ejemplo, entre 550 y 570, más preferiblemente, entre 555 y 565 mg, tal como aproximadamente 558,3 mg de hidrógeno succinato de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il] amonio.

37. La tableta de acuerdo con la reivindicación 36, en la que dicha tableta comprende 558,3 mg de hidrógeno succinato de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il]

amonio, 18 mg de monohidrato de lactosa, 16 mg de hidroxipropilmetilcelulosa, 23,2 mg de croscarmelosa sódica y 11,5 mg de estearato de magnesio.

38. Un proceso para preparar gránulos que comprenden al menos 50% en peso, sobre la base del peso total del gránulo, de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] no 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) someter una mezcla en polvo de excipientes, tales como rellenos y diluyentes, y al menos 50% en peso de los componentes del (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] no micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, a un granulador
- iii) someter dicho medio líquido a un proceso de granulación; y
- iv) opcionalmente extruir y dar forma a los gránulos
- v) opcionalmente secar los gránulos
- vi) opcionalmente agregar otros excipientes, tales como desintegrantes y lubricantes, a los gránulos
- vii) opcionalmente recolectar los gránulos.

39. El proceso de acuerdo con la reivindicación 38, en el que dicha mezcla en polvo comprende al menos 55% en peso de los componentes del medio, excluyendo el líquido, de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] no micro-

nizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico.

40. El proceso de acuerdo con la reivindicación 39, en el que dicha mezcla en polvo comprende al menos 60% en peso, tal como al menos 65% en peso, por ejemplo, al menos 70% en peso, preferiblemente al menos 75% en peso, tal como al menos 80% en peso, por ejemplo, al menos 85% en peso, al menos 90% en peso o al menos 95% en peso de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] no micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico.

41. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 38-40, en el que dicho (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] no micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, es como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 3-10.

42. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 38-41, en el que dicho medio líquido comprende un aglutinante.

43. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 38-42, en el que dicho medio líquido no contiene un desintegrante.

44. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 38-43, en el que dicho medio líquido no contiene un lubricante.

45. El proceso de acuerdo con cualquiera de las rei-

vindicaciones 38-44, en el que se agrega un desintegrante durante, preferiblemente al final del proceso de granulación.

46. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 38-45, en el que se agrega un lubricante durante, preferiblemente al final del proceso de granulación.

47. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 38-46, en el que dicho líquido es agua.

48. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 38-47, en el que dicho proceso de granulación se realiza por medio de una granulación con agitación intensa, secado en lecho fluido, granulación en lecho fluido, compactación con rodillo o extrusión.

49. El proceso de acuerdo con la reivindicación 48, en el que dicho proceso de granulación se realiza por granulación en lecho fluido.

50. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 38-49, en el que al menos 25% de los gránulos tienen un grosor mayor que 250 μm , determinado con el método de análisis con tamiz de acuerdo con la Farmacopea Europea 2.9.12, usando un tamiz con un ancho de malla promedio de 250 μm .

51. El proceso de acuerdo con la reivindicación 50, en el que al menos 30% de los gránulos, tal como al menos 35% de los gránulos, por ejemplo, al menos 40% de los gránulos,

los tienen un grosor mayor que 250 μm .

52. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 38-51, en el que 25-70% de los gránulos tienen un grosor mayor que 250 μm , determinado con el método de análisis con tamiz de acuerdo con la Farmacopea Europea 2.9.12, usando un tamiz con un ancho de malla promedio de 250 μm .

53. El proceso de acuerdo con la reivindicación 52, en el que 30-70% de los gránulos, tal como 35-70% de los gránulos, p.ej., 40-70% de los gránulos, preferiblemente 40-65% de los gránulos, tal como 40-60% de los gránulos tienen un grosor mayor que 250 μm .

54. Gránulos obtenibles con el proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 38-53.

55. Un proceso para preparar una forma de dosificación sólida individual de acuerdo con la reivindicación 22, que comprende los pasos de

- i) preparar gránulos que comprenden al menos 50% en peso, sobre la base del peso total del gránulo, de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] no micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 38-53;
- ii) formular dichos gránulos en formas de dosificación sólidas individuales.

