

Organización CSA Ltda



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

08-25163

54. TITULO "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ESTABLE QUE
COMPRENDE UNA PIRAMIDINA-SULFAMIDA"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 9/00

71. SOLICITANTE ACTELION PHARMACEUTICALS LTD

DOMICILIO Allschwil, Suiza

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTA, D.C. 10 MAR 2008

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-025163- -00000-0000

Fecha: 2008-03-10 16:18:03 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII- Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 74

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

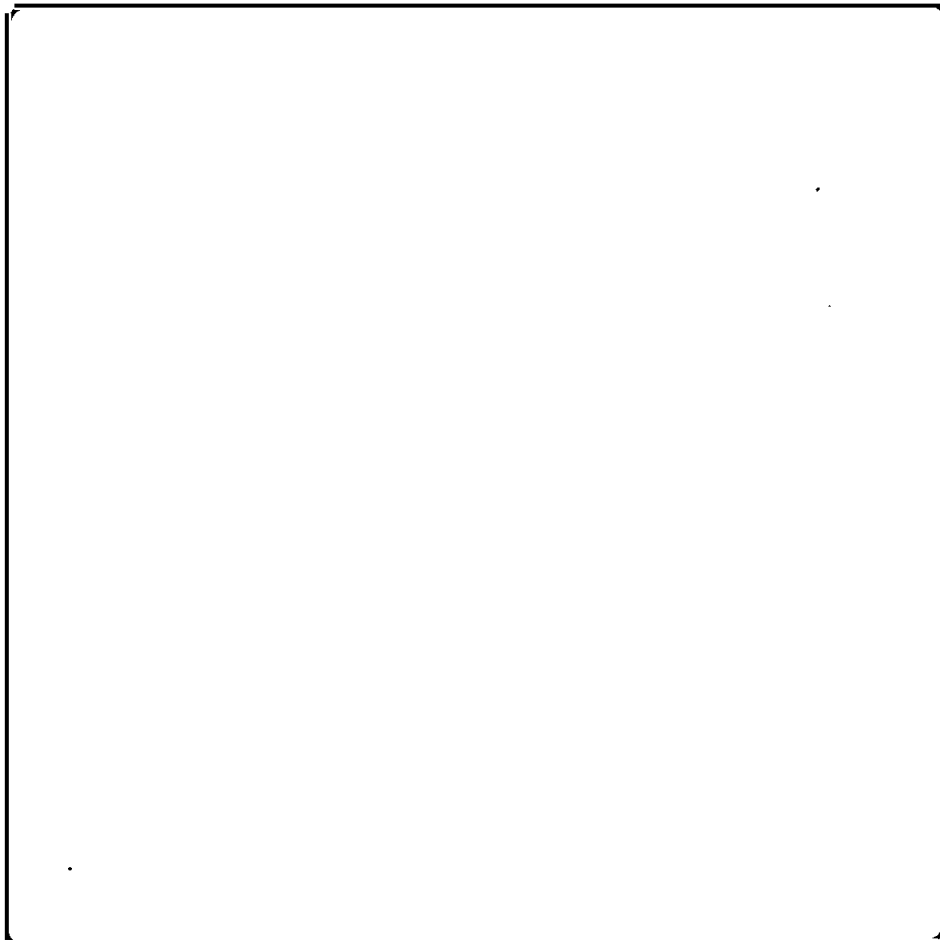
1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ACTELION PHARMACEUTICALS LTD Dirección: Gewerbestrasse 16, CH-4123 Allschwil, Suiza. Nacionalidad o Domicilio: Allschwil, Suiza Lugar de Constitución: Suiza. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>	
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: ADESUYI, Charles, Tokunbo; HOLMAN, Lovelace; LAMBERT, Olivier y LITHGOW, Bruce, Hamilton. Dirección: 32 Tydeman Street Gorse Hill, Swindon Wiltshire SN2 8AU; Im Lee 20, CH-4144 Arlesheim; 13, Rue Des Vergers, F-68720 Spechbach-le-haut y Beaufort Place 4/b, Larkhall Bath And South East Somerset BA1 6RP. Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra, Suiza y Francia		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/IB2006/053210</u> Fecha: <u>11/09/06</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2007/031933 A3</u> Fecha: <u>22/03/07</u>			
6 Título (54) COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ESTABLE QUE COMPRENDE UNA PIRIMIDINA-SULFAMIDA			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 9/00</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>EP</u>	(32) Fecha <u>12/09/05</u>	(31) Número de Solicitud <u>PCT/EP2005/009775</u>
9 Comprobante de Pago No. <u>08-14,795</u> Fecha: <u>20 de Febrero de 2008</u>			

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.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ 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 y dibujos)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ 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.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Opinión Escrita de la Autoridad de búsqueda internacional con su traducción.

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 14,795
FECHA : FEBRERO 20 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	128395	20/02/2008	13,769,000.00

***** CONCEPTO *****

NT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

SDN: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

4

TRADUCCION OFICIAL No.2004-11-10-538 de un documento escrito en Inglés/ Español, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

PODER

Colombia --

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ por **Actelion Pharmaceuticals Ltd.**

Documento escrito simultáneamente en inglés y en español

Dado y firmado el 15 de septiembre del 2004

Actelion Pharmaceuticals Ltd

(firma ilegible)

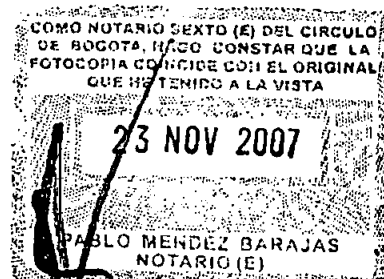
Legalización

Yo, el suscrito notario público del Cantón de Basilea (Suiza), legalizo aquí la autenticidad de las anteriores firmas de Actelion Pharmaceuticals Ltd, una sociedad limitada, con su sede de negocios registrada en CH-4123 Allschwill, firmado por Dr. Marian BOROVSKY (fecha de nacimiento el 25 de septiembre de 1969), ciudadano suizo (natural de Pratteln); residente el Liestal y por el Dr. Frank Schager (con fecha de nacimiento el 25 de julio de 1968), ciudadano alemán, con residencia en Lörrach (Alemania) con derecho para firma colectivamente por dos personas de la compañía, a quienes conozco personalmente.

Laufen, el 22 de octubre del 2004

(firma ilegible)

MHA
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA



5

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Suiza
2. Este documento público
ha sido firmado por Bernhard Simonetti
3. actuando en calidad de NOTARIO
4. lleva el sello/estampilla de Bernhard Simonetti, NOTARIO PUBLICO,

CERTIFICADO

5. en Liestal
6. Octubre 26, 2004
7. Cancillería de Estado del Cantón de Basel - Landshaft
8. No. 2826
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)

Diana Boner

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa
de su original en inglés de la cual se deja copia para futuras referencias.

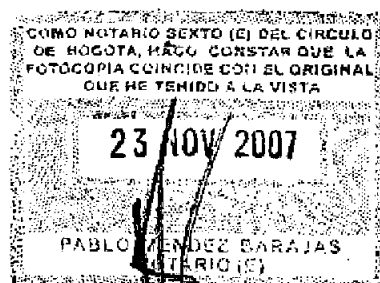
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

60848
Martha Arciniegas
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2004 NOV 12 A 11:17
Jefe
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Martha Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1323/88 MINJUSTICIA



Los abajo firmados,
Una sociedad organizada y existente bajo
las leyes de Suiza.



Creative Science for Advanced Medicine

con domicilio en
Actelion Pharmaceuticals Ltd.
Gewerbstrasse 16
CH-4123 Allschwil
Switzerland

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Colombia -

The undersigned, A Corporation organized and existing under the laws of Switzerland.
Actelion Pharmaceuticals Ltd.

domiciled at

Gewerbstrasse 16
CH-4123 Allschwil
Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this Allschwil, September 15, 2004

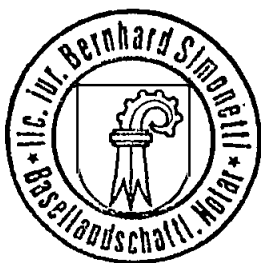
Actelion Pharmaceuticals Ltd.

[Handwritten signature]

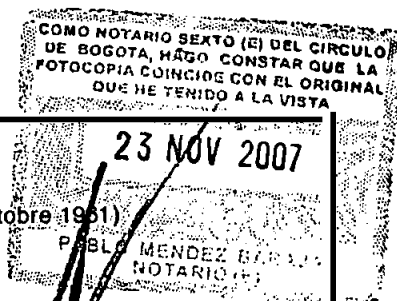
Notarial Legalization

I, the undersigned notary public of the Canton of Basel-Country (Switzerland), herewith certify the authenticity of the overleaf signatures of Actelion Pharmaceuticals Ltd, a company limited by shares with registered business seat in CH-4123 Allschwil, which signature is done by Dr. Marian BOROVSKY, born on the 25th September 1969, Swiss citizen (origin of Pratteln), with residence in Liestal, and by Dr. Frank Schager, born on the 25th July 1968, German citizen, with residence in Lörrach (Germany), with the right to sign collectively by two for the company, and both persons personally known to me.

Laufen, the 22th (twenty-second) October 2004 (two thousand and four)



B. Simonetti, Notary Public



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Switzerland
This public document

2. has been signed by Bernhard Simonetti

3. acting in the capacity of Notar

4. bears the seal / stamp of Dr. iur. Bernhard Simonetti
Basel-Landschaftl. Notar

Certified

5. at Liestal

6. the 26. Okt. 2004

7. by CHANCERY OF STATE OF CANTON BASEL-LANDSCHAFT

8. No 2826

9. Seal / stamp : _____

10. Signature : 



Diana Boner
Sachbearbeiterin

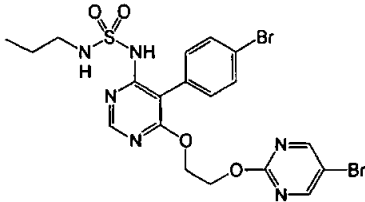
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 9/00	
(22) Fecha de solicitud: 10-03-08		(71) Solicitante(s) ACTELION PHARMACEUTICALS LTD	
(30) Prioridad (31) No. Prioridad 32) Fecha (33) País		(72) Inventor(es) ADESUYI, Charles, Tokunbo; HOLMAN, Lovelace; LAMBERT, Olivier y LITHGOW, Bruce, Hamilton.	
PCT/EP2005/009775 12-09-05 EP		(74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 12-04-08		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 22-03-07	
Fecha de presentación de la solicitud: 11-09-06		N° publicación: WO2007/031933 A3	
No. de solicitud PCT/IB2006/053210			
(54) Titulo: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ESTABLE QUE COMPRENDE UNA PIRIMIDINA-SULFAMIDA			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Una composición farmacéutica, CARACTERIZADA porque comprende:

a) un compuesto de la fórmula I como está dibujada a continuación, o una sal, solvato, hidrato o forma morfológica farmacéuticamente aceptable de éste,



- b) un relleno,
- c) un desintegrante,
- d) un agente tensoactivo, y
- e) un lubricante.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ___ **PCT** **X** **MODELO DE UTILIDAD** ___ **DISEÑO INDUSTRIAL** ___

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 10-03-08

(51) Clasificación Internacional : A61K 9/00

(71) Solicitante(s) ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.

(72) Inventor(es) ADESUYI, Charles, Tokunbo; HOLMAN, Lovelace; LAMBERT, Olivier y LITHGOW, Bruce, Hamilton.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*
PCT/EP2005/009775

(32) *Fecha*
12-09-05

(33) *País*
EP

(85) Fecha inicio fase nacional: 12-04-08

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **22-03-07**

Fecha de presentación de la solicitud: **11-09-06**

N° publicación: **WO2007/031933 A3**

No. de solicitud **PCT/IB2006/053210**

(54) Título: **COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ESTABLE QUE COMPRENDE UNA PIRIMIDINA-SULFAMIDA**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 10-03-08

(51) Clasificación Internacional : A61K 9/00

(71) Solicitante(s) ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.

