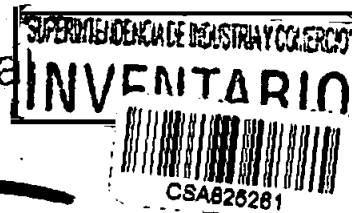


Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



Organización y
Digitalización CSA Ltda

PCT
SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

08-33859

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO: FORMULACION RETARDADA PARA PRALNACASÁN

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K 9/20, A61K 9/00

71. SOLICITANTE: SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

DOMICILIO: D-65929 Frankfurt am Main - ALEMANIA

74. APODERADO: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

4 ABR. 2008

22. BOGOTA, D.C.,



No. 08-033859-00000-0000

Fecha: 2008-04-04 11:52:17 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

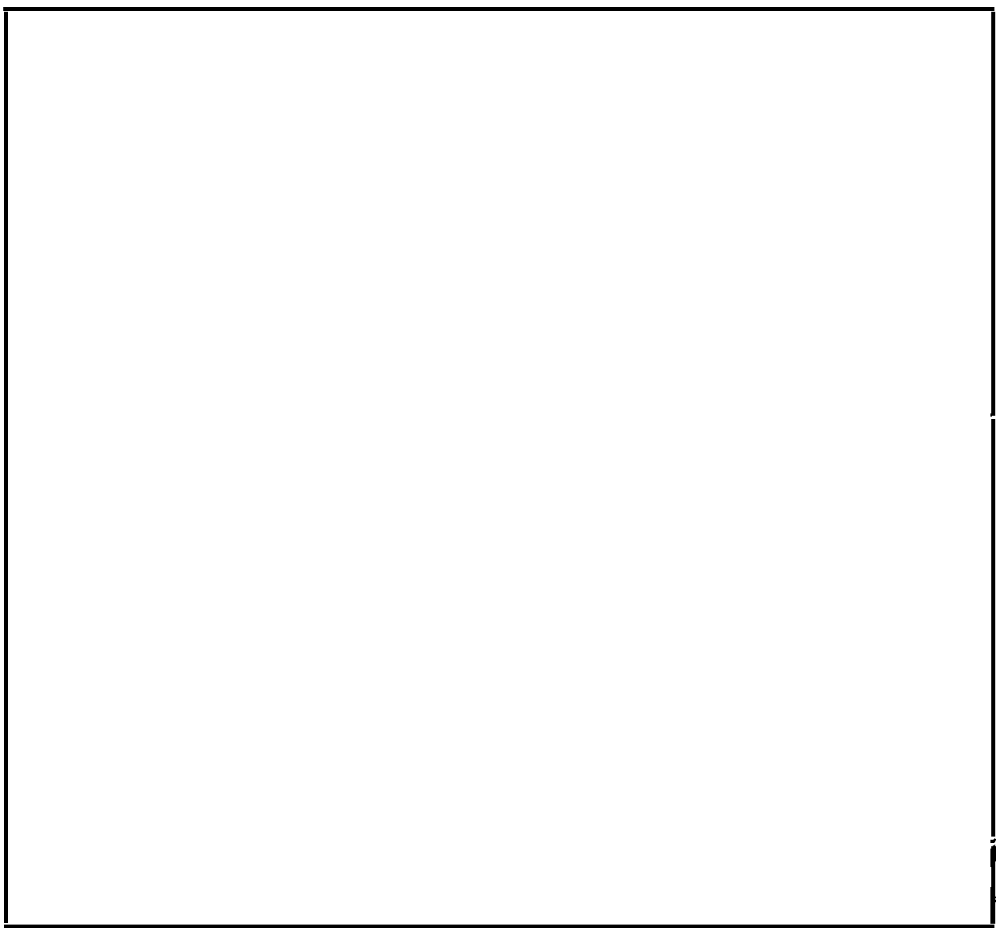
SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I		☒ Capítulo II	
SOLICITANTE (71)	Nombre: SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH	C.C. ☐ NIT ☐	
	Dirección: D-65929 Frankfurt am Main ALEMANIA	C.E. ☐ Otro ☐	
	Domicilio: Frankfurt am Main ALEMANIA	Cual ☐	
	Lugar de Constitución: ALEMANIA	Número ☐	
Teléfono: Fax:			
E-mail:			
REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: DR. LUIS PATIÑO LEYVA	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: Carrera 11A No. 94-76, Of. 308	C.C. ☒ NIT ☐	
	Teléfono: 616 1948 Fax: 616 3976	C.E. ☐ Otro ☐	
	E-mail: GUSTAVO HOLLMANN@etb.com	Cual ☐	
Número 2.930.616 TPA 2698			
INVENTOR (ES) (72)	CAREN SOENNICHSEN Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 65926 Frankfurt am Main ALEMANIA		ROLAND WESCH Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 65926 Frankfurt am Main ALEMANIA
	HEIKO MEIER Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 65926 Frankfurt am Main ALEMANIA		
PCT (86)			
Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/009466		Fecha 29/09/2006	
Publicación Internacional No. WO 2007/042160 A1		Fecha 19/04/2007	
Título (54)			
FORMULACION RETARDADA PARA PRALNACASAN			
Clasificación Internacional (51) A61K 9/20; A61K 9/00			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	DE	08/10/2005	10 2005 048 293.7
SI ☒ NO ☐			
Comprobante de pago No. 08-26.697 Fecha 2 de abril de 2008			

10

Anexos

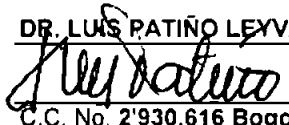
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Tarjeta de Propietario, Extracto para la publicación y Forma PCT/IB/306

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA: 

C.C. No. 2'930.616 Bogotá - TPA 2.698 C.S.J.

2108

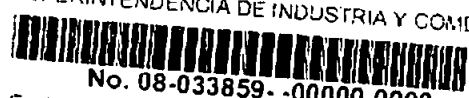
20195

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 26.697
FECHA : ABRIL 2 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-033859- -00000-0000

Fecha: 2008-04-04 11:52:17 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

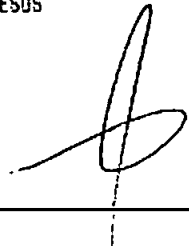
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
6 HOLLMAN RESTREPO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	052754387	4638607	02/04/2008	1,208,000.00
6 HOLLMAN RESTREPO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4638608	02/04/2008	3,507,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

The undersigned, acting on behalf of and representing of domiciled in, hereby appoint(s) LUIS PATIÑO LEYVA and/or GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia, as our true and legal attorney with the necessary powers:

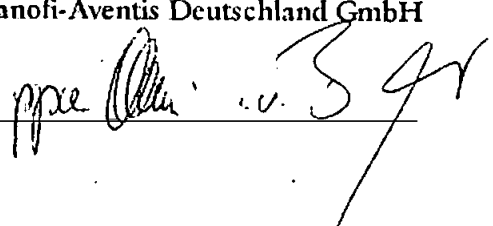
1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial models, as well as their assignments, extensions and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on patent matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to patents.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties; and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, conciliating, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in on this day of of

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Signature: 

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

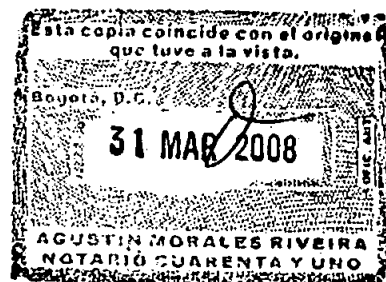
Yo (nosotros), obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en, nombro(amos) a LUIS PATIÑO LEYVA y/o GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, Cra 11ª No 94-76, Oficina 308, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, así como sus trasposos, prórrogas y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre patentes; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con patentes.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, conciliar, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en el de de



Der Notar versichert, daß er die Beteiligten nach einer Vorbefassung im Sinne des § 3 Abs. 1 Satz 1 Nr. 7 BeurkG gefragt hat. Die Frage wurde verneint.

The Notary Public confirms, that he has asked the participants, if there has been a prior involvement in the meaning of § 3 section 1 sentence 1 No. 7 BeurkG (Law on Notarization). This question was answered in the negative.