56. El proceso de acuerdo con la reivindicación 55, en el que dicha forma de dosificación sólida individual es como se define en cualquiera de las reivindicaciones 25-37.

57. Una forma de dosificación sólida individual obtenible con el proceso de acuerdo con la reivindicación 55 ó 56.

58. Una composición de partículas de hidrógeno succinato de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il]amonio no micronizadas que tienen un valor de d_{90} en el rango de entre 50 y 300 μm , y un valor de d_{50} en el rango de entre 15 y 100 μm , cuando se lo determina como se describe en la presente documentación.

59. La composición de acuerdo con la reivindicación 58, en el que el valor de d_{90} está en el rango de entre 100 y 200 μm , y el valor de d_{50} está en el rango de entre 30 y 70 μm , cuando se lo determina como se describe en la presente documentación.

60. La composición de acuerdo con la reivindicación 59, en el que el valor de d_{50} , el valor de d_{90} , el valor de d_{95} y el valor de d_{99} son como se define en el Ejemplo 1, el Ejemplo 2 o el Ejemplo 3 en la presente documentación.

61. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-37 ó 57, o una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindica-

ciones 58-60, para usar como un medicamento.

62. El uso de una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, el uso de una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-37 ó 57, o el uso de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 58-60, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

63. 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 1-20, una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-37 ó 57, o una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 58-60, 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] NO MICRONIZADO, Y SUS SALES

RESUMEN

Formulaciones farmacéuticas sólidas de liberación inmediata y con una carga elevada de droga que comprenden (4-clorofenil) [4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] no micronizado, y sales del mismo aceptables para uso farmacéutico.