(72) Inventor(es) ADESUYI, Charles, Tokunbo; HOLMAN, Lovelace; LAMBERT, Olivier y LITHGOW, Bruce, Hamilton.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	PCT/EP2005/009775	12-09-05	EP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 12-04-08

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 11-09-2006
No. de solicitud PCT/IB2006/053210

(87) Publicación internacional:

Fecha: 22-03-2007

No. Publicación: WO2007/031933 A3

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

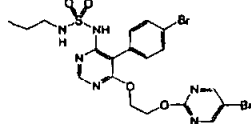
(54) Título: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ESTABLE QUE COMPRENDE UNA PIRIMIDINA-SULFAMIDA

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Una composición farmacéutica, CARACTERIZADA porque comprende:

a) un compuesto de la fórmula I como está dibujada a continuación, o una sal, solvato, hidrato o forma morfológica farmacéuticamente aceptable de éste,



- b) un relleno,
- c) un desintegrante,
- d) un agente tensioactivo, y
- e) un lubricante.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/IB2006/053210

A. CLASIFICACION DE MATERIA

INV. A61K9/00 A61K9/16 A61K9/20 A61K9/48 A61K31/506
A61P11/00

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)
A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato CHEM, ABS, Dato WPI, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 02/053557 A (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD [CH]; BOLLI MARTIN [CH]; BOSS CHRISTOPH []) 11 de julio de 2002 (2002-07-11) citado en la solicitud Tabla 19, ejemplo 104 página 11, líneas 11, 17-30	1-16
A	"RÖMPP Online" 2007, GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART (DE), XP002444701 recuperado de internet: URL: http://www.roempp.com [recuperado en 2007-07-30] entrada "Tabletten", entrada fecha Marzo 2002	1-16

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

° Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

30 de julio de 2007

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

09/08/2007

Nombre y dirección de correo de ISA/

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

Funcionario autorizado

VILLA RIVA, A

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
información sobre miembros familias de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/IB2006/053210

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 02053557	A	11-07-2002	AT	323079 T	15-04-2006
			BR	0116237 A	30-09-2003
			CA	2431675 A1	11-07-2002
			CN	1524079 A	25-08-2004
			DE	60118782 T2	25-01-2007
			DK	1345920 T3	14-08-2006
			ES	2260318 T3	01-11-2006
			JP	2004517855 T	17-06-2004
			MX	PA03004780 A	21-05-2004
			NO	20032699 A	13-06-2003
			NZ	525614 A	24-03-2005
			PT	1345920 T	31-08-2006
			US	2004077670 A1	22-04-2004
			ZA	200303695 A	13-08-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2006/053210

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/00 A61K9/16 A61K9/20 A61K9/48 A61K31/506
A61P11/00

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, CHEM ABS Data, WPI Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/053557 A (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD [CH]; BOLLI MARTIN [CH]; BOSS CHRISTOPH []) 11 July 2002 (2002-07-11) cited in the application Table 19, example 104 page 11, lines 11,17-30	1-16
A	"RÖMPP Online" 2007, GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART (DE), XP002444701 Retrieved from the Internet: URL: http://www.roempp.com [retrieved on 2007-07-30] Entry "Tabletten", entry date March 2002	1-16

☐ 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
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

30 July 2007

Date of mailing of the International search report

09/08/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

VILLA RIVA, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2006/053210

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02053557	A	11-07-2002	
		AT 323079 T	15-04-2006
		BR 0116237 A	30-09-2003
		CA 2431675 A1	11-07-2002
		CN 1524079 A	25-08-2004
		DE 60118782 T2	25-01-2007
		DK 1345920 T3	14-08-2006
		ES 2260318 T3	01-11-2006
		JP 2004517855 T	17-06-2004
		MX PA03004780 A	21-05-2004
		NO 20032699 A	13-06-2003
		NZ 525614 A	24-03-2005
		PT 1345920 T	31-08-2006
		US 2004077670 A1	22-04-2004
		ZA 200303695 A	13-08-2004

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

22 de Marzo de 2007 (22.03.2007)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2007/031933 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:

A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)

(74) Agente: RUHLMANN, Eric; c/o Actelion Pharmaceuticals Ltd. Legal Department, Gewerbstrasse 16, CH-4123 Allschwil (CH).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/IB2006/053210

(22) Fecha de Registro Internacional:

11 de Septiembre de 2006 (11.09.2006)

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda clase de protección nacional requerida): 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

PCT/EP2005/009775

12 de Septiembre de 2005 (12.09.2005) EP

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda clase de protección regional requerida): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante (Para todos los estados designados excepto Estados Unidos): ACTELION PHARMACEUTICALS LTD [CH/CH]; Gewerbstrasse 16, CH-4123 Allschwil (CH).

Publicado:

- Con reporte de búsqueda internacional

-- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones.

(72) Inventor; e

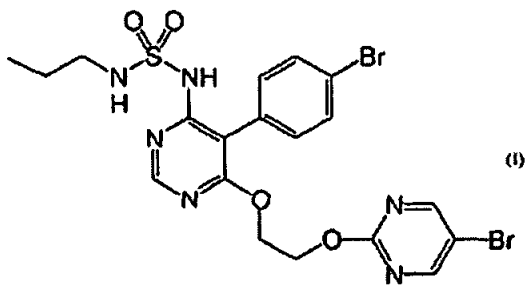
(75) Inventor/solicitante:(para US solamente): ADESUYI, Charles, Tokunbo [GB/GB]; 32 Tydeman Street Gorse Hill, Swindon Wiltshire SN2 8AU (GB). HOLMAN, Lovelace [CH/CH]; Im Lee 20, CH-4144 Arlesheim (CH). LAMBERT, Olivier [FR/FR]; 13, Rue Des Vergers, F-68720 Spechbach-lehaut (FR). LITHGOW, Bruce, Hamilton [GB/GB]; Beaufort Place 4/b, Larkhall Bath And South East Somerset BA1 6RP (GB).

(88) Fecha de publicación del Reporte de Búsqueda Internacional

18 de Octubre de 2007

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guias sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ESTABLE QUE COMPRENDE UNA PIRIMIDINA-SULFAMIDA



(57) Resumen: El invento se refiere a composiciones farmacéuticas estables que contienen el compuesto de la siguiente fórmula, o a sus sales, solvatos, hidratos o formas morfológicas farmacéuticamente aceptables.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 March 2007 (22.03.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/031933 A3

(51) International Patent Classification:

→ A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2006/053210

(22) International Filing Date:

11 September 2006 (11.09.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

PCT/EP2005/009775
12 September 2005 (12.09.2005) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):
ACTELION PHARMACEUTICALS LTD [CH/CH];
Gewerbestrasse 16, CH-4123 Allschwil (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ADESUYI,
Charles, Tokunbo [GB/GB]; 32 Tydeman Street Gorse
Hill, Swindon Wiltshire SN2 8AU (GB). HOLMAN,
Lovelace [CH/CH]; Im Lee 20, CH-4144 Arlesheim (CH).
LAMBERT, Olivier [FR/FR]; 13, Rue Des Vèrgers,
F-68720 Spechbach-le-haut (FR). LITHGOW, Bruce,
Hamilton [GB/GB]; Beaufort Place 4/b, Larkhall Bath
And South East Somerset BA1 6RP (GB).

(74) Agent: RUHLMANN, Eric; c/o Actelion Pharmaceuti-
cals Ltd, Legal Department, Gewerbestrasse 16, CH-4123
Allschwil (CH).

(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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, SI, 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).

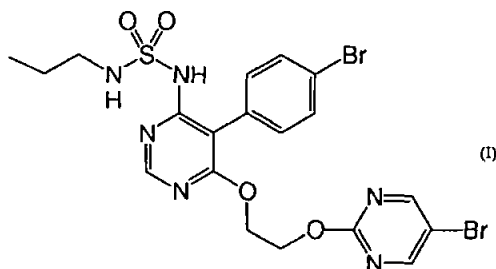
Published:

— 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

(88) Date of publication of the international search report:
18 October 2007

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

(54) Title: STABLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING A PYRIMIDINE-SULFAMIDE



(57) Abstract: The invention relates to stable pharmaceutical
compositions comprising the compound of the below formula,
or pharmaceutically acceptable salts, solvates, hydrates or
morphological forms thereof

WO 2007/031933 A3

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para:

Ver forma PCT/ISA/220

PCT
OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA
INTERNACIONAL
(PCT Regla 43bis.1)

Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220		Fecha de correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (Segunda hoja) PARA FUTURAS ACCIONES Ver párrafo 2 a continuación																								
Solicitud Internacional No. PCT/IB2006/053210	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 11.09.2006	Fecha de prioridad (día/mes/año) 12.09.2005																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. A61K9/00 A61K9/16 A61K9/20 A61K9/48 A61K31/506 A61P11/00																										
Solicitante ACTELION PHARMACEUTICALS LTD																										
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table><tr><td>☒</td><td>Casilla No. I</td><td>Bases de la opinión</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. II</td><td>Prioridad</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. III</td><td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. IV</td><td>Falta de unidad de invención</td></tr><tr><td>☒</td><td>Casilla No. V</td><td>Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. VI</td><td>Ciertos documentos citados</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. VII</td><td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td></tr><tr><td>☒</td><td>Casilla No. VIII</td><td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td></tr></table> 2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220. 3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.			☒	Casilla No. I	Bases de la opinión	☐	Casilla No. II	Prioridad	☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases de la opinión																								
☐	Casilla No. II	Prioridad																								
☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																								
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación																								
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																								
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Nombre y dirección de correo de la ISA: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Fecha de finalización de esta opinión Ver forma PCT/ISA/210	Funcionario Autorizado VILLA RIVA, A Teléfono No. +49 89 2399-8404																								

Casilla No. I Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido con base en:
☒ La solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó
☐ Una traducción de la solicitud internacional al ____, que es el lenguaje de una traducción entregada para propósitos de la búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b)).
2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:
 - a. tipo de material:
☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia
 - b. formato de material:
☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador
 - c. tiempo de presentación/suministro:
☐ contenido en la solicitud internacional según se registró.
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..
3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.
4. Comentarios adicionales:

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDA DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/IB2006/053210

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones	<u>1-15</u>
	No: Reivindicaciones	<u>16</u>
Nivel inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones	
	No: Reivindicaciones	<u>1-16</u>
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones	<u>1-16</u>
	No: Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

CASILLA No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, la descripción, y los dibujos o sobre la pregunta si las reivindicaciones están satisfactoriamente soportadas por la descripción, son formuladas:

ver hoja separada

19

Re Item V

Afirmación razonada respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 02/053557 A, revela la sulfamida de fórmula (I) (ejemplo 104) y compuestos relacionados como antagonistas de endotelina y sus usos; se menciona la terapia de hipertensión pulmonar, así como la preparación de tabletas y cápsulas, ver los textos mencionados en el reporte de búsqueda.

D2: "RÖMPP Online" 2007, GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART (DE), Recuperado de Internet: [URL:http://www.roempp.com](http://www.roempp.com), entrada "Tabletten".

El uso de la reivindicación 16 es mencionado en D1 y no se considera novedoso bajo el Artículo 33(1) y (2) PCT.

Las preparaciones de las reivindicaciones 1-15 parecen ser formalmente novedosas. Sin embargo, los excipientes usados son muy comunes en la tecnología farmacéutica, ver v.g. la entrada de la enciclopedia genérica D2 que menciona la mayoría de ellos como usados actualmente en la fabricación de tabletas. Se considera una tarea de rutina de la persona versada que desee preparar una forma administración oral de (I) para escoger la combinación apropiada y la composición cuantitativa de los excipientes.

Por lo tanto, la materia objeto de las presentes reivindicaciones 1-15 no es inventiva sobre D1 en combinación con el conocimiento común del técnico farmaceuta (Artículo 33(1) y (3) PCT).

Re Item VIII

Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

La redacción de la reivindicación 15 parece que comprende una versión anterior o posterior de la reivindicación 14 (Artículo 6 PCT).

PATENT COOPERATION TREATY

20

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

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/B2006/053210

International filing date (day/month/year)
11.09.2006

Priority date (day/month/year)
12.09.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K9/00 A61K9/16 A61K9/20 A61K9/48 A61K31/506 A61P11/00

Applicant
ACTELION PHARMACEUTICALS LTD

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

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

2. **FURTHER ACTION**

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:



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

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

VILLA RIVA, A

Telephone No. +49 89 2399-8404



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:

22

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	<u>16</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-16</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-16</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

Reference is made to the following documents :

D1: WO 02/053557 A , disclosing the sulfamide of formula (I) (example 104) and related compounds as endothelin antagonists and their uses; the therapy of pulmonary hypertension is mentioned, as well as the preparation of tablets and capsules, see passages mentioned in the search report.

D2 : "RÖMPP Online" 2007, GEORG THIEME VERLAG , STUTTGART (DE) , Retrieved from the Internet: URL:<http://www.roempp.com>>, entry "Tabletten".

The use of claim 16 is mentioned in D1 and is not regarded as novel under Art. 33(1) and (2) PCT.

The preparations of claims 1-15 appear to be formally novel. However, the excipients used are very common in pharmaceutical technology, see e.g. the generic encyclopedia entry D2 which mentions most of them as currently used in the manufacture of tablets. It is regarded as a routine task of the skilled person wishing to prepare an oral administration form of (I) to choose the appropriate combination and quantitative composition of the excipients.

Hence, the subject-matter of present claims 1-15 is not inventive over D1 in combination with the common knowledge of the pharmaceutical technologist (Art. 33(1) and (3) PCT).