Die vorstehenden, heute vor mir anerkannten Unterschriften von

It is officially certified that

1. Prokurist Dr. Elmar-Michael Wein, Niedernhausen,
2. Handlungsbevollmächtigter Dieter Breuer, Frankfurt,

warden hiermit beglaubigt.
Sie sind mir persönlich bekannt.

have signed this document.
They are personally known to me.

Gleichzeitig wird bestätigt, daß die Personen zu 1) und 2) gemeinsam zeichnungs- und vertretungsberechtigt sind für die

At the same time it is confirmed that the persons 1) and 2) are entitled to jointly sign and represent in legally binding manner the

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH in Frankfurt am Main

laut Eintragung im Handelsregister -HR B 40661-, das vom Notar am 10. Oktober 2005 eingesehen wurde, bzw. lt. vorliegender Vollmacht.

according to the Commercial Register -HR B 40661-, which has been inspected by the Notary Public on October 10, 2005, or according to the letter of authorization, which I have before me.

Frankfurt am Main, den 01. Dezember 2005

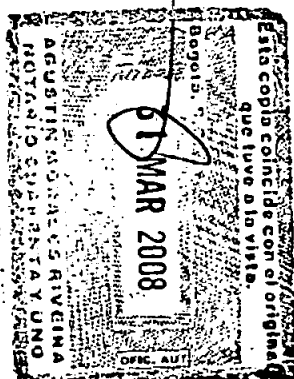


Friedrich, Notar

Kostenrechnung :

Wert : 10.000,-- EUR	
Gebühr §§ 141, 32, 45 Kost.O.	13,50 EUR
Gebühr § 150 Kost.O.	13,-- EUR
Steuer 16 %	4,24 EUR
	<u>30,74 EUR</u>

Notar





APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

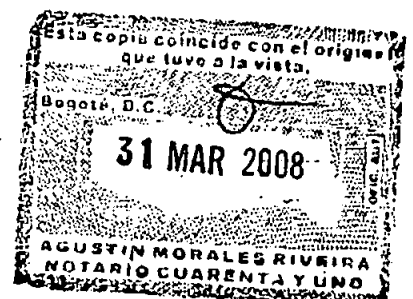
1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Friedrich
3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des(der)
Notars

Bestätigt

5. in Frankfurt/Main
6. am 05.12.05
7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 91 Ea A 9637
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift



i.A. Simon



[Traducción Oficial del Alemán]

Registro Notarial Número 1529/2005

El suscrito Notario confirma que él preguntó a los participantes acerca de un eventual impedimento en el sentido del Artículo 3 inciso 1 frase 1 numeral 7 de la Ley de Notarización. La pregunta fue contestada negativamente.

Auténtico oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, las cuales fueron reconocidas en mi presencia el día de hoy como las suyas propias por

1. Apoderado Dr. Elmar-Michael Wein, domicilio Niedernhausen,
2. Apoderado Dieter Breuer, domicilio Frankfurt,

quienes son conocidos personalmente por el suscrito Notario.

Al mismo tiempo confirmo que las personas señaladas en 1) y 2) se encuentran legalmente autorizados para firmar conjuntamente en nombre y representación de la compañía

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
domiciliada en Frankfurt am Main

según consta en la correspondiente entrada del Registro Comercial HRB 40661 del Juzgado Municipal de Frankfurt am Main que fue revisado por el Notario el día 10 de Octubre de 2005 o según consta en el poder que él ha tenido a la vista.

Frankfurt am Main, 01 de Diciembre de 2005

KLAUS PETER FRIEDRICH, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN
(Firma y Sello Oficial)

Nota de gastos:

Valor del negocio: 10.000,-- EUROS

Impuesto Artículo 141, 32, 45 Disp. Impuestos 13,50 EUROS

Impuesto Artículo 150 Disposición de Impuestos 13,-- EUROS

I.V.A. 16% 4,24 EUROS

Total: 10.017,74 EUROS

Esta copia coincide con el original que tuvo la vista.

Agosto, D.C.

31 MAR 2008

AGUSTIN MORALES RIVERA
NOTARIO CUARENTAY UNO

Klaus Peter Friedrich, Notario (Firma)

APOSTILLA

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

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por: Friedrich

3. En su calidad de: Notario nombrado oficialmente

4. Y lleva el sello oficial del: Notario

Confirmado

5. En: Frankfurt am Main

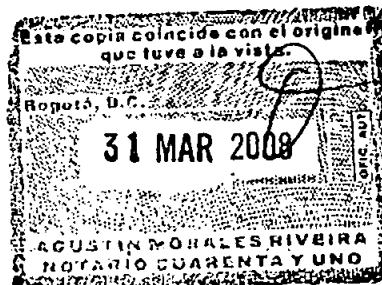
6. El día: 05.12.05

7. Por: El Señor Presidente del Tribunal Regional

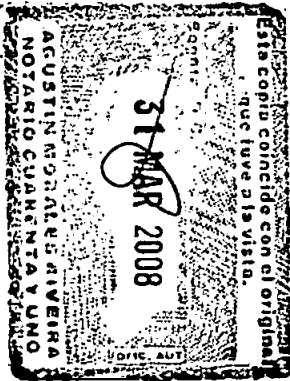
8. Bajo el No.: 91 Ea A 9637

9. Sello: EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL
EN FRANKFURT AM MAIN

10. Firma: Por encargo: Simon



ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2483 Minjusticia



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

400145
Adolf Watzke
COTA FIRMADA POR EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 DIC 27 P 12:03

Ullrich
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

**CERTIFICACIÓN
SOCIEDADES**

El(la) infrascrito(a) _____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) _____ es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____ de _____ que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____
Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____

**Certification
Companies**

The undersigned Klaus Peter Friedrich certifies that the preceding signatures reading Elmar-Michael Wein and Dieter Breuer are authentic; that the signers at present fill the position of Prokurist and of Authorized Signatory of Sanofi Aventis Deutschland GmbH; that they are empowered to grant this power and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in Frankfurt am Main in accordance with the Laws of Germany.

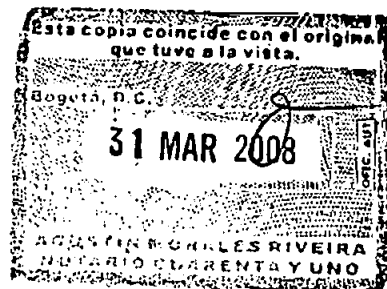
All the foregoing facts are known to me due to my having examined the respective documents to which I attest.

Signed in
Frankfurt am Main

on this 19 day _____ of May 2006



Friedrich, Notary Public



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)



1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Friedrich
3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des(der)
Notars

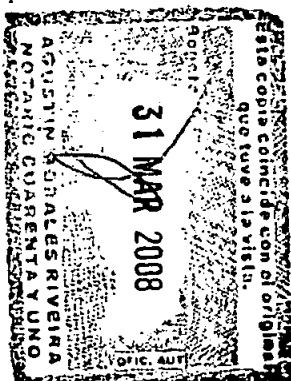
Bestätigt

5. in Frankfurt/Main
6. am 22.05.06
7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 91 Ea A 4735
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift



10. Unterschrift

i.A. Simon



[Traducción Oficial del Inglés]

Certificación

Compañías

El suscrito, Klaus Peter Friedrich certifica que las firma que aparecen anteriormente, en las que se lee Elmar-Michael Wein y Dieter Breuer son auténticas; que los firmantes ocupan en la actualidad los cargos de Apoderado y Signatario Autorizado respectivamente de la compañía Sanofi Aventis Deutschland GmbH; que ellos se encuentran autorizados para otorgar este poder y que la mencionada compañía existe, cumple con su objeto social y está organizada en Frankfurt am Main de conformidad con las Leyes Alemanas.

Yo conozco todos los hechos arriba mencionados por haber examinado personalmente los respectivos documentos, de los cuales doy testimonio.