FIGURA 1

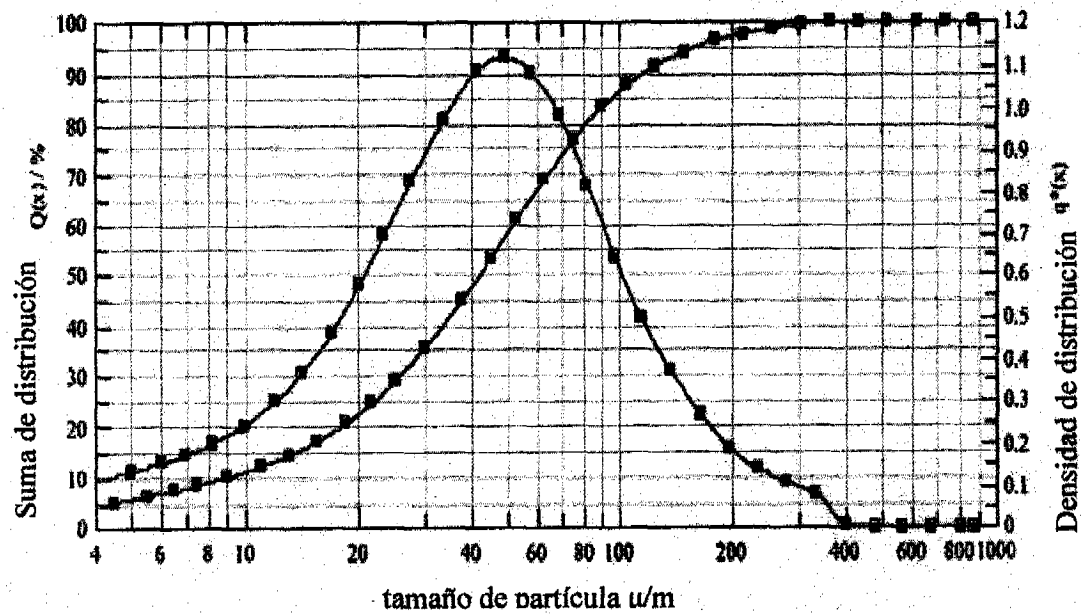


FIGURA 2

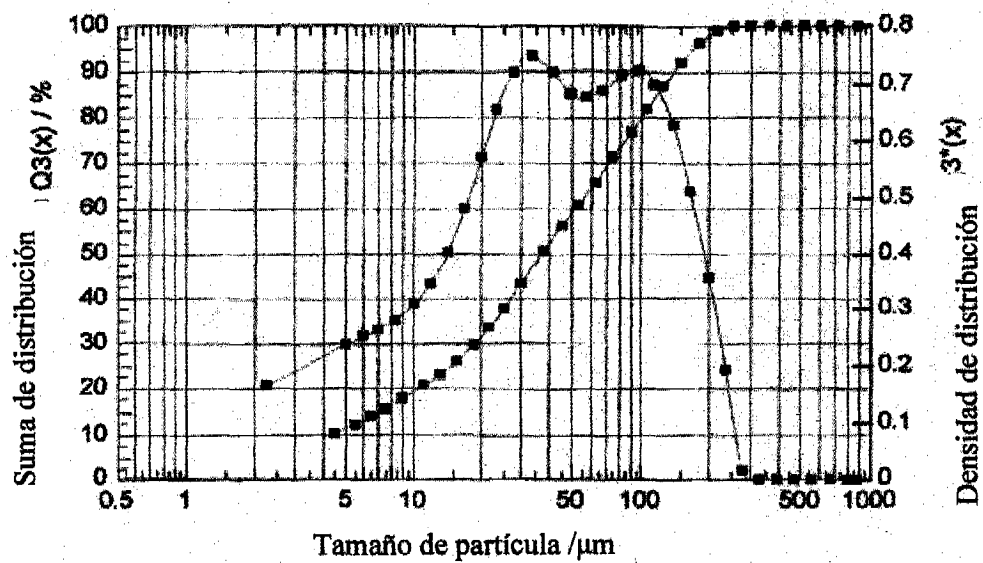


FIGURA 3

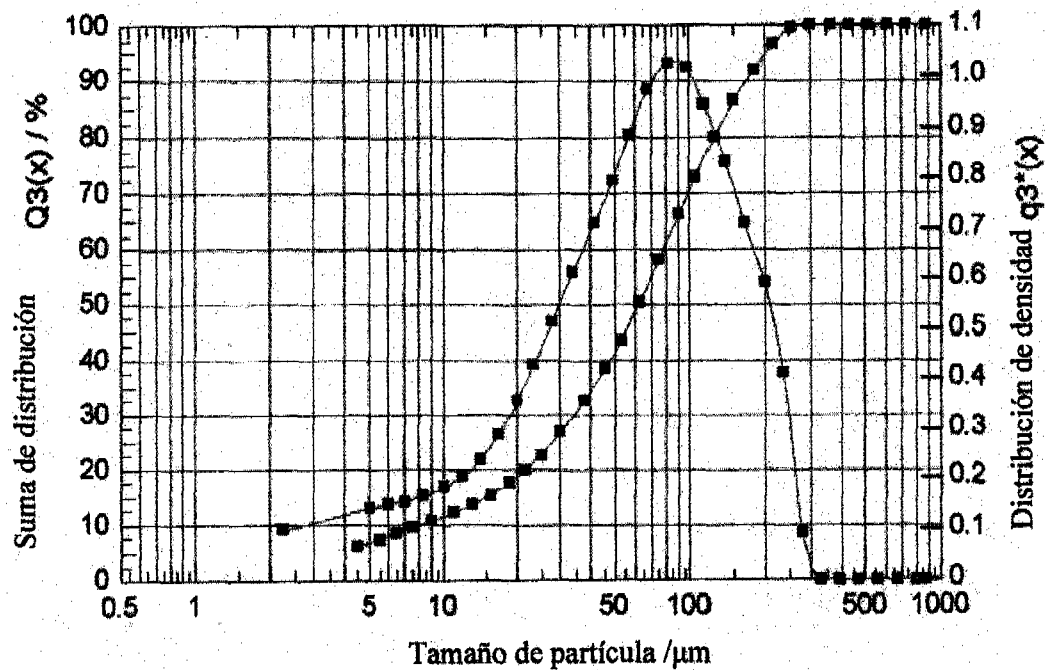


FIGURA 4

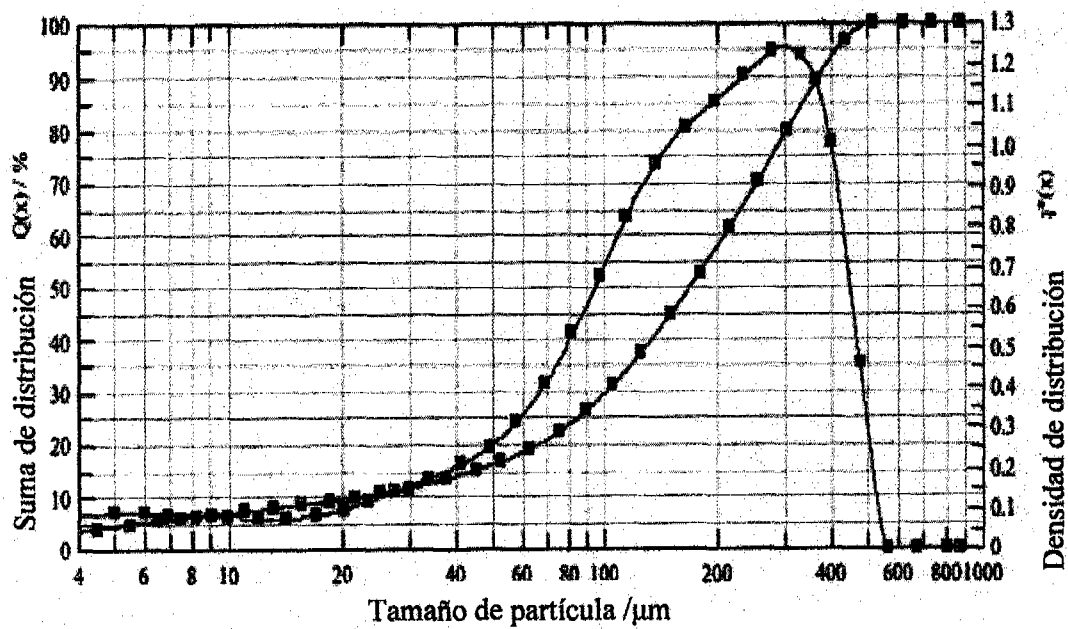
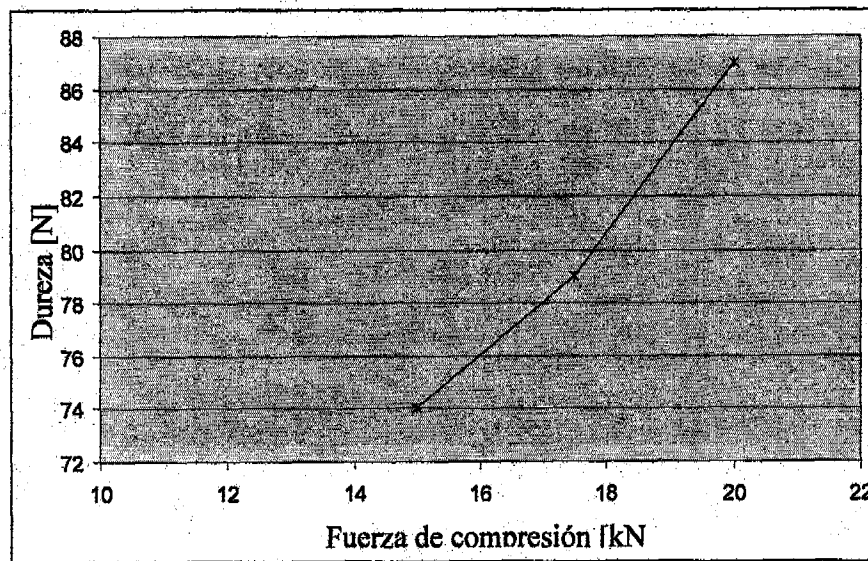


FIGURA 5

120



TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

121

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:

53311AWO

Solicitud Internacional N°:

PCT/EP 2006/005600

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

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
AlemaniaPaís de
Nacionalidad
DEPaís de
Residencia
DE

Teléfono N°:

Facsimil 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
ALEMANIAPaís de
Nacionalidad
DEPaís de
Residencia
DE

Teléfono N°:

Facsimil 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.Blanc@wipo.int
Teléfono N°: +41 22 338 96 66

Facsimil N°: +41 22 338 82 70

Formulario PCT/IB/306 (octubre 2005)