Re Item VIII

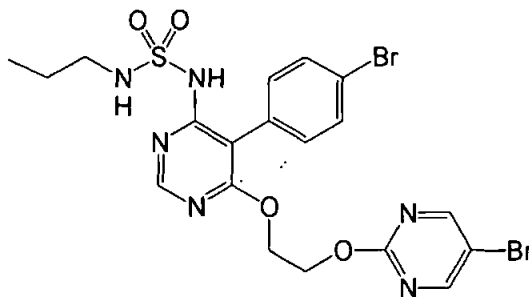
Certain observations on the international application

The phrasing of claim 15 appears to comprise a former or further version of claim 14 (Art. 6 PCT).

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ESTABLE QUE COMPRENDE UNA
PIRIMIDINA-SULFAMIDA

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

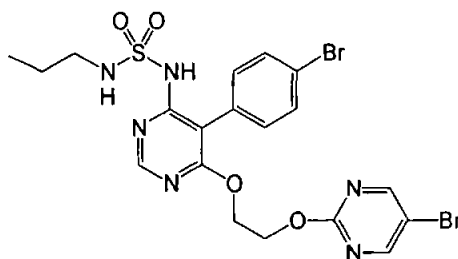
El invento se refiere a composiciones farmacéuticas estables que contienen el compuesto de la siguiente fórmula, o a sus sales, solvatos, hidratos o formas morfológicas farmacéuticamente aceptables.



**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ESTABLE QUE COMPRENDE UNA
PIRIMIDINA-SULFAMIDA**

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a composiciones farmacéuticas estables que comprenden ácido propilsulfámico de [5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il]-amida o sus sales, solvatos, hidratos o formas morfológicas farmacéuticamente aceptables, siendo designado dicho compuesto de aquí en adelante como compuesto de la fórmula I. El compuesto de la fórmula I tiene la siguiente fórmula:



I

El compuesto de la fórmula I es un inhibidor de los receptores de endotelina y es útil como antagonista de los receptores de endotelina. El compuesto de la fórmula I y su preparación ha sido divulgado en WO 02/053557.

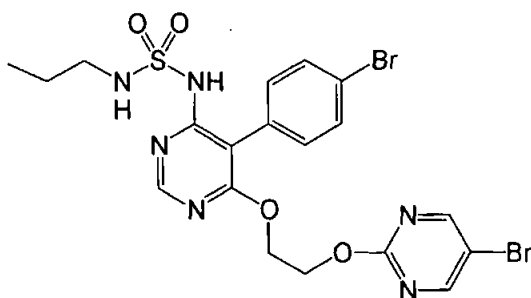
Dentro del contexto de esta divulgación, debe entenderse que cualquier referencia al compuesto de la fórmula I se refiere también a las sales o solvatos, incluyendo hidratos, farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula I, así como también a sus formas morfológicas, si no se indica otra cosa y cuando sea apropiado y conveniente.

El presente compuesto de la fórmula I está siendo evaluado actualmente en ensayos clínicos y por esto se tuvo que desarrollar una formulación estable. El presente invento se refiere, por lo tanto, a composiciones farmacéuticas estables que comprenden el compuesto ácido propilsulfámico de [5-(4-bromo-

fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il]-amida, o sus sales, solvatos, hidratos o formas morfológicas farmacéuticamente aceptables.

Una composición farmacéutica estable de acuerdo con este invento comprenderá:

- a) un compuesto de la fórmula I que tiene la fórmula mostrada a continuación, o una sal, solvato, hidrato o forma morfológica farmacéuticamente aceptable de éste.



- b) un relleno,
c) un desintegrante,
d) un agente tensoactivo,
e) un lubricante.

De acuerdo con una realización preferida de este invento, la composición farmacéutica tendrá la forma de una tableta.

De acuerdo con otra realización preferida de este invento, la composición farmacéutica tendrá la forma de una cápsula.

Las composiciones farmacéuticas estables de acuerdo con este invento serán preferentemente tales que el relleno sea seleccionado de uno o más de los siguientes: lactosa, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, fosfato de calcio dibásico dihidratado ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), celulosa microcristalina, maltodextrina y manitol; el desintegrante se selecciona de uno o más de los siguientes: croscarmelosa sódica, glicolato sódico de

almidón, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona entrecruzada, polivinil-pirrolidona, ácido algínico, alginato sódico, almidón pregelatinizado, goma guar, arcillas y resinas de intercambio iónico; el agente tensoactivo se selecciona de los siguientes: laurilsulfato sódico, polisorbatos, polímeros de polietileno polioxipropileno, estearatos de polioxietileno, sulfosuccinato de dioctilo y sodio, ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietilenados, éteres de alquilo C₁₋₄ polioxietilenados, monoésteres de sacarosa y ésteres y éteres de lanolina; y el lubricante se selecciona de los siguientes: estearato de magnesio, aluminio o calcio, ácido esteárico, fumarato de estearilo sódico, talco, benzoato sódico, ácido mono graso de glicerilo, polietilenglicol, aceite hidrogenado de semilla de algodón, aceite de ricino y ésteres de sacarosa.

En particular, una composición farmacéutica estable de acuerdo con este invento puede comprender:

- a) un compuesto de la fórmula I como se define en la reivindicación 1, o una sal, solvato, hidrato o forma morfológica farmacéuticamente aceptable de éste,
- b) uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en lactosa, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, hidrofosfato de calcio y celulosa microcristalina,
- c) polivinilpirrolidona,
- d) glicolato sódico de almidón,
- e) un agente tensoactivo, y
- f) un lubricante.

Más en particular, una composición farmacéutica estable de acuerdo con este invento puede comprender:

28

- a) un compuesto de la fórmula I como se define en la reivindicación 1, o una sal, solvato, hidrato o forma morfológica farmacéuticamente aceptable de éste, en una cantidad total hasta de 50% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica (p.ej., en una cantidad de 1 a 50%, notablemente de 5 a 30%, y en particular de 10 a 20% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica).
- b) uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en lactosa, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, hidrofosfato de calcio y celulosa microcristalina, en una cantidad total de 10 a 95% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica (p.ej., en una cantidad de 30 a 90%, notablemente de 50 a 80%, y en particular de 60 a 75% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica),
- c) polivinilpirrolidona, en una cantidad total hasta de 20% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica (p.ej., en una cantidad de 0,5 a 10%, notablemente de 1 a 5%, y en particular de 2 a 4% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica),
- d) glicolato sódico de almidón, en una cantidad total hasta de 30% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica (p.ej., en una cantidad de 0,5 a 20%, notablemente de 1 a 10%, y en particular de 2 a 6% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica),
- e) un agente tensoactivo, en una cantidad total hasta de 7% en peso basada en el peso total de la composición

farmacéutica (p.ej., en una cantidad de 0,01 a 5%, notablemente de 0,05 a 1%, y en particular de 0,1 a 0,5% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica), y

- f) un lubricante, en una cantidad total hasta de 10% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica (p.ej., en una cantidad de 0,05 a 5%, notablemente de 0,1 a 2%, y en particular de 0,25 a 1,5% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica).

Por ejemplo, una composición farmacéutica estable de acuerdo con este invento puede comprender:

- a) un compuesto de la fórmula I como se define en la reivindicación 1, o una sal, solvato, hidrato o forma morfológica farmacéuticamente aceptable de éste, en una cantidad total hasta de 50% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica (p.ej., en una cantidad de 1 a 50%, notablemente de 5 a 30%, y en particular de 10 a 20% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica).
- b) lactosa, o lactosa monohidratada en una cantidad total de 10 a 75% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica (p.ej., en una cantidad de 30 a 70%, notablemente de 45 a 65%, y en particular de 52 a 60% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica),
- c) celulosa microcristalina, en una cantidad total de 0 a 20% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica (p.ej., en una cantidad de 1 a 10%, notablemente de 2 a 8%, y en particular de 4 a 6% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica),

- d) polivinilpirrolidona, en una cantidad total hasta de 20% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica (p.ej., en una cantidad de 0,5 a 10%, notablemente de 1 a 5%, y en particular de 2 a 4% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica),
- e) glicolato sódico de almidón, en una cantidad total hasta de 30% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica (p.ej., en una cantidad de 0,5 a 20%, notablemente de 1 a 10%, y en particular de 2 a 6% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica),
- f) un agente tensoactivo, en una cantidad total hasta de 7% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica (p.ej., en una cantidad de 0,01 a 5%, notablemente de 0,05 a 1%, y en particular de 0,1 a 0,5% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica), y
- g) un lubricante, en una cantidad total hasta de 10% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica (p.ej., en una cantidad de 0,05 a 5%, notablemente de 0,1 a 2%, y en particular de 0,25 a 1,5% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica).

Una composición farmacéutica de acuerdo con este invento puede comprender notablemente:

- a) un compuesto de la fórmula I como se define en la reivindicación 1, o una sal, solvato, hidrato o forma morfológica farmacéuticamente aceptable de éste,
- b) lactosa o lactosa monohidratada,
- c) celulosa microcristalina,
- d) polivinilpirrolidona

- e) glicolato sódico de almidón
- f) un lubricante.

De acuerdo con una realización preferida de las composiciones mencionadas antes, el agente tensoactivo es un polisorbato.

De acuerdo con otra realización preferida de las composiciones mencionadas antes, el lubricante es estearato de magnesio.

Opcionalmente, la composición farmacéutica estable de este invento puede contener también un agente deslizante; por lo tanto, el presente invento proporciona también composiciones farmacéuticas estables que comprenden:

- a) un compuesto de la fórmula I, o una sal, solvato, hidrato o forma morfológica farmacéuticamente aceptable de éste,
- b) un relleno
- c) un desintegrante,
- d) un agente tensoactivo,
- e) un agente deslizante, y
- f) un lubricante.

Los rellenos de acuerdo con este invento incluyen pero no están restringidos a uno o más de los siguientes: lactosa, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, fosfato de calcio dibásico dihidratado ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), celulosa microcristalina, maltodextrina y manitol. Preferentemente se usa lactosa con celulosa microcristalina, lactosa con almidón de maíz, almidón pregelatinizado con celulosa microcristalina, o fosfato de calcio dibásico dihidratado con celulosa microcristalina. Se prefiere también lactosa monohidratada (p.ej. Pharmatose® 200 Mesh) con celulosa microcristalina (p.ej., Avicel® PH101).

Los desintegrantes de acuerdo con el invento incluyen pero no están restringidos a uno o más de los siguientes: croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa cálcica (CMC-Ca), carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na), polivinilpirrolidona entrecruzada (p.ej., Crospovidona (PVP XL; Polyplasdone, que se puede adquirir en ISP Company o Kollidon® XL de BASF)), polivinilpirrolidona (PVP), ácido algínico, alginato sódico, almidón pregelatinizado, goma guar, arcillas y resinas de intercambio iónico. Preferentemente, se usa glicolato sódico de almidón como desintegrante o una combinación de glicolato sódico de almidón y PVP.

Los agentes tensoactivos de acuerdo con el invento incluyen, pero no están restringidos a uno o más de los siguientes: laurilsulfato sódico, polisorbatos (se pueden adquirir como Tween®), polímeros de polietileno polioxipropileno (Pluronic F65), estearatos de polioxietileno (MYRJ), sulfosuccinato de dioctilo y sodio, ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietilenados (se pueden adquirir en Nikko Chemicals), éteres de alquilo C₁₋₄ polioxietilenados, monoésteres de sacarosa y ésteres y éteres de lanolina. Preferentemente se usa como agente tensoactivo laurilsulfato sódico.

Un polisorbato incluido en una composición de acuerdo con el presente invento tiene un grado de polimerización promedio de 20 a 100 unidades monoméricas (preferentemente alrededor de 80) y puede ser por ejemplo polisorbato 80. Se prefiere además que el polisorbato se derive de vegetales.

Los agentes deslizantes de acuerdo con el invento incluyen pero no están restringidos a uno o más de los siguientes: sílice, dióxido de silicio coloidal, p.ej., sílice coloidal anhidra (tal como Aerosil® 200), trisilicato de

magnesio, celulosa en polvo, almidón y talco. Preferentemente se usa dióxido de silicona coloidal.

Los lubricantes de acuerdo con el invento incluyen pero no están restringidos a uno o más de los siguientes: estearato de Mg, Al o Ca, ácido esteárico, fumarato de estearilo sódico, talco, benzoato sódico, un ácido mono graso de glicerilo, p.ej., que tenga un peso molecular de 200 a 800 Daltons (tal como monoestearato de glicerilo (p.ej. de Danisco, R.U.), dibehenato de glicerilo (p.ej., CompritolAT0888TM, Gattefossé, Francia), éster palmito-esteárico de glicerilo (p.ej., PrecirolTM, Gattefossé, Francia), polietilenglicol (PEG, BASF), aceite de semilla de algodón hidrogenado (Lubitab, Edward Mendell Co. Inc.), aceite de ricino (Cutina HR, Henkel) y ésteres de sacarosa (Surfhope SE, Mitsubishi-Kagaku Foods Co.). Preferentemente se usa estearato de magnesio.