Firmado en

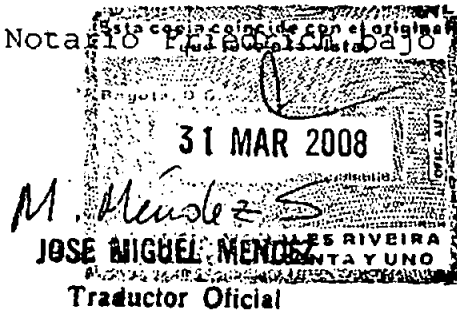
Frankfurt am Main

El día de hoy, 19 de Mayo de 2006

KLAUS PETER FRIEDRICH, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)

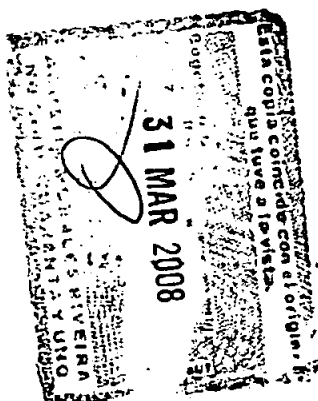
[Apostilla en Alemán fechada el 22.05.06 que legaliza la firma del Notario el No. 91 Ea A 4735]



Reg. 911 de Mayo 1988 MINJUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO



1962770
Alguno Pender
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES DE

2006 JUN 18 A 10:59
Jefe de Delegaciones
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. April 2007 (19.04.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/042160 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 9/20 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/009466
- (22) Internationales Anmeldedatum:
29. September 2006 (29.09.2006)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
10 2005 048 293.7 8. Oktober 2005 (08.10.2005) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SOENNICHSEN, Caren [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). WESCH, Roland [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). MEIER, Helko [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): 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, GI, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LI, 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) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (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).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

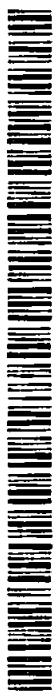
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: RETARD FORMULATION FOR PRAI.NACASAN

(54) Bezeichnung: RETARDFORMULIERUNG FÜR PRAI.NACASAN

(57) Abstract: The inventive retard tablets comprising at least two layers, wherein at least one layer rapidly releases a drug 1S 9S (RS, 3S) N-(2-Ethoxy-5-oxo-tetrafur-3-yl)-6, 10-dioxo-9-(isochinolin-1-yl-amino)-1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10-octahydro-6-H-pyridazino [1, 2-a] [1, 2] diazepin-1-carboxamide and/or the salts or derivatives thereof and/or acids released therefrom and at least one layer releases a drug 1S, 9S (RS, 3S) N-(2-Ethoxy-5-oxo-tetrafur-3-yl)-6, 10-dioxo-9-(isochinolin-1-yl-amino)-1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10-octahydro-6-H-pyridazino [1, 2-a] [1, 2] diazepin-1-carboxamide and/or the salts or derivatives thereof and/or acids released therefrom in a delayed manner for treating autoimmune diseases, type I and type II diabetes, rheumatoid arthritis, osteoarthritis and/or psoriasis

(57) Zusammenfassung: Retardtablette bestehend aus mindestens zwei Schichten, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine Schicht das Arzneimittel 1S 9S (RS, 3S) N-(2-Ethoxy-5-oxo-tetrafur-3-yl)-6, 10-dioxo-9-(isochinolin-1-yl-amino)-1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10-octahydro-6-H-pyridazino [1, 2-a] [1, 2] diazepin-1-carboxamide und/oder dessen Salze oder Derivate und/oder die freien Säuren davon, schnell abgibt und mindestens eine Schicht das Arzneimittel 1S, 9S (RS, 3S) N-(2-Ethoxy-5-oxo-tetrafur-3-yl)-6, 10-dioxo-9-(isochinolin-1-yl-amino)-1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10-octahydro-6-H-pyridazino [1, 2-a] [1, 2] diazepin-1-carboxamide und/oder dessen Salze oder Derivate und/oder die freien Säuren davon retardiert abgibt zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten, Diabetes Typ I und Typ II, rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, und/oder Psoriasis.



WO 2007/042160 A1

Retardformulierung für Pralnacasan

Die Erfindung betrifft eine Retardformulierung enthaltend Pralnacasan.

5 Pralnacasan (1S, 9S (RS, 3S) N-(2-Ethoxy-5-oxo-tetrafuran-3-yl)-6,10-dioxo-9-(isochinolin-1-oyl-amino)-1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10-octahydro-6-H-pyridazino [1, 2-a] [1, 2] diazepin-1-carboxamide sowie seine Salze und Derivate sind aus der WO 97/22619 zur Behandlung z. B. von Autoimmunkrankheiten, Rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, Diabetes Typ I und Typ II und Psoriasis bekannt. Die dabei wirksame
10 Verbindung ist die offenkettige Verbindung 3S(1S, 9S) 3-[6, 10-dioxo-9 (isochinolin-1-oylamino)-1, 2, ,3, 4, 7, 8, 9, 10-octahydro-6H-pyridazino [1, 2-a] [1, 2] diazepin-1-carboxamido]-4-oxobutan Säure, während Pralnacasan das Prodrug bzw. Arzneimittel hierzu ist. In der WO 97/22619 wird auch eine Standardtabelle zur schnellen Freisetzung des Prodrugs beschrieben.

15

Aufgabe der Erfindung war es, eine Retardtablette bereit zu stellen, die es ermöglicht, bei nur einer zweimal täglichen Gabe eine gleichmäßige Abgabe von Pralnacasan und/oder seinen Salzen und/oder Derivaten bei gleichzeitig verringerter
Gesamttagesdosis, verglichen mit der Standardtablette, zu ermöglichen.

20

Gelöst wird die Aufgabe durch eine Retardtablette bestehend aus mindestens zwei Schichten, wobei mindestens eine Schicht das Pralnacasan und/oder seine Salze und/oder seine Derivate schnell abgibt (Initialdosis) und mindestens eine zweite Schicht, die Pralnacasan und/oder seine Salze und/oder seine Derivate retardiert
25 abgibt (Erhaltungsdosis). Die Schichten können sandwichartig übereinander liegen, aber auch als Kern und Mantel angeordnet sein.

Unter „schneller“ Abgabe wird verstanden, dass mindestens 60 % von Pralnacasan bzw. dessen Salze und/oder Derivate bereits innerhalb von 30 Minuten aus der
30 Tablette freigesetzt sind. Unter „retardierender“ Abgabe wird verstanden, dass mindestens 90 % von Pralnacasan bzw. dessen Salze und/oder Derivate nach 180 Minuten freigesetzt sind. Dabei wird das Absorptionsfenster von 6 h auf 8 h verlängert.

In konventionellen, das Arzneimittel schnell abgebenden Tabletten, ist Pralnacasan nur ungenügend wirksam oder müsste so hoch dosiert werden, dass unerwünschte Nebenwirkungen zu befürchten sind. Eine dreimal tägliche Gabe, welche eine einmalig hohe Dosierung vermeiden würde, ist aber bezüglich der Patientencompliance nicht erstrebenswert. Andererseits ist eine übliche Retardtablette für die zweimal tägliche Gabe (Arzneimittelfreigabe über $2 \times 6 = 12\text{h}$) ebenfalls unbefriedigend, weil erstens die Arzneimittelfreisetzung zu langsam verläuft, so dass anfänglich kein ausreichend hoher, therapeutisch wirksamer Blutspiegel erreicht wird, und zweitens der erst im unterem Darmabschnitt (Dickdarm) freigesetzte Arzneimittelanteil dort nicht mehr resorbiert wird, also unwirksam bleibt. Eine Kombination von konventioneller Tablette mit Retardtablette schien aber auch nicht erstrebenswert, weil sich normalerweise beide Teile einer solchen Tablette negativ beeinflussen.

Bei der erfindungsmäßigen, mindestens zweischichtigen Retardtablette zeigt sich überraschend, dass die schnelle Abgabe des Arzneimittels nicht durch den Retardteil negativ beeinflusst wird, d. h. die Schicht(en) mit dem Initialanteil, ermöglicht(en) einen Wirkungseintritt der erfindungsmäßigen Retardtablette, der überraschenderweise nicht langsamer als der der Standardtablette ist, und der Retardanteil wird hinreichend lange und vollständig resorbiert, obwohl dieser Anteil ausschließlich im oberen GT-Trakt resorbiert wird, d. h. der Retardanteil wird nicht nur nicht durch den Initialanteil negativ beeinflusst, sondern überraschenderweise sogar positiv beeinflusst. Insbesondere diese Wirkungsweise war für eine Kombinationstablette nicht vorauszusehen.