I/DEG3BTU50

122

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 Patente Müllerstrasse 178 13353 Berlin ALLEMAGNE 09. Okt. 2007 Frist:
Applicant's or agent's file reference 53311AWO	
International application No. PCT/EP2006/005600	IMPORTANT NOTIFICATION 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 Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Blanc Veronique e-mail Veronique.Blanc@wipo.int Telephone No. +41 22 338 96 66
---	--

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

123

PCT
Informe de Búsqueda Internacional

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

Referencia del solicitante o del agente 53311AWO	PROCEDER Ver notificación formulario PCT/ISA/220, así como, en tanto corresponda, el punto 5.abajo	
Referencia Internacional PCT/EP 2006/005600	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 2006/005600

124

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	1-63
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	1-63
☐ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C ☒ Ver familia de patentes en el anexo		
"A" Categorías particulares indicadas en publicaciones publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante "B" documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación Internacional "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) "O" publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones "P" publicación realizada antes de la fecha de presentación Internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada	"T" 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 "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 "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 "&" publicación que es miembro de la misma familia	
Fecha de finalización de la búsqueda internacional		Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional
2 de octubre de 2006		10.11.2006
Nombre y Código Postal de ISA European Patent Office - P.B. 5818 Patentaan 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 2006/005600

125

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 la reivindicación 63 se refiere 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.

126
~~120~~

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
 Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional
PCT/EP 2006/005600

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 53311AWO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP2006/005600	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	1-63
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	1-63

☐ 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

10/11/2006

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 claim 63 is 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

131

Del ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

PCT

A
ver formulario PCT/ISA/220

INFORME ESCRITO
DEL ORGANISMO DE
BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(regla PCT N° 43b/s.1)

Fecha de envío (día/mes/año)

ver formulario PCT/ISA/210 (hoja 2)

Referencia del Solicitante o Agente

PROCEDER

Ver abajo, punto 2

ver formulario PCT/ISA/220

Referencia Internacional

Fecha de Presentación Internacional
(día/mes/año)

Fecha de Prioridad
(día/mes/año)

PCT/EP 2006/005600

06.06.2006

07.06.2005

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 N° I Fundamento del informe
- ☐ Campo N° II Prioridad
- ☒ Campo N° III No realización de dictamen alguno sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial
- ☐ Campo N° IV Falta de unidad de la invención
- ☒ Campo N° V Declaración 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.
- ☐ Campo N° VI Documentos específicos expuestos
- ☐ Campo N° VII Falencias específicas de la solicitud internacional
- ☐ Campo N° 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 56.1b/s(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 2398; Tx. 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Fecha de confección de
este informe:
ver formulario
PCT/ISA/210

Funcionario autorizado

Borst, Markus

Teléfono N° +49 89 1399 - 8648

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

**INFORME ESCRITO DEL
ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Referencia Internacional
PCT/EP 2006/005600

132

Campo N° | 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 2006/005600

133

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° 63

porque

☒ las mencionadas solicitud internacional completa o reivindicaciones N° 63 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 prescripto:

☐ 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 prescripto 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 2006/005600

134

Campo N° V **Resolución 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**

1. Resolución

Novedad	Sí	Reivindicaciones:	1-63
	No	Reivindicaciones:	
Actividad inventiva	Sí	Reivindicaciones:	35, 37-57
	No	Reivindicaciones:	1-34, 36, 58-63
Aplicabilidad industrial	Sí	Reivindicaciones:	1-62
	No	Reivindicaciones:	

2. Menciones y declaraciones:

ver hoja adjunta

135
~~130~~

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)):

La reivindicación 63 se orienta 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 "**no 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, primer 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 50 μm determinado a partir de la curva de distribución en volumen, presuponiendo que sean partículas esféricas y se utilicen 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 **4 y 8** 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 (cotejar también *Guidelines*, C-III, 4,3(iii)).

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, N° 1, 2002, páginas 43-55, XP008018115, ISSN: 0377-8282

136
~~137~~

Se adhiere a la numeración en el resto del procedimiento.

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 los valores d_{90} y d_{50} son inferiores a 15 μm .

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 y 58 no involucra una actividad inventiva.