Se puede apreciar que cualquier excipiente dado puede cumplir más de una función, tal como relleno, desintegrante, agente tensoactivo, agente deslizante y/o lubricante.

Opcionalmente, la composición farmacéutica estable de este invento (ya sea si contiene o no un agente deslizante) puede contener también ácido tartárico.

Se usa para el presente invento lactosa que se puede obtener de proveedores comerciales, preferentemente lactosa monohidratada (tal como Pharmatose[®] 200M de DMV International).

En el presente invento se emplea almidón de maíz que se puede adquirir de proveedores comerciales, preferentemente almidón de maíz de Roquette.

En el presente invento se usa almidón pregelatinizado que se puede adquirir de proveedores comerciales, preferentemente Starch 1500 (de Colorcon).

En el presente invento se usa el fosfato de calcio dibásico dihidratado que se puede adquirir de proveedores comerciales, preferentemente fosfato de calcio dibásico dihidratado en una forma sin moler, tal como Calipharm A o A-Tab.

En el presente invento se usa celulosa microcristalina que se puede adquirir de proveedores comerciales, preferentemente Avicel PH101 de FMC internacional.

En el presente invento se usa polivinilpirrolidona (PVP) que se puede adquirir de proveedores comerciales, preferentemente polivinilpirrolidona de BASF.

En el presente invento se usa glicolato sódico de almidón que se puede adquirir de proveedores comerciales, preferentemente el glicolato sódico de almidón de Roquette.

En el presente invento se usa laurilsulfato sódico que se puede adquirir de proveedores comerciales, preferentemente el laurilsulfato sódico de Ellis & Everard.

En el presente invento se usa dióxido de silicio coloidal que se puede adquirir de proveedores comerciales, preferentemente Aerosil de Degussa AG.

En el presente invento se usa estearato de magnesio que se puede adquirir de proveedores comerciales, preferentemente el estearato de magnesio de Peter Greven.

El término "alquilo C₁₋₄", solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo alquilo de cadena recta o de cadena ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos de grupos alquilo C₁₋₄ de cadena recta y ramificada metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo.

El término "aproximadamente" colocado antes de un valor numérico "X" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos 10% de X, hasta X más de 10% de X,

y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5% de X, hasta X más 5% de X.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos tales como ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares, que no son tóxicos para los organismos vivos, o en el caso en que el compuesto de la fórmula (I) sea de naturaleza ácida, con una base inorgánica tal como una base alcalina o alcalino-térrea tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio y similares.

La expresión "% en p/p" se refiere a un porcentaje en peso comparado con el peso total de la composición considerada.

En una realización preferida del invento las composiciones farmacéuticas comprenden:

un relleno que se selecciona de uno o más de los siguientes: lactosa, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, fosfato de calcio dibásico dihidratado ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) y celulosa microcristalina, maltodextrina y manitol; un desintegrante seleccionado de uno o más de los siguientes: croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, CMC-Ca, CMC-Na, PVP entrecruzada, PVP, ácido algínico, alginato sódico, almidón pregelatinizado, goma guar, arcillas y resinas de intercambio iónico; un agente tensoactivo seleccionado de los siguientes: laurilsulfato sódico, polisorbato, polímeros de polietileno polioxipropileno, estearatos de polioxietileno, sulfosuccinato de dioctilo y sodio, ésteres de ácidos grasos de sorbitan polioxietilenados, éteres de alquilo C_{1-4} polioxietilenados, monoésteres de sacarosa y ésteres y éteres de lanolina; un agente

deslizante seleccionado de los siguientes: dióxido de silicio, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón y talco; un lubricante seleccionado de los siguientes: estearato de Mg, Al o Ca, ácido esteárico, fumarato de estearilo sódico, talco, benzoato sódico, ácido mono graso de glicerilo, polietilenglicol, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de ricino y ésteres de sacarosa.

En otra realización preferida del invento las composiciones farmacéuticas comprenden:

- a) una mezcla de por lo menos uno o más de los siguientes excipientes seleccionados de lactosa, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, hidrofosfato de calcio y celulosa microcristalina,
- b) polivinilpirrolidona,
- c) glicolato sódico de almidón,
- d) laurilsulfato sódico,
- e) dióxido de silicio coloidal, y
- f) estearato de magnesio.

En una realización más preferida del invento, la composición farmacéutica comprende:

- a) una mezcla de por lo menos uno o más de los siguientes excipientes seleccionados de lactosa, almidón de maíz, Starch 1500, Calipharma A y Avicel PH101,
- b) polivinilpirrolidona,
- c) glicolato sódico de almidón,
- d) laurilsulfato sódico,
- e) Aerosil, y
- f) estearato de magnesio.

En otra realización preferida del invento, las composiciones farmacéuticas comprenden:

- a) un compuesto de la fórmula I, o sus sales, solvatos, hidratos o formas morfológicas farmacéuticamente aceptables, en una cantidad total hasta de 50% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica,
 - b) una mezcla de por lo menos uno o más de un relleno en una cantidad total de 10-95% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica,
 - c) polivinilpirrolidona en una cantidad total hasta de 20% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica,
 - d) glicolato sódico de almidón en una cantidad total hasta de 30% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica,
 - e) un agente tensoactivo en una cantidad total hasta de 7% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica,
 - f) un agente deslizante en una cantidad total hasta de 5% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica,
 - g) un lubricante en una cantidad total hasta de 10% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica,
- con lo cual el % p/p total de la composición farmacéutica es de 100.

En una realización más preferida del invento, la composición farmacéutica comprende:

- a) un compuesto de la fórmula I, o sus sales, solvatos, hidratos o formas morfológicas farmacéuticamente aceptables, en una cantidad total hasta de 50% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica,

- b) una mezcla de por lo menos uno o más de un relleno en una cantidad total de 30-85% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica,
 - c) polivinilpirrolidona en una cantidad total dentro de un margen de 2 a 10% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica,
 - d) glicolato sódico de almidón en una cantidad total hasta de 10% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica,
 - e) un agente tensoactivo en una cantidad total hasta de 3% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica,
 - f) un agente deslizante en una cantidad total hasta de 2,5% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica, y
 - g) un lubricante en una cantidad total hasta de 7% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica,
- con lo cual el % p/p total de la composición farmacéutica es de 100.

En otra realización preferida del invento las composiciones farmacéuticas comprenden:

- a) un compuesto de la fórmula I, o sus sales, solvatos, hidratos o formas morfológicas farmacéuticamente aceptables, en una cantidad total hasta de 50% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica,
- b) una mezcla de por lo menos uno o más de un relleno en una cantidad total de 30-85% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica,

- c) polivinilpirrolidona en una cantidad total dentro de un margen de 2 a 5% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica,
 - d) glicolato sódico de almidón en una cantidad total hasta de 5% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica,
 - e) un agente tensoactivo en una cantidad total hasta de 3% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica,
 - f) un agente deslizante en una cantidad total hasta de 1% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica, y
 - g) un lubricante en una cantidad total hasta de 3% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica,
- con lo cual el % p/p total de la composición farmacéutica es de 100.

Las composiciones farmacéuticas o sus sales, solvatos, hidratos o formas morfológicas farmacéuticamente aceptables de acuerdo con el invento, pueden usarse como un medicamento.

Las composiciones farmacéuticas o sus sales, solvatos, hidratos o formas morfológicas farmacéuticamente aceptables de acuerdo con el invento, pueden usarse para preparar un medicamento para usar en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP).

Se hace referencia a la extensa literatura sobre el tema relacionada con estos y otros excipientes farmacéuticamente aceptables y con los procedimientos mencionados en la presente. Ver en particular Handbook of Pharmaceutical Excipients, Tercera Edición, editado por Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, EE.UU. y Pharmaceutical Press, Londres;

y Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete editado por H.P. Fiedler, 4ª. Edición, Editio Cantor, Aulendorf y ediciones anteriores.

De acuerdo con el presente invento, la cantidad de compuesto de la fórmula I o sus sales, solvatos, hidratos o formas morfológicas farmacéuticamente aceptables, puede constituir una cantidad total hasta de 90% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica. Preferentemente, la cantidad de compuesto de la fórmula I o sus sales, solvatos, hidratos o formas morfológicas farmacéuticamente aceptables, puede constituir una cantidad total hasta de 50% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica. Más preferentemente, la cantidad de compuesto de la fórmula I o sus sales, solvatos, hidratos o formas morfológicas farmacéuticamente aceptables, será de 1 a 50% en peso, notablemente de 5 a 30% en peso y en particular de 10 a 20% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica.

De acuerdo con el presente invento, la cantidad de relleno puede variar dentro de un intervalo de 10 a 95% en peso, en particular de 30 a 85% en peso y más particularmente de 30 a 50% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica.

La cantidad de desintegrante puede variar de 1 a 20% en peso, preferentemente de 2 a 10% en peso (p.ej., de 3 a 8% en peso) y notablemente de 2 a 5% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica. Por ejemplo, la composición puede contener 2 a 4% (p.ej., 3%) en peso de desintegrante basada en el peso total de la composición farmacéutica.

La cantidad de agente tensoactivo puede variar de 0,01 a 7%, preferentemente de 0,1 a 3% y en particular de 0,1 a 1% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica.

Cuando hay presente en la composición un agente deslizante, la cantidad de éste puede variar dentro de rangos de 0,1 a 5%, en particular 0,1 a 2,5%, especialmente 0,5 a 1,0% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica.

La cantidad de lubricante puede variar de 0,05 a 10%, preferentemente de 0,05 a 7%, en la forma más preferida de 0,1 a 3,0% y notablemente entre 0,1 y 1% en peso del peso total de la composición farmacéutica.

Cuando hay presente en la composición ácido tartárico, la cantidad de éste puede variar de 0,1 a 10%, preferentemente de 1 a 10%, y como más se prefiere de 4 a 6% basada en el peso total de la composición farmacéutica.

Las cantidades absolutas de cada excipiente farmacéuticamente aceptable y las cantidades en relación con otros excipientes farmacéuticamente aceptables dependen de las propiedades deseadas de la tableta y pueden ser seleccionadas por experimentación rutinaria.

El porcentaje en peso total de la composición farmacéutica es de 100.

Se considera que una composición farmacéutica de acuerdo con el invento es "estable" si durante un cierto período de tiempo se mantiene a través de dicho período de tiempo un 70%, preferentemente un 80% y en la forma más preferida un 95% del contenido inicial del compuesto de la fórmula I o una sal, solvato, hidrato o forma morfológica farmacéuticamente aceptable de ésta.

La estabilidad de la composición farmacéutica puede ser probada de una manera convencional, por ejemplo midiendo el compuesto de la fórmula I y sus productos de degradación, su disolución, friabilidad, tiempo de desintegración, aspecto y/o microscopía, por ejemplo después de almacenar a 25°C y 60% de humedad relativa y/o después de almacenar a 40°C y 75% de humedad relativa por períodos de tiempo definidos.

En la parte experimental que sigue a los Ejemplos se presenta un ejemplo de procedimiento de una prueba de disolución.

Preferentemente, las composiciones sólidas de este invento serán estables por lo menos durante 5 o 12 meses cuando sean mantenidas a una temperatura de 5 a 50°C. Más preferentemente ellas serán estables por lo menos durante 6 o 12 meses cuando sean mantenidas a una temperatura de 15 a 45°C. En la forma más preferida, serán estables por lo menos durante 6 o 12 meses cuando sean mantenidas a una temperatura de 25 a 40°C.

En una realización más preferida, las composiciones farmacéuticas son estables a través de un cierto período de tiempo tal como 1 año, y preferentemente 2 años. Más preferentemente, las composiciones farmacéuticas son estables por 3 años.

El contenido del compuesto 1 y sus productos de degradación en las cápsulas o tabletas fue evaluado a través de HPLC.