Mit der erfindungsgemäßen Retardtablette werden überraschender Weise große Blutspiegelspitzen verhindert, die üblicherweise für toxische Nebenwirkungen eines Arzneimittels verantwortlich sind. Durch den Einsatz der erfindungsgemäßen Retardtablette wird die Patientencompliance verbessert, weil weniger Arzneimittel pro Tag im größeren Dosen eingenommen werden muss. Trotz mehrerer Schichten des Arzneimittels, ist die erforderliche Retardtablette nicht voluminöser als eine Standardtablette. Das ist vor allem für ältere Patienten wichtig und vorteilhaft.

Die erfindungsgemäße Retardtablette besteht bevorzugt aus zwei Schichten, die sowohl als Kern und Mantel, bevorzugt konzentrisch als Kugel oder als Elipsoid, als auch als übereinander liegende Schichten angeordnet sind. Bei der Schichttablette kann es sich um eine Tablette mit kreisrundem oder ovalem Grundriss handeln. In der Kern-Mantel-Anordnung befindet sich die Initialdosis bevorzugt im Außenmantel, die Retarddosis im Kernbereich.

Die bevorzugt zwei Schichten der erfindungsgemäßen Tablette können jeweils neben dem Arzneimittel jeweils einen oder mehrere Füllstoffe, bevorzugt zwei oder drei, und ein oder mehrere Bindemittel bevorzugt ist ein Bindemittel, und ein oder mehrere, bevorzugt ein, Schmiermittel enthalten. Die Füllstoffe, Bindemittel und Schmiermittel können in den jeweiligen Schichten pro Tablette unterschiedlich sein. Auch deren Anzahl kann jeweils unterschieden werden. Bevorzugt sind in der Retardschicht drei unterschiedliche Füllstoffe enthalten, in der schnellfreigebenden Schicht dagegen zwei unterschiedliche Füllstoffe.

Von den Bindemitteln und Schmiermitteln sind in den Schichten bevorzugt die gleichen enthalten.

Die Retardschicht enthält darüber hinaus zusätzlich einen oder mehrere Gelbilder, insbesondere, wenn die Retardschicht die äußere Schicht der Tablette darstellt. Bevorzugt ist ein Gelbilder.

Die schnell freisetzende Schicht enthält zusätzlich ein oder mehrere Zerfallshilfsmittel, bevorzugt ist ein Zerfallshilfsmittel.

Beispiele für Füllstoffe sind Maisstärke, Phosphate, wie Calciumphosphat, Lactose, z.B. Lactose D80, Saccharose, wie Mannitol oder mikrokristalline Cellulosen z.B. Typ 102. Bevorzugt sind Lactose, Mannitol oder mikrokristalline Cellulose. Die Füllstoffe sind in den jeweiligen Schichten im Bereich 0-400 mg/Schicht, bevorzugt 10 – 200, besonders bevorzugt 20-100 erhalten. Sollten pro Schicht zwei oder drei Füllstoffe enthalten sein, so sind diese im Verhältnis von ca. 2:1 bzw. 2:1:1 enthalten. Sollten

zwei Füllstoffe enthalten sein, so bevorzugt Lactose D80 und Mannitol oder mikrokristalline Cellulose.

Sollten drei Füllstoffe enthalten sein, so bevorzugt Laktose D80, mikrokristalline Cellulose und Mannitol.

- 5 Bevorzugt enthält die Retardschicht drei Füllstoffe, die schnellfreisetzende Schicht zwei Füllstoffe.

- Von den Bindemitteln kommen allgemein Celluloseether oder Polyvinylpyrrolidon in Frage. Bevorzugt ist Hydroxypropylcellulose im Bereich 5 – 30 mg/Schicht, bevorzugt
10 10 – 20 mg/Schicht.

- Schmiermittel können die dem Fachmann bekannten Stearate, wie Magnesiumstearat und Fumarate, z.B. Natriumstearyl fumarat sein. Pro Schicht sind davon 5–20 mg vorhanden, in der schnellfreisetzenden Schicht sind bevorzugt 1–5 mg Schmiermittel
15 vorhanden.

- Zusätzlich sind in der Retardschicht ein oder mehrere Gelbilder, wie z. B. Hydroxypropylmethylcellulose oder Carrageen, bevorzugt Hydroxypropylmethylcellulose im Bereich von 20-100 mg/Schicht, besonders
20 bevorzugt 30-50 mg/Schicht enthalten. In der schnellfreisetzenden Schicht ist zusätzlich mindestens ein Zufallshilfsmittel, wie z. B. Croscarmellose oder Crospovidon, bevorzugt Croscarmellose, im Bereich von 5-20 mg/Schicht, bevorzugt 6-15 mg/Schicht enthalten.
- 25 Grundsätzlich sind alle Bestandteile der Tablette, die in beiden Schichten vorkommen, im Verhältnis 1,5-1,0 bis 3,0-1,0, bevorzugt 2,0-1,0 in der Retardschicht zur schnellfreisetzenden Schicht enthalten.

- Dies gilt auch für als Arzneimittel: Die Retardschicht enthält 200-600 mg
30 Arzneimittel/Schicht, bevorzugt 300-500 mg/Schicht. Die schnellfreisetzende Schicht enthält 50-400 mg Arzneimittel/Schicht, bevorzugt 100-300 mg/Schicht.

Bevorzugt ist das Verhältnis 400:200 mg/Schicht. Als Arzneimittel kommt Pralnacasan und/oder dessen Derivate und die jeweiligen Salze als auch die jeweils wirksamen Verbindungen (freie Säuren) in Frage .

- 5 Auch können Mischungen aus Pralnacasan und/oder dessen Salze und/oder dessen Derivate bzw. Mischungen der jeweils freien Säuren vorliegen. Auch Mischungen aus Pralnacasan oder dessen Derivate mit den freien Säuren sind einsetzbar.

- 10 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Retardtablette erfolgt dadurch, dass das Arzneimittel granuliert wird. Dieses Granulat wird mit den zusätzlichen Hilfsstoffen wie Füllstoff, Bindmittel und Schmiermittel vermischt. Speziell für die Retardschicht wird schließlich der Gelbildner zugegeben, bei der schnellfreisetzenden Schicht wird das Zerfallshilfsmittel dazugegeben. Die beiden Schichten werden miteinander zu einer Tablette verpresst.

15

In Figur 1 ist die Wirkstofffreisetzung der erfindungsgemäßen Retardformulierung (Zweischichttablette) mit einer schnellfreisetzenden Tablette und einer Retardtablette (Einschichttablette) verglichen.

- 20 Überraschenderweise zeigt sich, dass bis der erfindungsmäßigen Tablette mindestens 60 % des Arzneimittels bereits nach 30 Minuten freigesetzt ist und mindestens 90 % nach 180 Minuten. Gemäß Figur 2 verlängert die erfindungsgemäße Tablette damit die therapeutische Konzentration im Blut um 2 Stunden über das enge Absorptionsfenster von 6 Stunden hinaus, verglichen mit der schnellfreisetzenden Tablette.

25

Die erfindungsgemäße Retardformulierung wird bevorzugt zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten, Diabetes Typ I und Typ II, Rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis und Psoriasis. Generell können alle in der WO 97/22619 genannten Erkrankungen mit der erfindungsmäßigen Retardtabletten behandelt werden.