Como se aprecia en los datos experimentales de la presentación (ejemplo comparativo 1-3 vs. 4), seleccionando un tamaño partícula d_{90} en el rango 119 a 169 μm e inferior a 374 μm se resuelve el problema de la liberación rápida/inmediata. Más aún, los datos (ejemplo 5-7. 9 vs. 8) muestran que los gránulos producidos por granulación vía húmeda pueden ser comprimidos satisfactoriamente en formas dosificables exhibiendo las propiedades de liberación deseadas, en tanto que una formulación consistente en 100 % de agente activo no micronizado no puede ser convertida en una forma dosificable debido a problemas de adhesividad. La adhesión a los equipos productivos es uno de los problemas básicos en la solicitud presentada (página 3, renglón 27 - página 4, renglón 5) que se intenta resolver con la invención acorde con las reivindicaciones. Las reivindicaciones independientes 1 y 58 están orientadas a composiciones que pueden contener hasta 100 % de ingrediente activo y, por lo tanto, abarcan la realización insatisfactoria acorde con el ejemplo 8 de la presentación. En tanto dichas reivindicaciones no restrinjan la proporción de agente activo a menos de 100 %, por ejemplo, definiendo un *rango de 50 a 95 % en la cantidad de droga* (cotejar página 7, renglones 19-23) o requiriendo la *presencia de un excipiente* (cotejar página 8, renglones 12-17), (una parte de) el problema planteado no está resuelto para todo el ámbito de las reivindicaciones. Al no estar resuelto el problema, 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, renglón 27 – página 4, renglón 28) 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 "no micronizado" junto con un excipiente.

**INFORME ESCRITO DEL
ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
(HOJA ADJUNTA)**

Solicitud Internacional N°
PCT/EP 2006/005600

137
~~132~~

Ninguno de los documentos disponibles en el estado de la técnica apunta al problema mencionado ni a la solución definida con la solicitud.

PCT

138
85

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/EP2006/005600

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 66.1b/s(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/EP2006/005600

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:

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

140

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. 63

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 63 (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 13ter.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/EP2006/005600

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-63
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	35,37-57
	No: Claims	1-34, 36, 58-63
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-62
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

ST
A2

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)**

Claim 63 is 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 this claim (Article 34(4)(a)(i) PCT).

2. Clarity (Article 6 PCT)

- 2.1. The claims are not clear. The term "**non-micronized**" as used in the present claims is given a particular meaning different from that generally accepted in the art (cf. page 6, 1st 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 least 50 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 4 and 8** does not fall within the scope of the claims. This inconsistency between the claims and 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 embodiment/s concerned from the description and drawings (cf. also the Guidelines, C-III, 4.3(iii)).

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 the d_{90} and d_{50} values are below 15 μm .

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 and 58** does not involve an inventive step.

As shown with the experimental data on file (example 1-3 vs. 4), by selecting a particle size d_{90} in the range of 119 to 169 μm and below 374 μm the problem of fast/immediate release is solved. Moreover, the data (example 5-7, 9 vs. 8) show that granules produced via wet granulation can be successfully compressed into dosage forms showing the desired release properties, whereas a formulation consisting of 100% non-micronized active agent cannot be converted into a dosage form due to problems of stickiness. Adhesion to production equipment is one of the basic problems the application on file (page 3, line 27 - page 4, line 5) intends to solve with the invention according to the claims. Independent claims 1 and 58 are directed to compositions that may contain up to 100% of active ingredient and, thus, encompass the not successful embodiment according to example 8 on file. As long as said claims do not restrict the proportion of active agent to below 100%, e.g. by defining a *range of 50 to 95% for the amount of drug* (cf. page 7, line 19-23) or by requiring the *presence of an excipient* (cf. page 8, line 12-17), (part of) the problem posed is not solved for the whole scope of the claims. The problem not being solved, inventive

149
130

step cannot be acknowledged.

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

The application on file (page 3, line 27 - page 4, line 28) 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 "non-micronized" vatalanib together with an excipient.

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

140
145



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

Fecha

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136791-00000-0000

Fecha: 2007-12-27 17:16:29 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 139

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

141
146

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 136791
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/005600
	Fecha inicio fase nacional	07/01/2008
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	2315

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 Unica No.10 de 2001.

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 15 FEB. 2008
adpall