La composición farmacéutica puede ser formulada como cápsula y tableta. Por ejemplo, se puede preparar un tamaño de lote de 1625 g (6500 cápsulas) de una potencia de dosificación de 1 mg en la siguiente forma:

Material Químico)	(Nombre	Función	% Fórmula (%p/p)	Dosis Unit. (mg)	Para 6500 cápsulas (g)
Intragranular					
Compuesto de fórmula I	Activo		0,40	1,00	6,5
Almidón de maíz pregelatinizado, EP/BP/NF	Diluyente		73,30	183,25	1.191,125
Celulosa microcristalina, EP	Diluyente/ desintegrante		10,00	25,00	162,500
Glicolato sódico de almidón, EP	Desintegrante		2,00	5,00	32,500
Lauril sulfato sódico, EP/NF	Ag. Tensoactivo		1,00	2,50	16,250
Extragranular					
Celulosa microcristalina, EP	Diluyente/ desintegrante		10,00	25,00	162,500
Glicolato sódico de almidón, EP	Desintegrante		2,00	5,00	32,500
Dióxido de sílica coloidal, EP/NF	Agente deslizante		0,30	0,75	4,875
Estearato de magnesio, EP/BP	Lubricante		1,00	2,50	16,250
	Total		100,00	250,00	1.625,00

Los materiales intragranulares fueron mezclados previamente en una mezcladora de alto esfuerzo cortante tal como una Diosna (cuenco de 6 L) por 5 minutos. Se agregó a los materiales intragranulares alrededor de 731-893 g de agua con un ritmo de 65 g/minuto mientras se mezclaba hasta que se formaron gránulos adecuados. Los materiales intragranulares se siguieron mezclando durante 2 minutos. Después fueron secados en una secadora de lecho fluido con una temperatura del aire de entrada de 60°C hasta que la pérdida cuando se secaron los gránulos fue de 6 - 9% p/p. Los gránulos fueron hechos pasar después a través de un granulador Comill equipado de un tamiz de 813 μm . Todos los materiales extragranulares, con excepción del estearato de magnesio, fueron hechos pasar a través de un tamiz de 1000 μm y se mezclaron con los gránulos durante 25 minutos a 25 rpm en una mezcladora Pharmatech de 10 L con una carcasa de doble cono. El estearato de magnesio fue tamizado a través de un tamiz de 500 μm y agregado al resto de la mezcla de polvos en la mezcladora y se mezcló por 3 minutos más.

El polvo fue vaciado después en cápsulas de gelatina dura blancas y opacas tamaño "0".

En un aspecto del invento se puede rociar uno o más lubricantes sobre las superficies de las herramientas de prensado que hacen contacto con el material, por ejemplo sacabocados y/o matrices de la máquina para fabricar tabletas antes de comprimir.

El tamaño de las cápsulas puede variar, p.ej., de tamaño "1" a "00".

De acuerdo con el invento, se pueden fabricar también tabletas. La forma de las tabletas puede variar y pueden ser, por ejemplo, redondas, ovaladas, oblongas, cilíndricas, en forma de trébol o de cualquier otra forma adecuada.

En una realización del invento, las tabletas obtenidas tienen forma de trébol o son redondas. Los bordes de las tabletas pueden ser biselados o redondeados. En otra realización, las tabletas tienen forma de trébol con bordes biselados. Las tabletas de acuerdo con el invento pueden ser marcadas o grabadas.

La tableta de acuerdo con el invento puede tener también forma de trébol, con cuatro divisiones y bordes biselados. Puede tener un diámetro que fluctúa entre 5 y 15 mm (por ejemplo un diámetro de 5 a 8 mm tal como un diámetro de 6 mm), notablemente un diámetro que fluctúa entre 8 y 15 mm, y en particular un diámetro que fluctúa entre 9 y 11 mm. Su grosor (antes de recubrir, si se aplica a la tableta una película de recubrimiento) fluctúa de 2,5 a 4,5 mm, preferentemente entre 2,9 y 3,9 mm.

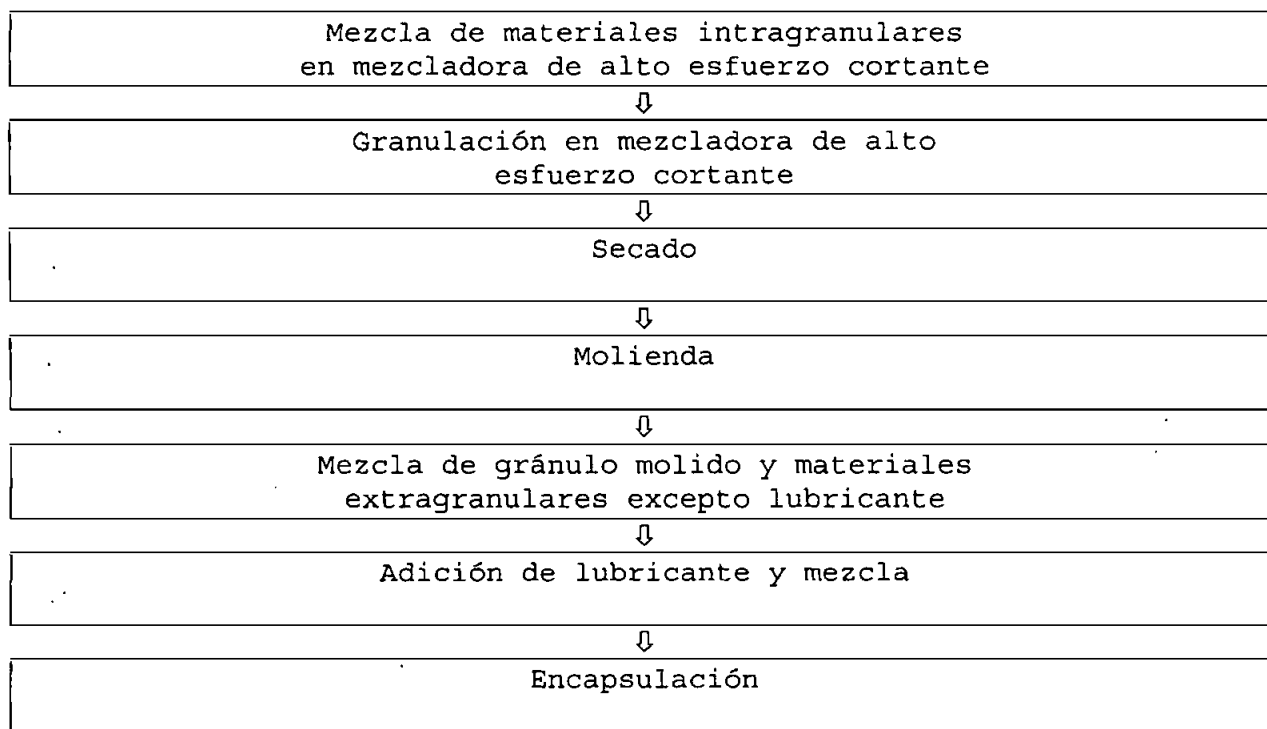
Las cápsulas y tabletas del invento pueden ser coloreadas y/o marcadas a fin de impartirles un aspecto individual y hacerlas reconocibles instantáneamente. El uso de

tinturas puede servir para mejorar el aspecto de las tabletas además de para identificarlas. Las tinturas adecuadas para usar en farmacia incluyen típicamente carotenoides, óxidos de hierro o clorofila. Las tabletas del invento pueden ser marcadas usando un código de impresión.

Las cápsulas y tabletas del presente invento son útiles para el tratamiento de la HAP y exhiben un buen perfil farmacocinético.

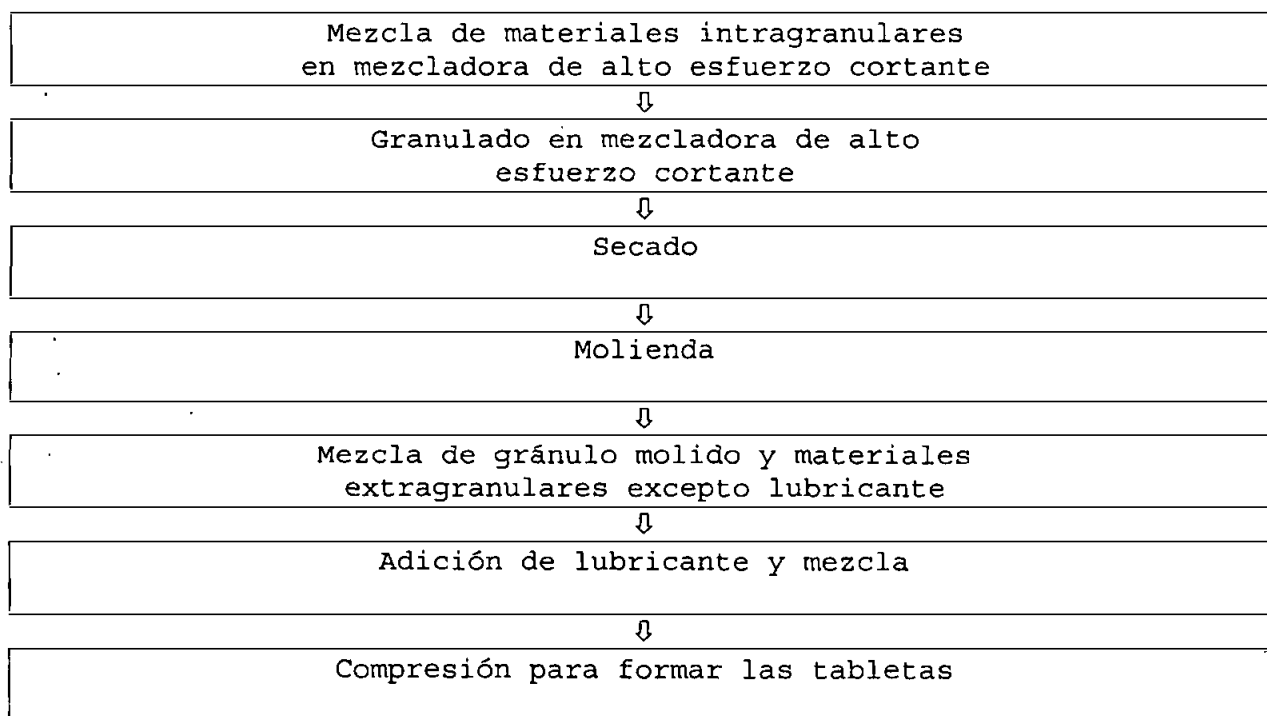
Los procedimientos que pueden emplearse pueden ser los convencionales o pueden ser conocidos en la especialidad o basarse en procedimientos tales como los que describen, por ejemplo, L. Lachman y colaboradores en *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3ª. Ed., 1986; H. Sucker y col. en *Pharazeutische Technologie*, Thieme, 1991; Hagers *Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, 4ª. Ed. (Springer Verlag, 1971) y *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 13ª Ed., (Mack Publ., Co., 1970) o ediciones posteriores.

El proceso de preparación de una composición farmacéutica en la forma de cápsulas de acuerdo con el presente invento puede llevarse a cabo de acuerdo con el siguiente diagrama de procesamiento



El paso de secado puede realizarse notablemente usando una secadora de lecho fluido.

Cuando la composición farmacéutica que se va a preparar tiene la forma de tabletas, el proceso de preparación de acuerdo con el presente invento puede realizarse de acuerdo con el siguiente esquema de operaciones del proceso:



Pueden realizarse dos variantes de este proceso, una que implica granulado en estado húmedo (esto es, el proceso mostrado en el esquema de operaciones anterior donde se agrega algo de agua a los materiales intragranulares, siendo extraída dicha agua por el paso de secado) y la otra que incluye compresión directa (esto es, el proceso mostrado en el esquema de operaciones anterior menos el paso de secado, siendo dicho paso de secado superfluo ya que no se agrega nada de agua a los materiales intragranulares).

De acuerdo con una variante preferida del proceso, las tabletas obtenidas por el proceso de preparación mostrado previamente son recubiertas con una película protectora. Dicha película protectora impedirá notablemente el contacto directo de la tableta con humedad; puede también hacer más fácil las impresiones en la tableta.

De acuerdo con este invento, la cantidad en peso de material de recubrimiento será de 2 a 8%, preferentemente de 3 a 7% y más preferentemente de 4 a 6% del peso de la tableta antes de que sea recubierta.