30

Die erfindungsgemäße Retardformulierung kann oral in Form von Kapseln und Tabletten verabreicht werden. Bevorzugt wie die Retardformulierung einmal pro Tag

Die Erfindung soll deutlich gemacht werden an folgenden Beispielen
(Zweischichttablette):

	Retardschicht
Pralnacasan	400
Lactose D 80	62
Hydroxypropylcellulose	18
Mikrokristalline Cellulose Typ 102	30
Hydroxypropylmethylcellulose 4000mPas	40
Mannitol	30
Magnesiumstearat	10
SUMME	590
	schnellfreisetzende Schicht
Pralnacasan	200
Lactose D 80	31
Croscarmellose	10
Hydroxypropylcellulose	9
Mikrokristalline Cellulose Typ 102	15
Magnesiumstearat	1,5
SUMME	266,5
	Gesamte Tablette
HMR 3480	600
Lactose D 80	93
Hydroxypropylcellulose	27
Croscarmellose	10
Mikrokristalline Cellulose Typ 102	45
Hydroxypropylmethylcellulose 4000mPas	40
Mannitol	30
Magnesiumstearat	11,5
SUMME	856,5

Angaben in mg/Tablette

Patentansprüche:

1. Retardtablette bestehend aus mindestens zwei Schichten, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine Schicht das Arzneimittel 1S, 9S (RS, 3S) N-(2-Ethoxy-5-oxo-tetrafuran-3-yl)-6,10-dioxo-9-(isochinolin-1-oyl-amino)-1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10-octahydro-6-H-pyridazino [1, 2-a] [1, 2] diazepin-1-carboxamide und/oder dessen Salze oder Derivate und/oder die freien Säuren davon, schnell abgibt und mindestens eine Schicht das Arzneimittel 1S, 9S (RS, 3S) N-(2-Ethoxy-5-oxo-tetrafuran-3-yl)-6,10-dioxo-9-(isochinolin-1-oyl-amino)-1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10-octahydro-6-H-pyridazino [1, 2-a] [1, 2] diazepin-1-carboxamide und/oder dessen Salze oder Derivate und/oder die freien Säuren davon retardiert abgibt.
5
2. Retardtablette nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Tablette aus zwei Schichten besteht, und diese schichtförmig oder als Kern und Mantel angeordnet sind.
10
3. Retardtablette nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Retardschicht als Kern einer Kern-Mantel-Anordnung vorliegt.
15
4. Retardtablette nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass beide Schichten mindestens einen Füllstoff, mindestens ein Bindemittel und mindestens ein Schmiermittel enthalten.
20
5. Retardtablette nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die schnellabgebende Schicht zusätzlich mindestens ein Zerfallshilfsmittel enthält.
25
6. Retardtablette nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die retardierende Schicht mindestens einem Gelbildner enthält.
30

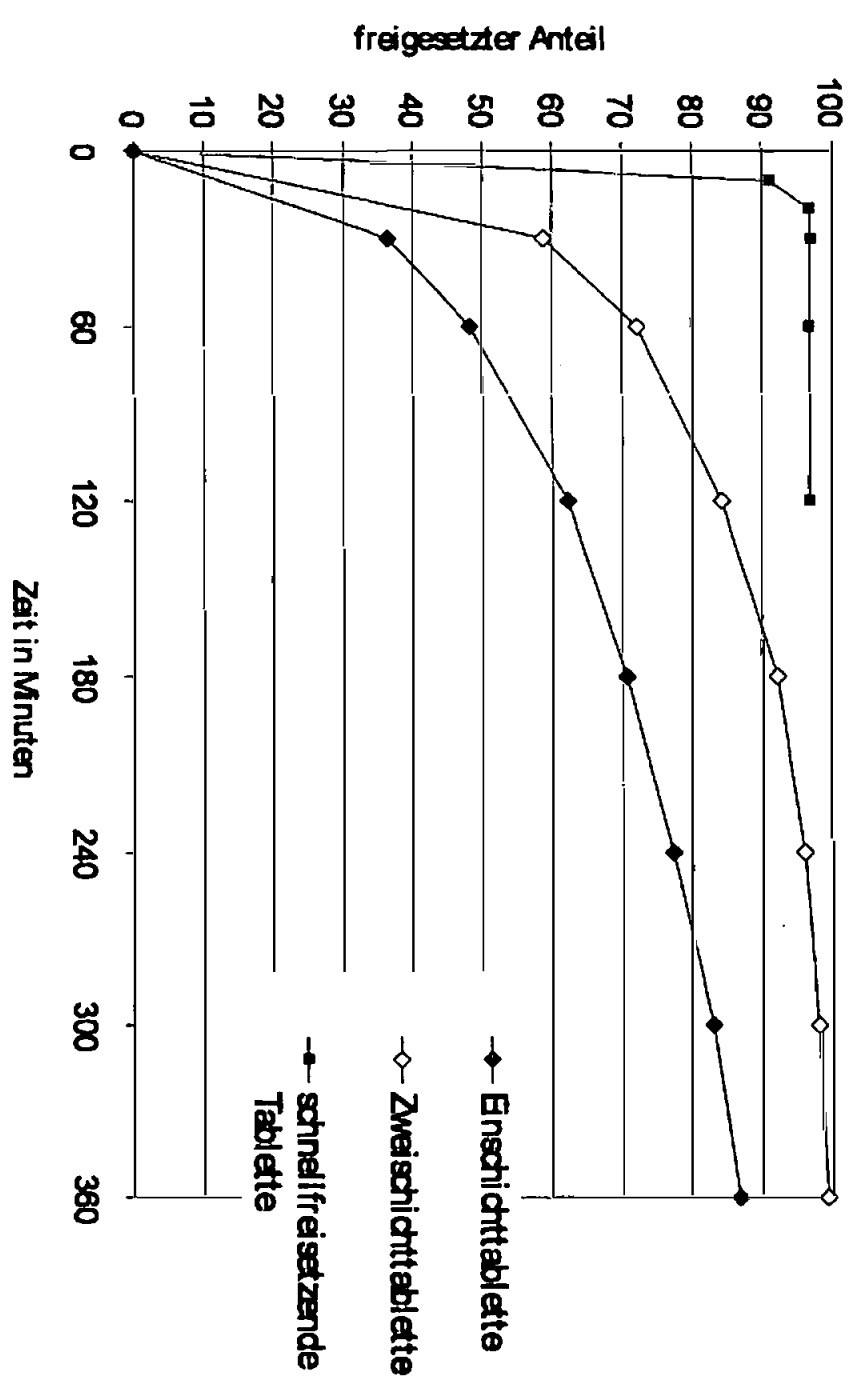
7. Retardtablette nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens 60 % des Arzneimittels nach höchstens 30 Minuten und mindestens 90 % nach 180 Minuten aus der Tablette freigesetzt ist.
8. Retardtablette nach einem oder mehrere der Ansprüche 1 bis 7 zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten, Diabetes Typ I und Typ II, rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, und/oder Psoriasis.

5

10

Wirkstofffreisetzung

Fig. 1



Blood level comparison

Absorption window:

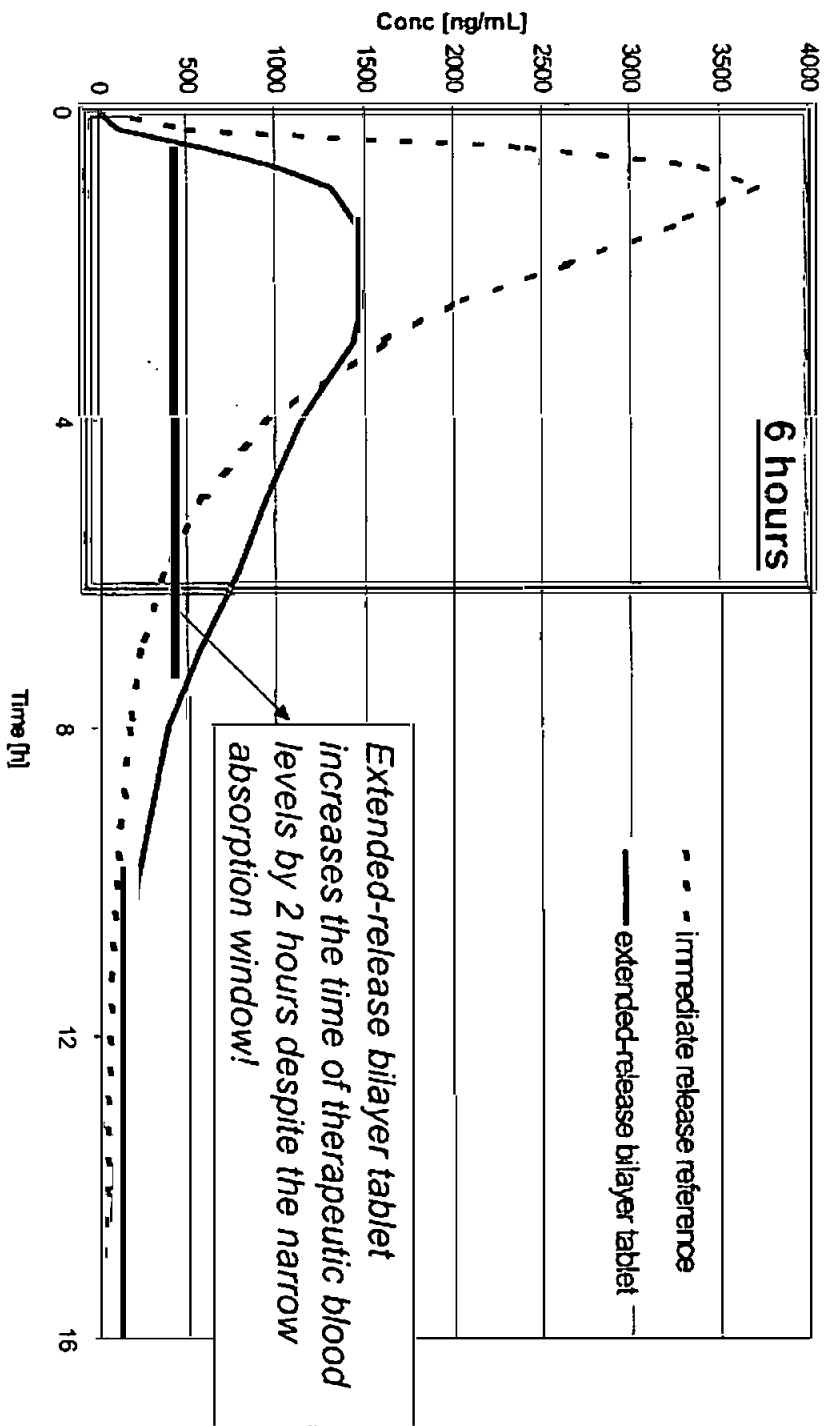


Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/009466

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61K9/20 A61K9/00

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

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

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

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 2 230 185 A (WARNER LAMBERT CO [US]) 17 October 1990 (1990-10-17) the whole document	1-8
A	US 2005/013863 A1 (LIM JONG [US] ET AL) 20 January 2005 (2005-01-20) the whole document	1-8
A	WO 95/01781 A (APPLIED PHARMA RES [CH]; CONTE UBALDO [IT]; MAGGI LAURETTA [IT]; GIUNC) 19 January 1995 (1995-01-19) the whole document	1-8
A	US 2005/053653 A1 (KIDANE ARGAW [US] ET AL) 10 March 2005 (2005-03-10) the whole document	1-8

☐ 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

"I" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 February 2007

Date of mailing of the international search report

06/03/2007

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

TOULACIS, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/009466

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2230185	A	17-10-1990	AU 639231 B2	22-07-1993
			AU 5314490 A	18-10-1990
			CA 2014418 A1	12-10-1990
			NZ 231247 A	25-09-1991
			US 5085865 A	04-02-1992
			ZA 9002792 A	30-01-1991
US 2005013863	A1	20-01-2005	AU 2004258903 A1	03-02-2005
			CA 2531721 A1	03-02-2005
			EP 1646368 A1	19-04-2006
			KR 20060064048 A	12-06-2006
			MX PA06000526 A	30-03-2006
			WO 2005009413 A1	03-02-2005
WO 9501781	A	19-01-1995	CA 2144167 A1	19-01-1995
			EP 0659074 A1	28-06-1995
			IL 109512 A	16-07-2000
			IT 1264696 B1	04-10-1996
			US 5681583 A	28-10-1997
US 2005053653	A1	10-03-2005	CA 2535060 A1	17-03-2005
			EP 1660051 A1	31-05-2006
			WO 2005023228 A1	17-03-2005

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/009466

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61K9/20 A61K9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
A	GB 2 230 185 A (WARNER LAMBERT CO [US]) 17. Oktober 1990 (1990-10-17) das ganze Dokument	1-8
A	US 2005/013863 A1 (LIM JONG [US] ET AL) 20. Januar 2005 (2005-01-20) das ganze Dokument	1-8
A	WO 95/01781 A (APPLIED PHARMA RES [CH]; CONTE UBALDO [IT]; MAGGI LAURETTA [IT]; GIUNC) 19. Januar 1995 (1995-01-19) das ganze Dokument	1-8
A	US 2005/053653 A1 (KIDANE ARGAW [US] ET AL) 10. März 2005 (2005-03-10) das ganze Dokument	1-8

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nachfolgend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. Februar 2007

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

06/03/2007

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 940-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Hervorhebender Beauftragter

TOULACIS, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/009466

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB 2230185 A	17-10-1990	AU 639231 B2	22-07-1993
		AU 5314490 A	18-10-1990
		CA 2014418 A1	12-10-1990
		NZ 231247 A	25-09-1991
		US 5085865 A	04-02-1992
		ZA 9002792 A	30-01-1991
US 2005013863 A1	20-01-2005	AU 2004258903 A1	03-02-2005
		CA 2531721 A1	03-02-2005
		EP 1646368 A1	19-04-2006
		KR 20060064048 A	12-06-2006
		MX PA06000526 A	30-03-2006
		WO 2005009413 A1	03-02-2005
WO 9501781 A	19-01-1995	CA 2144167 A1	19-01-1995
		EP 0659074 A1	28-06-1995
		IL 109512 A	16-07-2000
		IT 1264696 B1	04-10-1996
		US 5681583 A	28-10-1997
US 2005053653 A1	10-03-2005	CA 2535060 A1	17-03-2005
		EP 1660051 A1	31-05-2006
		WO 2005023228 A1	17-03-2005

Formulación retardada para pralnacasán

La invención se refiere a una formulación de liberación extendida que comprende pralnacasán.

5 El pralnacasán (1S,9S)-(RS,3S)-N-(2-etoxi-5-oxotetrafurán-3-il)-6,10-dioxo-9-(isoquinolin-1-ilamino)-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-6H-piridazino[1,2-a][1,2]-diazepin-1-carboxamida y sus sales y derivados se dan a conocer en el documento WO 97/22619 para el tratamiento,
10 por ejemplo, de enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, osteoartritis, diabetes de tipo I y de tipo II y psoriasis. El compuesto que es eficaz a este respecto es el compuesto de cadena abierta ácido 3S-(1S,9S)-3-[6,10-dioxo-9-(isoquinolin-1-ilamino)-1,2,3,4,7,8,9,10-
15 octahidro-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-carboxamido]-4-oxobutanoico, mientras que el pralnacasán es el profármaco o agente farmacéutico del mismo. El documento WO 97/22619 describe también una tabla estándar para la liberación rápida del profármaco.

20 Era un objeto de la invención proporcionar un comprimido de liberación extendida que haga posible con una dosificación de sólo dos veces al día que el suministro de pralnacasán y/o sus sales y/o derivados sea uniforme con, al mismo tiempo una dosis diaria total reducida comparada
25 con el comprimido estándar.

Se consigue el objeto mediante un comprimido de liberación extendida consistente en al menos dos capas, en el que al menos una capa suministra el pralnacasán y/o sus sales y/o sus derivados rápidamente (dosis inicial) y al
30 menos una segunda capa suministra el pralnacasán y/o sus sales y/o derivados en forma extendida (dosis de mantenimiento). Las capas pueden apilarse en forma de sándwich, pero también pueden disponerse como núcleo y

cubierta.

Suministro "rápido" significa que al menos un 60% del pralnacasán o sus sales y/o derivados se libera del comprimido en sólo 30 minutos. Suministro "extendido" 5 significa que al menos un 90% del pralnacasán o sus sales y/o derivados se libera del comprimido en sólo 180 minutos. En este caso, la ventana de absorción se prolonga de 6 h a 8 h.