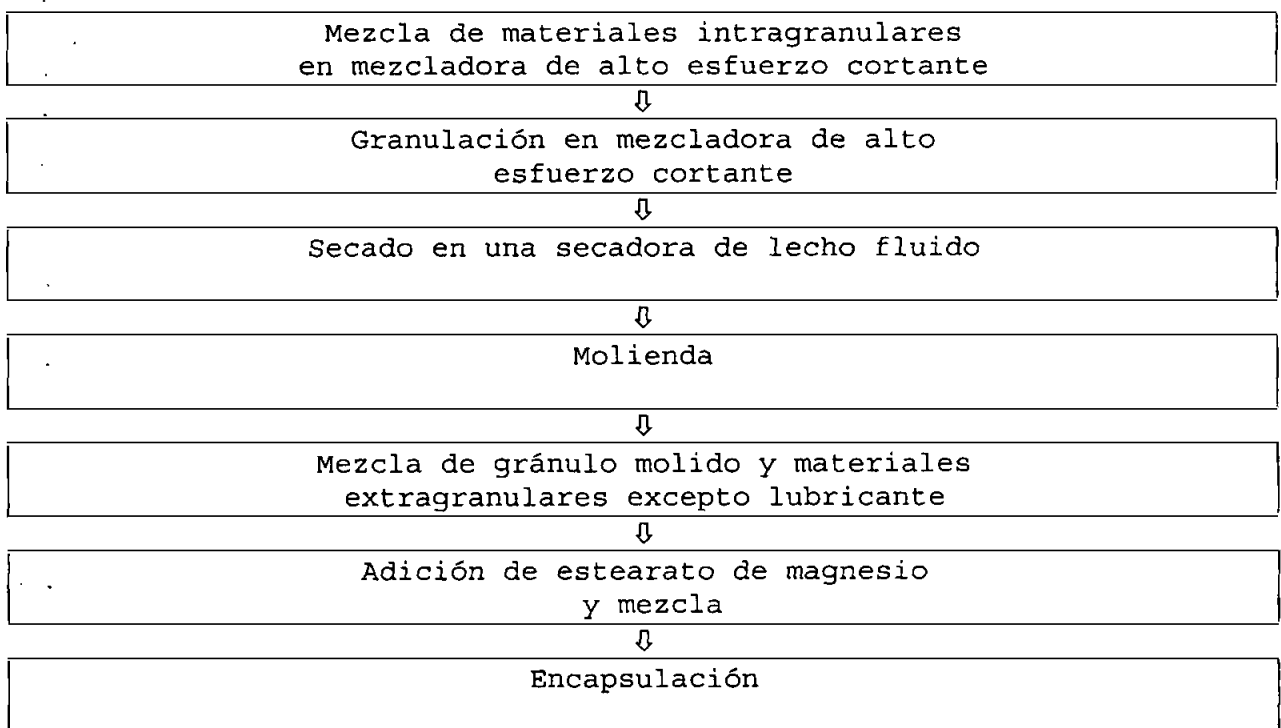
El material de recubrimiento que forma dicha película protectora incluirá un polímero de baja permeabilidad al vapor de agua (tal como un alcohol polivinílico (p.ej., Opadry® AMB) o metacrilato de dimetilaminoetilo (p.ej., Eudragit® E PO)). El material de recubrimiento puede incluir además un agente plastificante (p.ej., propilenglicol, triacetina, ftalato de dibutilo o sebacato de dibutilo), un agente tensoactivo (p.ej. laurilsulfato sódico o un polisorbato tal como Tween) y/o un lubricante/agente deslizante (p.ej., ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio o talco). Además, el material de recubrimiento puede incluir también un pigmento (p.ej., óxido de

hierro (II), óxido de hierro (III) u óxido de titanio) para dar a la tableta un aspecto coloreado.

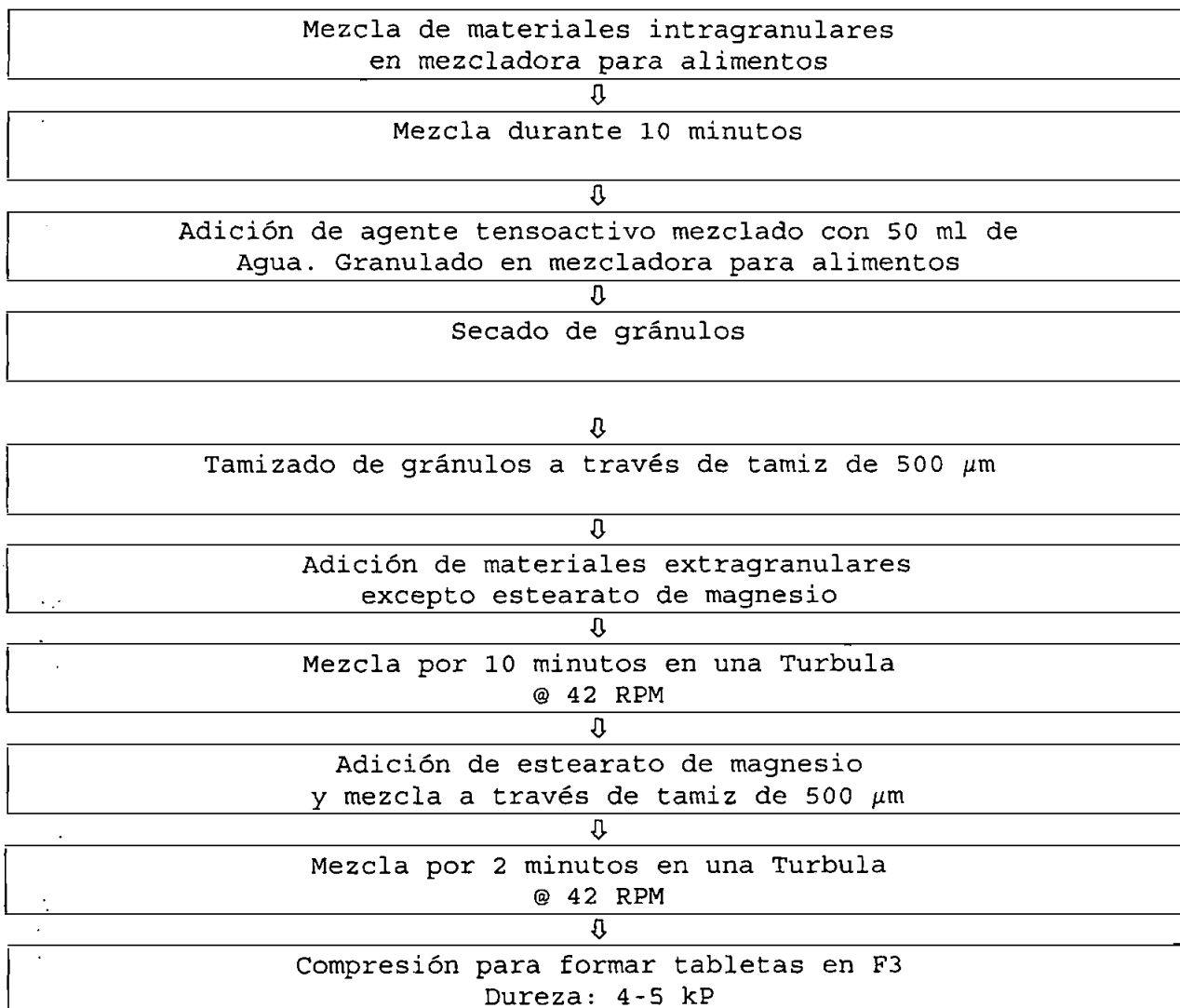
Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran el invento.

EJEMPLOS

Las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos 1 a 15 fueron preparadas de acuerdo con un procedimiento que se resume en el siguiente esquema de operaciones:

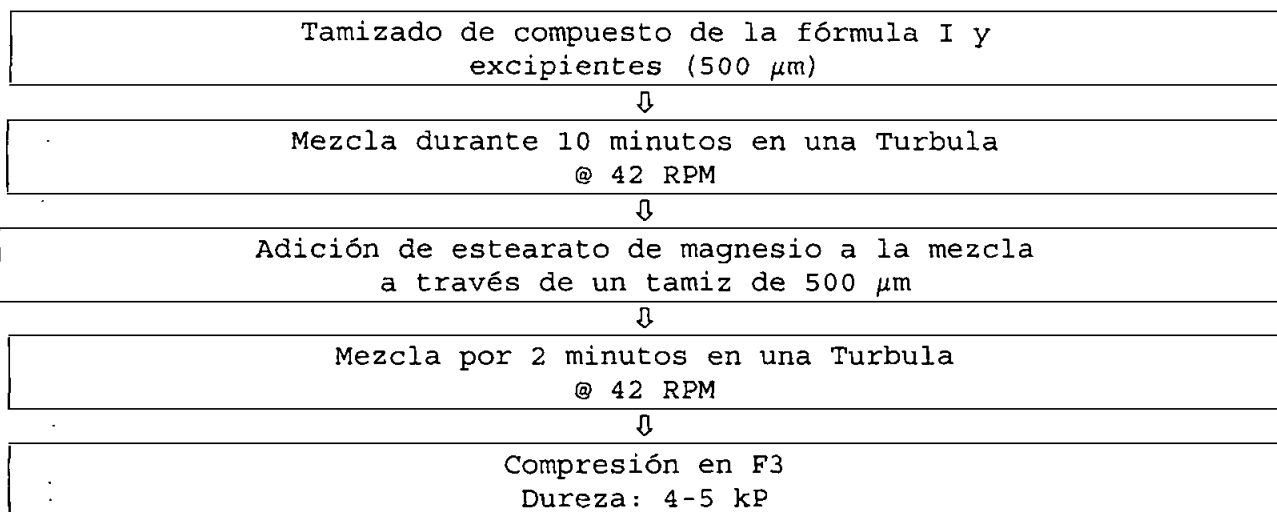


Las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos 16-33 fueron preparadas siguiendo un proceso de granulado en estado húmedo resumido por el siguiente esquema de operaciones:



Las tabletas fabricadas de esta manera pueden ser recubiertas con una película elaborada de Opadry® AMB o Eudragit®E PO siguiendo las instrucciones de sus respectivos fabricantes Colorcon, Inc. o Degussa AG).

Eventualmente, las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos 34-35 se prepararon siguiendo un proceso de compresión directa resumido por el siguiente esquema de operaciones:



Las tabletas fabricadas de esta manera pueden ser recubiertas con una película elaborada de Opadry® AMB o Eudragit®E PO siguiendo las instrucciones de sus respectivos fabricantes Colorcon, Inc. o Degussa AG).

(Debe observarse que en los esquemas de operaciones anteriores RPM significa revoluciones por minuto)

Ejemplo 1

Tamaño de lote 20 g

Materiales	% p/p
Compuesto de la fórmula I	40,0
Pharmatose DCL11	28,7
Almidón 1500	25,0
Glicolato sódico de almidón	4,0
Laurilsulfato sódico	1,0
Dióxido de silicio coloidal	0,3
Estearato de magnesio	1,0
Total	100,0

Ejemplos 2 y 3

Tamaño de lote 625 g

Materiales	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Compuesto de la fórmula I	0,08	0,08
Pharmatose DCL11	68,62	-
Almidón 1500	-	93,62
Avicel PH101	25,00	-
Glicolato sódico de almidón	4,00	4,00
Laurilsulfato sódico	1,00	1,00
Aerosil 200	0,30	0,30
Estearato de magnesio	1,00	1,00
	100,00	100,00

Ejemplos 4-11

Materiales Intragranulares										Materiales Extragranulares			
Comp.de Fórmula I	Pharma- tose® 200M %p/p	Almidón de Maíz %p/p	Almidón 1500 %p/p	Cali- pharm A %p/p	Avicel PH101 %p/p	Polivinil Pirrol- idona %p/p	Glicolato sódico de almidón %p/p	Lauril- sulfato sódico %p/p		Avicel PH101 %p/p	Glicolato sódico de almidón %p/p	Aerosil 200 %p/p	Estearato de magnesio %p/p
0,08	70,62	-	-	-	10,00	3,00	2,00	1,00		10,00	2,00	0,30	1,00
0,08	-	-	73,62	-	10,00	-	2,00	1,00		10,00	2,00	0,30	1,00
40,00	30,70	-	-	-	10,00	3,00	2,00	1,00		10,00	2,00	0,30	1,00
40,00	-	-	33,70	-	10,00	-	2,00	1,00		10,00	2,00	0,30	1,00
0,40	70,30	-	-	-	10,00	3,00	2,00	1,00		10,00	2,00	0,30	1,00
0,40	-	-	73,30	-	10,00	-	2,00	1,00		10,00	2,00	0,30	1,00
0,08	70,62	20,00	-	-	-	3,00	2,00	1,00		-	2,00	0,30	1,00
0,08	-	-	-	70,62	10,00	3,00	2,00	1,00		10,00	2,00	0,30	1,00

52

Ejemplo 12

Cápsulas de 0,2 mg de Compuesto de la Fórmula I				
Material (Nombre Químico)	Función	Porcentaje Fórmula (% p/p)	Dosis Unitaria (mg)	Cantidad Típica de Lote (g)
Intragranular				
Compuesto de Fórmula I	Activo	0,08	0,20	0,600
Almidón de maíz pre- gelatinizado EP/BP/NF	Diluyente	73,62	184,05	552,15
Celulosa microcristalina,EP	Diluyente/ Desintegr.	10,00	25,00	75,00
Glicolato sódico de almidón,EP	Desintegr.	2,00	5,00	15,00
Laurilsulfato sódico, EP/NF	Agente Tensoact.	1,00	2,50	7,50
Extragranular				
Celulosa microcristalina,EP	Diluyente/ Desintegr	10,00	25,00	75,00
Glicolato sódico de almidón, EP	Desintegr.	2,00	5,00	15,00
Dióxido de sílica coloidal, EP/NF	Agente Deslizante	0,30	0,75	2,25
Estearato de magnesio, EP/BP	Lubricante	1,00	2,50	7,50
	Total	100,00	250,00	750,00

Ejemplo 13

Cápsulas de 1,0 mg de Compuesto de la Fórmula I				
Material (Nombre Químico)	Función	Porcentaje Fórmula (% p/p)	Dosis Unitaria (mg)	Cantidad Típica de Lote (g)
Intragranular				
Compuesto de Fórmula I	Activo	0,40	1,00	3,000
Almidón de maíz pre- gelatinizado EP/BP/NF	Diluyente	73,30	183,25	549,75
Celulosa microcristalina,EP	Diluyente/ Desintegr.	10,00	25,00	75,00
Glicolato sódico de almidón,EP	Desintegr.	2,00	5,00	15,00
Laurilsulfato sódico, EP/NF	Agente Tensactivo	1,00	2,50	7,50
Extragranular				
Celulosa microcristalina,EP	Diluyente/ Desintegr	10,00	25,00	75,00
Glicolato sódico de almidón, EP	Desintegr.	2,00	5,00	15,00
Dióxido de sílica coloidal, EP/NF	Agente Deslizante	0,30	0,75	2,25
Estearato de magnesio, EP/BP	Lubricante	1,00	2,50	7,50
	Total	100,00	250,00	750,00

54

Ejemplo 14

Cápsulas de 10 mg de Compuesto de la Fórmula I				
Material (Nombre Químico)	Función	Porcentaje Fórmula (% p/p)	Dosis Unitaria (mg)	Cantidad Típica de Lote (g)
Intragranular				
Compuesto de Fórmula I	Activo	4,00	10,00	30,00
Almidón de maíz pre- gelatinizado EP/BP/NF	Diluyente	69,70	174,25	522,75
Celulosa microcristalina,EP	Diluyente/ Desintegr.	10,00	25,00	75,00
Glicolato sódico de almidón,EP	Desintegr.	2,00	5,00	15,00
Laurilsulfato sódico, EP/NF	Agente Tensactivo	1,00	2,50	7,50
Extragranular				
Celulosa microcristalina,EP	Diluyente/ Desintegr	10,00	25,00	75,00
Glicolato sódico de almidón, EP	Desintegr.	2,00	5,00	15,00
Dióxido de silicona coloidal, EP/NF	Agente Deslizante	0,30	0,75	2,25
Estearato de magnesio, EP/BP	Lubricante	1,00	2,50	7,50
	Total	100,00	250,00	750,00

Ejemplo 15

Cápsulas de 100 mg de Compuesto de la Fórmula I				
Material (Nombre Químico)	Función	Porcentaje Fórmula (% p/p)	Dosis Unitaria (mg)	Cantidad Típica de Lote (g)
Intragranular				
Compuesto de Fórmula I	Activo	40,00	100,00	300,00
Almidón de maíz pre- gelatinizado EP/BP/NF	Diluyente	33,70	84,25	252,75
Celulosa microcristalina,EP	Diluyente/ Desintegr.	10,00	25,00	75,00
Glicolato sódico de almidón,EP	Desintegr.	2,00	5,00	15,00
Laurilsulfato sódico, EP/NF	Agente Tensactivo	1,00	2,50	7,50
Extragranular				
Celulosa microcristalina,EP	Diluyente/ Desintegr	10,00	25,00	75,00
Glicolato sódico de almidón, EP	Desintegr.	2,00	5,00	15,00
Dióxido de silicona coloidal, EP/NF	Agente Deslizante	0,30	0,75	2,25
Estearato de magnesio, EP/BP	Lubricante	1,00	2,50	7,50
	Total	100,00	250,00	100,00

Ejemplos 16-20

Tamaño de lote: 1 kg

Tabletas de Compuesto de la Fórmula I (70 mg)		
Material Nombre Químico	Porcentaje de la Fórmula (%p/p)	Dosis Unitaria (mg)
Intragranular		
Compuesto de la fórmula I	14,29	10,00
Pharmatose 200M	56,51	39,56
Avicel PH101	5,00	3,50
Povidona K30	3,00	2,10
Glicolato sódico de almidón	2,00	1,40
Tween 80V	0,20	0,14
Agua	Cantidad Necesaria	Cantidad Necesaria
Extragranular		
Avicel PH101	17,50	12,25
Glicolato sódico de almidón	2,00	1,40
Estearato de magnesio	0,50	0,35
Total	100,00	70,00

Se usaron los siguientes parámetros para fabricar las tabletas de 70 mg de la composición dada en la tabla anterior:

Ejemplo No.	Calibración de Prensa	Dureza Promedio (Kp)	Grosor Promedio (mm)
16	19	1,81	3,348
17	21	7,11	2,944
18	23	8,10	2,875
19	25	8,56	2,864
20	27	8,85	2,886

Ejemplos 21-25

Tamaño de lote: 1 kg

Tabletas de Compuesto de la Fórmula I (70 mg)		
Material (Nombre Químico)	Porcentaje de la Fórmula (%p/p)	Dosis Unitaria (mg)
Intragranular		
Compuesto de la fórmula I	0,43	0,30
Pharmatose 200M	68,37	47,86
Avicel PH101	5,00	3,50
Povidona K30	4,00	2,80
Glicolato sódico de almidón	2,00	1,40
Tween 80V	0,20	0,14
Agua	Cantidad Necesaria	Cantidad Necesaria
Extragranular		
Avicel PH101	17,50	12,25
Glicolato sódico de almidón	2,00	1,40
Estearato de magnesio	0,50	0,35
Total	100,00	70,00

Se usaron los siguientes parámetros para fabricar las tabletas de 70 mg de la composición dada en la tabla anterior (los parámetros de dureza y grosor se midieron antes de un posible recubrimiento):

Ejemplo No.	Calibración de Prensa	Dureza Promedio (Kp)	Grosor Promedio (mm)
21	19	1,52	3,339
22	21	5,77	3,048
23	23	6,32	2,989
24	25	6,88	3,059
25	27	6,95	3,006

67

Ejemplos 26-30

Tamaño de lote: 1 kg

Tabletas de Compuesto de la Fórmula I (70 mg)		
Material (Nombre Químico)	Porcentaje de la Fórmula (%p/p)	Dosis Unitaria (mg)
Intragranular		
Compuesto de la fórmula I	0,43	0,30
Pharmatose 200M	68,37	47,86
Avicel PH101	5,00	3,50
Povidona K30	3,00	2,10
Glicolato sódico de almidón	2,00	1,40
Tween 80V	0,20	0,14
Agua	Cantidad Necesaria	Cantidad Necesaria
Extragranular		
Avicel PH101	17,50	12,25
Glicolato sódico de almidón	2,00	1,40
Estearato de magnesio	1,50	1,05
Total	100,00	70,00

Se usaron los siguientes parámetros para fabricar las tabletas de 70 mg de la composición dada en la tabla anterior (los parámetros de dureza y grosor se midieron antes de un posible recubrimiento):

Ejemplo No.	Calibración de Prensa	Dureza Promedio (Kp)	Grosor Promedio (mm)
26	19	2,23	2,774
27	20	2,53	2,734
28	21	2,88	2,713
29	22	3,30	2,699
30	23	3,51	2,657

Ejemplo 31

Tamaño de lote: 500 g

Se prepararon tabletas de 250 mg que contenían 1 mg de compuesto de la fórmula I con la composición indicada en la siguiente tabla, usando parámetros similares a aquellos de los anteriores Ejemplos 16-30.

58

Tabletas de Compuesto de la Fórmula I (250 mg)		
Material (Nombre Químico)	Porcentaje de la Fórmula (%p/p)	Dosis Unitaria (mg)
Intragranular		
Compuesto de la fórmula I	0,40	1,00
Almidón 1500	74,60	186,50
Avicel PH101	10,00	25,00
Glicolato sódico de almidón	2,00	5,00
Agua	Cantidad Necesaria	Cantidad Necesaria
Extragranular		
Avicel PH101	10,00	25,00
Glicolato sódico de almidón	2,00	5,00
Estearato de magnesio	1,00	2,50
Total	100,00	250,00

Ejemplo 32

Tamaño de lote: 500 g

Se prepararon tabletas de 70 mg que contenían 1 mg del compuesto de la fórmula I y que tenían una dureza promedio de 4 kP con la composición indicada en la siguiente tabla, usando parámetros similares a aquellos de los anteriores Ejemplos 16-30:

Tabletas de Compuesto de la Fórmula I (70 mg)		
Material (Nombre Químico)	Porcentaje de la Fórmula (%p/p)	Dosis Unitaria (mg)
Intragranular		
Compuesto de la fórmula I	1,43	1,00
Lactosa 200M	70,86	49,60
Almidón de maíz	20,00	14,00
Povidona K30	3,00	2,10
Glicolato sódico de almidón	2,00	1,40
Tween 80V	0,14	0,10
Agua	Cantidad Necesaria	Cantidad Necesaria
Extragranular		
Glicolato sódico de almidón	2,00	1,40
Estearato de magnesio	0,57	0,40
Total	100,00	70,00

Ejemplo 33

Tamaño de lote: 500 g

Se prepararon tabletas de 70 mg que contenían 1 mg del compuesto de la fórmula I con la composición indicada en la siguiente tabla, usando parámetros similares a aquellos de los anteriores Ejemplos 16-30:

Tabletas de Compuesto de la Fórmula I (70 mg)		
Material (Nombre Químico)	Porcentaje de la Fórmula (%p/p)	Dosis Unitaria (mg)
Intragranular		
Compuesto de la fórmula I	1,40	0,98
Lactosa 200M	62,50	43,75
Avicel PH101	5,00	3,50
Povidona K30	3,00	2,10
Glicolato sódico de almidón	2,00	1,40
Tween 80V	0,10	0,07
Acido tartárico	6,00	4,20
Agua	Cantidad Necesaria	Cantidad Necesaria
Extragranular		
Avicel PH101	17,50	12,25
Glicolato sódico de almidón	2,00	1,40
Estearato de magnesio	0,50	0,35
Total	100,00	70,00

Ejemplo 34

Tamaño de lote: 500 g

Materiales	Porcentaje de Fórmula (% p/p)	Dosis Unitaria (mg)
Compuesto de fórmula I	1,40	0,98
Lactosa anhidra	71,60	50,12
Avicel PH112	22,50	15,80
Glicolato sódico de almidón	4,00	2,80
Estearato de magnesio	0,50	0,40
Total	100,00	70,00

Ejemplo 35

Tamaño de lote: 500 g

Materiales	Porcentaje de Fórmula (% p/p)	Dosis Unitaria (mg)
Compuesto de fórmula I	1,40	0,98
Manitol (SD200)	71,60	50,12
Avicel PH112	22,50	15,80
Glicolato sódico de almidón	4,00	2,80
Estearato de magnesio	0,50	0,40
Total	100,00	70,00

ESTUDIO EXPERIMENTAL DE LAS

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DEL INVENTO

Prueba de disolución:

Aparatos

Se usan los siguientes materiales para la prueba de disolución:

- Aparato tipo USP 2:Sotax AT7 Estación para Prueba de Disolución o equivalente, 6 cubetas de disolución de 1000 ml y 6 paletas.
- Sistema de HPLC Agilent 1100 con adquisición de datos (Chemstation Plus).
- Balanza Analítica METTLER Modelo AX 205 DR
- Sistema Milli-Q Gradient A10 Millipore, F1KN1309 H

Condiciones de operación del aparato

Se usaron las siguientes condiciones para la prueba de disolución:

❖ Aparato de disolución:

- Temperatura: 37,0 ± 0,5°C
- Velocidad: 50 ± 2 rpm
- Volumen: 900 ml
- Medio de disolución: Tampón pH = 6,8 con 0,05% de Tween 80

- ° Volumen de muestreo: 12 ml sin reemplazo del medio
- ° Punto(s) en el tiempo
del muestreo: perfil a los 5, 10, 15, 30, 45, 60 min.
- ° Fase estacionaria: EC 250/3 Nucleodur C18 gravedad $3\mu\text{m}$
(cat. No. 7600820.30)
- ° Columna: 250 mm x 3,00 mm $3\mu\text{m}$ (Macherey-Nagel)
- ° Fase móvil: Isocrática
- ° Volumen inyectado: 10 μl
- ° Temp. de columna: 25°C
- ° Temp. de muestreador
automático: 25°C
- ° Velocidad de flujo: 0,5 ml/min.
- ° Presión: 149 bar
- ° Long. de onda de detec.: 260 nm
- ° Tiempo de cromatograma: 10 min
- ° Fase móvil: Mezclar bien 850 ml de acetonitrilo,
150 ml de agua y 5 ml de ácido tri-
fluoroacético. Desgasear antes de usar

Protocolo

Se preparan 10 l del *medio de disolución* como sigue:
79,85 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 69,55 g de Na_2HPO_4 y 5 g de Tween 80 se diluyen con agua hasta tener un volumen total de 10 l.

Se prepara una *solución estándar de referencia* del compuesto de la fórmula I en duplicado. Una de las soluciones estándar de referencia será usada como la solución estándar de referencia de trabajo, y la otra solución estándar se usará como una solución estándar de referencia de control. Una solución estándar de referencia del compuesto de la fórmula I se obtiene como sigue:

Se pesan 55 mg de compuesto de la fórmula I en un matraz volumétrico de 250 ml y se agregan 4 ml de acetonitrilo.

La mezcla es sonicada por 5 minutos. Después que el compuesto de la fórmula I se ha disuelto completamente, se agrega medio de disolución hasta completar 250 ml. Se toman con una pipeta 10,0 ml de esta solución colocándolos en un matraz volumétrico de 200 ml y se agrega medio de disolución hasta completar 250 ml. La concentración de compuesto de la fórmula I en la solución estándar de referencia es así de 11 µg/ml.