En comprimidos convencionales que suministran el 10 agente farmacéutico rápidamente, el pralnacasán tiene una eficacia insuficiente o necesitaría utilizarse en una dosis tan alta que se temerían efectos secundarios indeseados. Sin embargo, la administración tres veces al día, que evitaría una dosificación única elevada, no es deseable en 15 términos de cumplimiento del paciente. Por otro lado, el comprimido de liberación extendida convencional es igualmente insatisfactorio para la administración dos veces al día (liberación de agente farmacéutico durante $2 \times 6 = 12$ h) porque, en primer lugar, la liberación del agente 20 farmacéutico tiene lugar demasiado lentamente, de modo que no se alcanzan niveles en sangre suficientemente altos terapéuticamente eficaces inicialmente y, en segundo lugar, la proporción de agente farmacéutico que no se libera hasta el segmento inferior del intestino (intestino grueso) no es 25 absorbida allí y por tanto permanece ineficaz. Sin embargo, una combinación de comprimido convencional con comprimido de liberación extendida también parece indeseable, porque las dos partes de dicho comprimido tienen normalmente efectos adversos entre sí.

30 Se ha encontrado sorprendentemente que, con el comprimido de liberación extendida que tiene al menos dos capas según la invención, el suministro rápido del agente farmacéutico no está afectado adversamente por la parte de

liberación extendida, es decir, la(s) capa(s) con la porción inicial posibilitó(aron) que el inicio de acción del comprimido de liberación extendida de la invención no fuera sorprendentemente más lento que el del comprimido estándar, y la porción de liberación extendida se absorbe suficientemente larga y completamente, aunque esta porción se absorbe exclusivamente en el tracto GI superior, concretamente, la porción de liberación extendida no sólo no se afecta adversamente por la porción inicial sino que, sorprendentemente, se afecta de hecho beneficiosamente. Este modo de acción en particular no era predecible para un comprimido de combinación.

Con el comprimido de liberación extendida de la invención, se evita sorprendentemente la aparición de grandes picos de nivel en sangre que son normalmente responsables de los efectos secundarios tóxicos de un agente farmacéutico. Mejora el cumplimiento del paciente mediante el uso del comprimido de liberación extendida de la invención, porque necesita tomarse menos agente farmacéutico al día en dosis mayores. A pesar de una pluralidad de capas de agente farmacéutico, el comprimido de liberación extendida necesario no es más voluminoso que un comprimido estándar. Esto es importante y ventajoso, en particular para pacientes ancianos.

El comprimido de liberación extendida de la invención consiste preferiblemente en dos capas que están dispuestas ambas en forma de núcleo y cubierta, preferiblemente concéntricamente en forma de esferoide o elipsoide, y en forma de capas apiladas. El comprimido en capas puede ser un comprimido que tenga una forma circular u oval. En la disposición de núcleo-cubierta, la dosis inicial se localiza preferiblemente en la cubierta externa, y la dosis de liberación extendida se localiza en la región de núcleo.

Las preferiblemente dos capas del comprimido de la invención pueden comprender en cada caso, además del agente farmacéutico, en cada caso una o más cargas, preferiblemente dos o tres, y uno o más aglutinantes, se
5 prefiere un aglutinante, y uno o más, preferiblemente un lubricante. Las cargas, aglutinantes y lubricantes pueden ser diferentes en las capas respectivas de cada comprimido. El número de los mismos puede diferir también en cada caso. Se prefiere que estén presentes tres cargas diferentes en
10 la capa de liberación extendida, mientras que hay dos cargas diferentes en la capa de liberación rápida.

Los aglutinantes y lubricantes presentes en las capas son preferiblemente los mismos.

La capa de liberación extendida comprende además
15 adicionalmente uno o más formadores de gel, especialmente cuando la capa de liberación extendida representa la capa externa del comprimido. Se prefiere un formador de gel.

La capa de liberación rápida comprende adicionalmente uno o más disgregantes, se prefiere un disgregante.

20 Son ejemplos de cargas almidón de maíz, fosfatos tales como fosfato de calcio, lactosa, por ejemplo lactosa D80, sacarosa tal como manitol o celulosas microcristalinas, por ejemplo, de tipo 102. Se prefieren lactosa, manitol o celulosa microcristalina. Las cargas se presentan en las
25 respectivas capas en el intervalo de 0-400 mg/capa, preferiblemente 10-200, de forma particularmente preferible 20-100. Si van a estar presentes dos o tres cargas por capa, éstas están presentes en relación de aproximadamente 2:1 ó 2:1:1. Si van a estar presentes dos cargas, son
30 preferiblemente lactosa D80 y manitol o celulosa microcristalina.

Si van a estar presentes tres cargas, son preferiblemente lactosa D80, celulosa microcristalina y

manitol.

La capa de liberación extendida comprende preferiblemente tres cargas, y la capa de liberación rápida dos cargas.

- 5 Son aglutinantes adecuados, en general, éteres de celulosa o polivinilpirrolidona. Se prefiere hidroxipropilcelulosa en el intervalo de 5-30 mg/capa, preferiblemente 10-20 mg/capa.

- 10 Los lubricantes pueden ser los estearatos conocidos por el trabajador experto, tales como estearato de magnesio y fumaratos, por ejemplo, estearilfumarato de sodio. Están presentes 5-20 mg de los mismos en cada capa, y están preferiblemente presentes en la capa de liberación rápida 1-5 mg de lubricante.

- 15 La capa de liberación extendida comprende adicionalmente uno o más formadores de gel tales como, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa o carragenina, preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa en el intervalo de 20-100 mg/capa, de forma particularmente preferible 30-50 mg/capa. La capa de liberación rápida comprende 20 adicionalmente al menos un disgregante tal como, por ejemplo, croscarmelosa o crospovidona, preferiblemente croscarmelosa, en el intervalo de 5-20 mg/capa, preferiblemente 6-15 mg/capa.

- 25 Todos los ingredientes del comprimido que aparecen en las dos capas están en principio presentes en relación 1,5-1,0 a 3,0-1,0, preferiblemente 2,0-1,0 en la capa de liberación extendida, comparada con la capa de liberación rápida.

- 30 Esto se aplica también al agente farmacéutico. La capa de liberación extendida comprende 200-600 mg de agente farmacéutico/capa, preferiblemente 300-500 mg/capa. La capa de liberación rápida comprende 50-400 mg de agente

farmacéutico/capa, preferiblemente 100-300 mg/capa.

La relación es preferiblemente de 400:200 mg/capa. Es adecuado como agente farmacéutico el pralnacasán y/o sus derivados y las sales respectivas, así como los compuestos
5 activos respectivos (ácidos libres).

También es posible que estén presentes mezclas de pralnacasán y/o sus sales y/o sus derivados o mezclas de los respectivos ácidos libres. Pueden emplearse también mezclas de pralnacasán o sus derivados con los ácidos
10 libres.

El comprimido de liberación extendida de la invención se fabrica granulando el agente farmacéutico. Estos gránulos se mezclan con excipientes adicionales tales como carga, aglutinante y lubricante. Finalmente,
15 específicamente para la capa de liberación extendida, se añade formador de gel, y se añade disgregante a la capa de liberación rápida. Se comprimen las dos capas conjuntamente, proporcionando un comprimido.

La Figura 1 compara la liberación de ingrediente activo de la formulación de liberación extendida de la invención (comprimido bicapa) con un comprimido de liberación rápida y un comprimido de liberación extendida (comprimido monocapa).
20

Sorprendentemente, surge que el comprimido de la invención libera al menos un 60% del agente farmacéutico después de sólo 30 minutos, y al menos un 90% después de 180 minutos. Como se muestra en la Figura 2, el comprimido de la invención prolonga por tanto la concentración terapéutica en la sangre en 2 horas más allá de la estrecha
25 ventana de absorción de 6 horas, comparado con el comprimido de liberación rápida.
30

Se prefiere la formulación de liberación extendida de la invención para el tratamiento de enfermedades

autoinmunes, diabetes de tipo I y de tipo II, artritis reumatoide, osteoartritis y psoriasis. En general, todos los trastornos mencionados en el documento WO 97/22619 pueden tratarse con los comprimidos de liberación extendida de la invención.