La solución de muestra de disolución se prepara como sigue:

Se transfieren 900 ml de medio de disolución dentro de cada recipiente del aparato de disolución. El medio de disolución es dejado equilibrarse por lo menos durante 30 minutos en el lote de disolución a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Se deja caer dentro de cada recipiente una tableta de 10 mg del compuesto de la fórmula I. Se retiran 12 ml de solución de muestra de cada recipiente a los 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos. No se requiere nada de medio de reemplazo. La solución de muestra es filtrada sin demora a través de un filtro Gelman de 1 µm de fibra de vidrio para jeringa, modelo Akrodisk, en un pomo para HPLC y es enfriada a la temperatura ambiente.

Se usa la siguiente secuencia de inyección para llevar a cabo el análisis de HPLC:

- el medio de disolución es inyectado una vez;
- la solución estándar de referencia de trabajo es inyectada 6 veces consecutivamente;
- la solución estándar de referencia de control es inyectada dos veces;
- cada solución de muestra es inyectada una vez.

Después de las seis inyecciones de muestras, se vuelve a inyectar la solución estándar de referencia de trabajo

para asegurar que la variación del sistema esté dentro del límite (2,0%).

Deben satisfacerse los siguientes criterios:

- ❖ La solución estándar de referencia de trabajo es inyectada consecutivamente seis veces. El % de RSD de los factores de respuesta (esto es, la concentración de la solución de referencia dividida por el área de los valores máximos de la solución de referencia) debe ser $\leq 2,0\%$. La RSD total del factor de respuesta del compuesto de la fórmula I en la solución estándar de referencia de trabajo inyectada a través de todo el ciclo debe ser $\leq 2,0\%$.
- ❖ La diferencia relativa entre el factor de respuesta promedio de 6 inyecciones de la solución estándar de referencia de trabajo y el promedio de 2 inyecciones de la solución estándar de referencia de control debe ser $\leq 1,5\%$

Los resultados pueden calcularse usando las siguientes fórmulas:

$$D(\%) = \frac{C_n V_n + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V_r}{T} \times 100$$

$$V_n = V - V_r(n-1)$$

$$C = \frac{A_{spl}}{A_{std}} \times c_{std}$$

$C_{std} = \frac{W_{std}}{DF_{std}} \times$ N	Tiempo de Muestreo (min)	$\sum_{i=1}^{n-1} C_i V_r$
1	5	0
2	10	$C_1 V_r$
3	15	$(C_1 + C_2) V_r$
4	30	$(C_1 + C_2 + C_3) V_r$
5	45	$(C_1 + C_2 + C_3 + C_4) V_r$
6	60	$(C_1 + C_2 + C_3 + C_4 + C_5) V_r$
etc.		

en donde:

D(%) = compuesto de la fórmula I disuelto en base a cantidad rotulada

C_n = concentración de compuesto de la fórmula I para la n^a inyección, en mg/ml

V = volumen inicial de medio de disolución, en ml = 900

V_r = volumen de medio de disolución retirado de cada inyección, en ml = 12

V_n = volumen efectivo de medio de disolución, en ml, para la n^a inyección

T = cantidad rotulada de compuesto de la fórmula I por tableta = 10 mg

n = n^o muestreo

A_{spl} = área de los valores máximos del compuesto de la fórmula I obtenida de la solución de muestreo

A_{std} = área de los valores máximos del compuesto de la fórmula I obtenida de la solución estándar de referencia de trabajo

C_{std} = concentración en mg/ml, del compuesto de la fórmula I en la solución estándar de referencia de trabajo

W_{std} = peso del compuesto de la fórmula I en la solución estándar de referencia de trabajo, en mg

P_{std} = potencia de sustancia de referencia del compuesto de la fórmula I en %

DF_{std} = factor de dilución de la solución estándar, en ml = 5'000

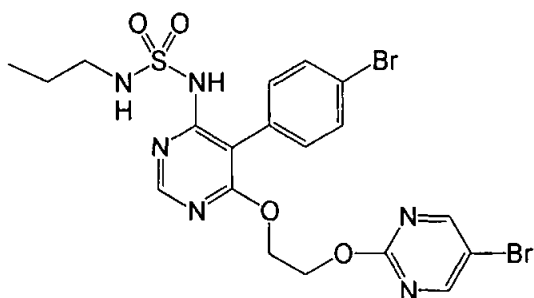
Resultados de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con el invento

Cuando las composiciones de los Ejemplos 16-20 son probadas usando el protocolo explicado, muestran el perfil de disolución mostrado en la Figura 1 (en donde el porcentaje de disolución (eje Y) está representado en función del tiempo en minutos (eje X)).

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, **CARACTERIZADA** porque comprende:

a) un compuesto de la fórmula I como está dibujada a continuación, o una sal, solvato, hidrato o forma morfológica farmacéuticamente aceptable de éste,



- b) un relleno,
- c) un desintegrante,
- d) un agente tensoactivo, y
- e) un lubricante.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **CARACTERIZADA** porque:

el relleno se selecciona de uno o más de los siguientes: lactosa, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, fosfato de calcio dibásico dihidratado (CaHPO₄•2H₂O), celulosa microcristalina, maltodextrina y manitol; el desintegrante se selecciona de uno o más de los siguientes: croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona entrecruzada, polivinilpirrolidona, ácido algínico, alginato sódico, almidón pregelatinizado, goma guar, arcillas y resinas de intercambio iónico; el agente tensoactivo se selecciona de los siguientes: laurilsulfato sódico, polisorbato, polímeros

de polietileno polioxipropileno, estearatos de polioxietileno, sulfosuccinato de dioctilo y sodio, ésteres de ácidos grasos de sorbitan polioxietilenados, éteres de alquilo C_{1-4} polioxietilenados, monoésteres de sacarosa y ésteres y éteres de lanolina; y el lubricante se selecciona de los siguientes: estearato de magnesio, aluminio o calcio, ácido esteárico, fumarato de estearilo sódico, talco, benzoato sódico, ácido mono graso de glicerilo, polietilenglicol, aceite hidrogenado de semilla de algodón, aceite de ricino y ésteres de sacarosa.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, **CARACTERIZADA** porque comprende:

- a) un compuesto de la fórmula I como se define en la reivindicación 1, o una sal, solvato, hidrato o forma morfológica farmacéuticamente aceptable de éste.
- b) uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en lactosa, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, hidrofosfato de calcio y celulosa microcristalina,
- c) polivinilpirrolidona,
- d) glicolato sódico de almidón,
- e) un agente tensoactivo, y
- f) un lubricante.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, **CARACTERIZADA** porque comprende:

- a) un compuesto de la fórmula I como se define en la reivindicación 1, o una sal, solvato, hidrato o forma morfológica farmacéuticamente aceptable de éste, en una cantidad total hasta de 50% en peso

basada en el peso total de la composición farmacéutica,

- b) uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en lactosa, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, hidrofosfato de calcio y celulosa microcristalina, en una cantidad total de 10% a 95% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica,
- c) polivinilpirrolidona, en una cantidad total hasta de 20% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica,
- d) glicolato sódico de almidón, en una cantidad total hasta de 30% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica,
- e) un agente tensoactivo, en una cantidad total hasta de 7% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica, y
- f) un lubricante, en una cantidad total hasta de 10% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, **CARACTERIZADA** porque comprende:

- a) un compuesto de la fórmula I como se define en la reivindicación 1, o una sal, solvato, hidrato o forma morfológica farmacéuticamente aceptable de éste.
- b) lactosa, o lactosa monohidratada,
- c) celulosa microcristalina,
- d) polivinilpirrolidona,
- e) glicolato sódico de almidón,

- f) un agente tensoactivo, y
- g) un lubricante.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **CARACTERIZADA** porque el agente tensoactivo es un polisorbato.

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, **CARACTERIZADA** porque el lubricante es estearato de magnesio.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, **CARACTERIZADA** porque contiene además un agente deslizante.

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, **CARACTERIZADA** porque comprende:

- a) un compuesto de la fórmula I como se define en la reivindicación 1, o una sal, solvato, hidrato o forma morfológica farmacéuticamente aceptable de éste.
- b) uno o más excipientes seleccionados del grupo que comprende lactosa, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, hidrofosfato de calcio y celulosa microcristalina,
- c) polivinilpirrolidona,
- d) glicolato sódico de almidón,
- e) laurilsulfato sódico,
- f) dióxido de silicio coloidal, y
- g) estearato de magnesio.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, **CARACTERIZADA** porque comprende:

- a) un compuesto de la fórmula I como se define en la reivindicación 1, o una sal, solvato, hidrato o forma morfológica farmacéuticamente aceptable de éste, en una cantidad total hasta de 50% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica,
- b) una mezcla de por lo menos uno o más de un relleno en una cantidad total de 30% a 85% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica,
- c) polivinilpirrolidona, en una cantidad dentro de un rango total de 2 a 5% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica,
- d) glicolato sódico de almidón, en una cantidad total hasta de 5% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica,
- e) un agente tensoactivo, en una cantidad total hasta de 3% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica,
- f) un agente deslizante en una cantidad total hasta de 1% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica, y
- g) un lubricante, en una cantidad total hasta de 3% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica,

con lo cual el porcentaje en peso total de la composición farmacéutica es de 100%.

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, **CARACTERIZADA** porque contiene además ácido tartárico.

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, **CARACTERIZADA** porque tiene la forma de una cápsula.

13. Una composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, **CARACTERIZADA** porque tiene la forma de una tableta.

14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, **CARACTERIZADA** porque está recubierta por una película protectora, en donde el material de recubrimiento que forma dicha película protectora contiene un polímero de baja permeabilidad al vapor de agua y el peso de dicho material de recubrimiento es de 2 a 8% del peso de la tableta antes de ser recubierta.

15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, **CARACTERIZADA** porque el material de recubrimiento contiene además un agente plastificante, un agente tensoactivo y/o un lubricante/deslizante. 14. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para el uso como medicamento.

16. El uso de un compuesto de la fórmula I como se define en la reivindicación 1, o una sal, un solvato, un hidrato o una forma morfológica de éste, **CARACTERIZADO** porque

es para la preparación de un medicamento, para ser utilizado en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar.

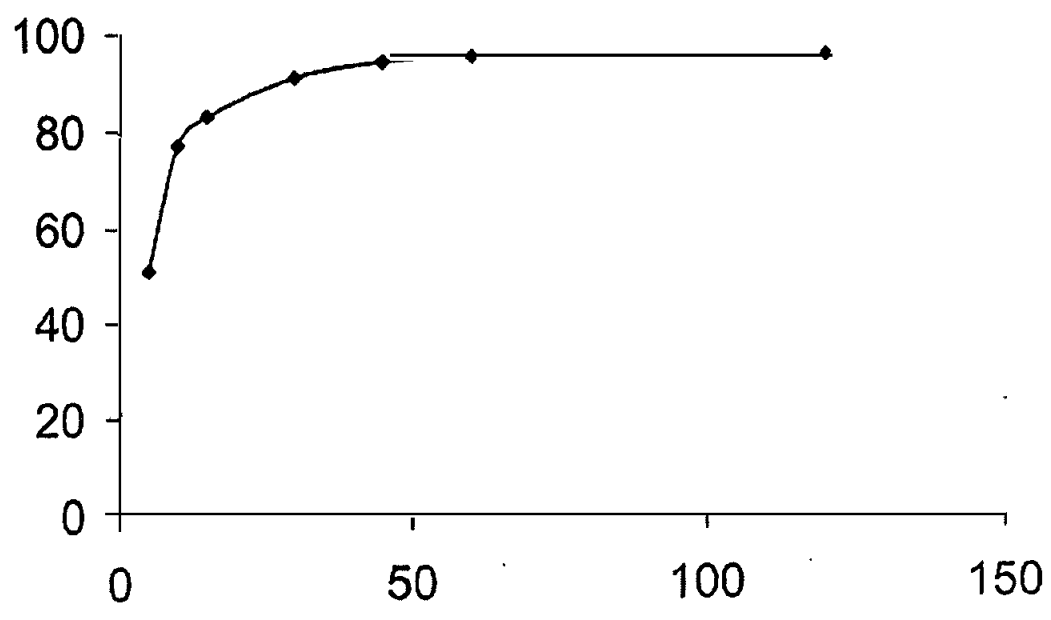


Figura 1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-025163- -00000-0000

Fecha: 2008-03-10 16:18:03 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 74

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 25
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [x] 7 4
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x] 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 _____
Conmutador: 3 82 08 40

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

76

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ACTELION PHARMACEUTICAL LTD

REFERENCIA	Radicación No.	8 25163
	Solicitud internacional	PCT/IB2006/053210
	Fecha inicio fase nacional	12/04/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	5227

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.

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 CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 18 ABR. 2008
adpall