La formulación de liberación extendida de la invención puede administrarse por vía oral en forma de cápsulas y comprimidos. La formulación de liberación extendida se administra preferiblemente una vez al día. La dosis de agente farmacéutico es de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal al día, preferiblemente de 1 a 50 mg/kg de peso corporal al día.

La invención se va a aclarar mediante los siguientes ejemplos (comprimido bicapa):

	Capa de liberación extendida
Pralnacasán	400
Lactosa D 80	62
Hidroxipropilcelulosa	18
Celulosa microcristalina de tipo 102	30
Hidroxipropilmetilcelulosa de 4.000 mPas	40
Manitol	30
Estearato de magnesio	10
TOTAL	590
	Capa de liberación rápida
Pralnacasán	200
Lactosa D 80	31
Croscarmelosa	10
Hidroxipropilcelulosa	9
Celulosa microcristalina de tipo 102	15
Estearato de magnesio	1,5
TOTAL	266,5
	Comprimido completo
HMR 3480	600
Lactosa D 80	93
Hidroxipropilcelulosa	27
Croscarmelosa	10
Celulosa microcristalina de tipo 102	45
Hidroxipropilmetilcelulosa de 4.000 mPas	40
Manitol	30
Estearato de magnesio	11,5
TOTAL	856,5

Datos en mg/comprimido

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido de liberación extendida consistente en al menos dos capas, en el que al menos una capa
5 suministra el agente farmacéutico (1S,9S)-(RS,3S)-N-(2-etoxi-5-oxo-tetrafurán-3-il)-6,10-dioxo-9-(isoquinolin-1-oilamino)-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-6H-piridazino[1,2-a][1,2]-diazepin-1-carboxamida y/o sus sales o derivados y/o los ácidos libres de los mismos rápidamente, y al menos
10 una capa suministra el agente farmacéutico (1S,9S)-(RS,3S)-N-(2-etoxi-5-oxotetrafurán-3-il)-6,10-dioxo-9-(isoquinolin-1-oilamino)-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-6H-piridazino[1,2-a][1,2]-diazepin-1-carboxamida y/o sus sales o derivados y/o los ácidos libres de los mismos de forma extendida.

15

2. El comprimido de liberación extendida según la reivindicación 1, en el que el comprimido consiste en dos capas, y éstas se disponen en forma de capa o en forma de núcleo y cubierta.

20

3. El comprimido de liberación extendida según una o más de las reivindicaciones 1 y 2, en el que la capa de liberación extendida está presente en forma del núcleo de una disposición núcleo-cubierta.

25

4. El comprimido de liberación extendida según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en el que ambas capas comprenden al menos una carga, al menos un aglutinante y al menos un lubricante.

30

5. El comprimido de liberación extendida según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la capa de suministro rápido comprende adicionalmente al menos un

disgregante.

6. El comprimido de liberación extendida según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el comprimido
5 de liberación extendida comprende al menos un formador de gel.

7. El comprimido de liberación extendida según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en el que al menos un
10 60% del agente farmacéutico se libera del comprimido después de no más de 30 minutos, y al menos un 90% después de 180 minutos.

8. El comprimido de liberación extendida según una o
15 más de las reivindicaciones 1 a 7 para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, diabetes de tipo I y de tipo II, artritis reumatoide, osteoartritis y/o psoriasis.

Resumen

Los comprimidos retardados de la invención comprenden al menos dos capas, en las que al menos una capa libera

5 rápidamente el medicamento (1S,9S)-(RS,3S)-N-(2-etoxi-5-oxotetrafurán-3-il)-6,10-dioxo-9-(isoquinolin-1-ilamino)-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-6H-piridazino[1,2-a][1,2]-diazepin-1-carboxamida y/o las sales o derivados del mismo y/o ácidos liberados del mismo, y al menos una capa libera

10 el medicamento (1S,9S)-(RS,3S)-N-(2-etoxi-5-oxotetrafurán-3-il)-6,10-dioxo-9-(isoquinolin-1-ilamino)-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-6H-piridazino-[1,2a][1,2]-diazepin-1-carboxamida y/o las sales o derivados del mismo y/o ácidos liberados del mismo de manera retardada para

15 tratar enfermedades autoinmunes, diabetes de tipo I y de tipo II, artritis reumatoide, osteoartritis y/o psoriasis.

Fig. 1

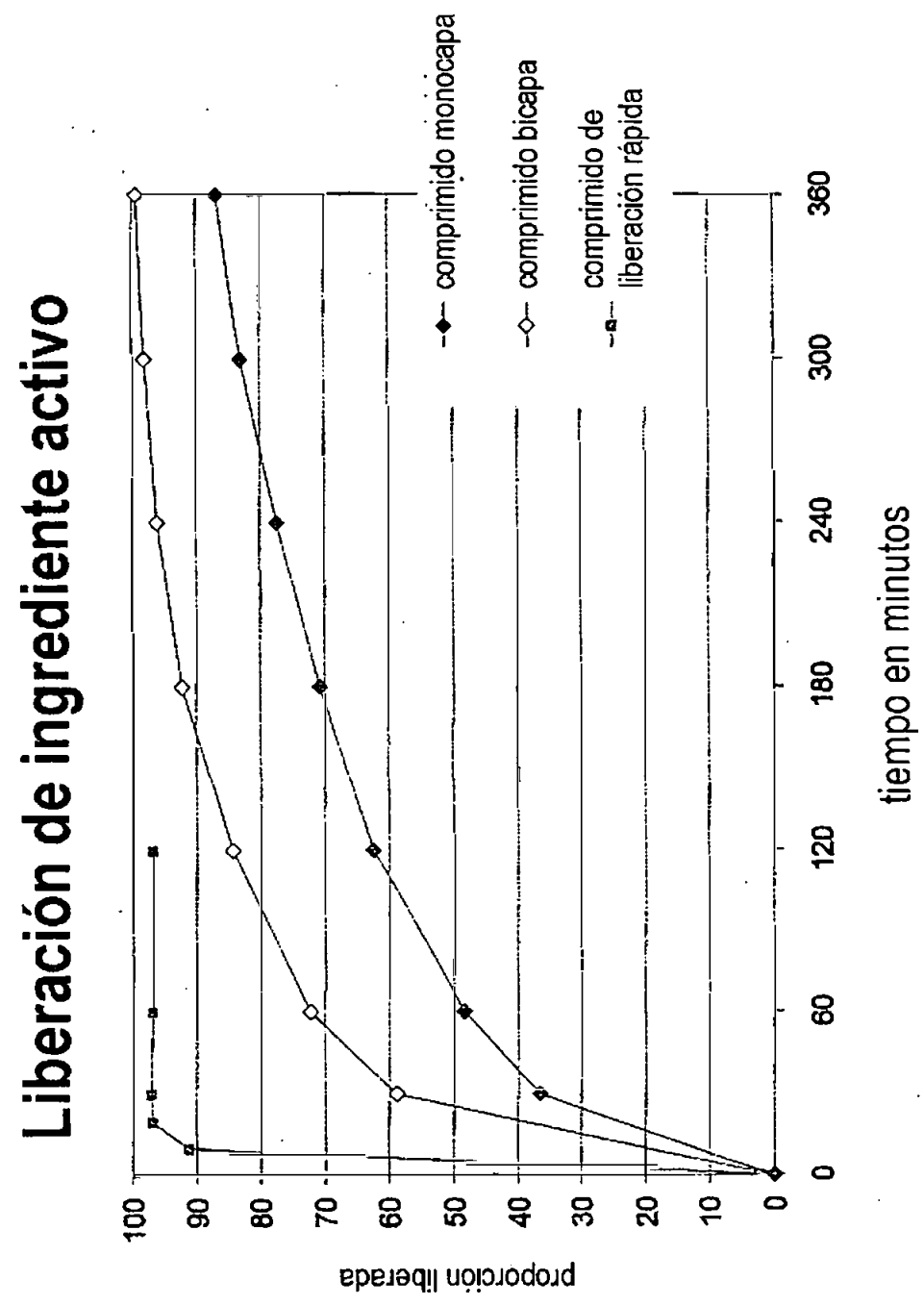
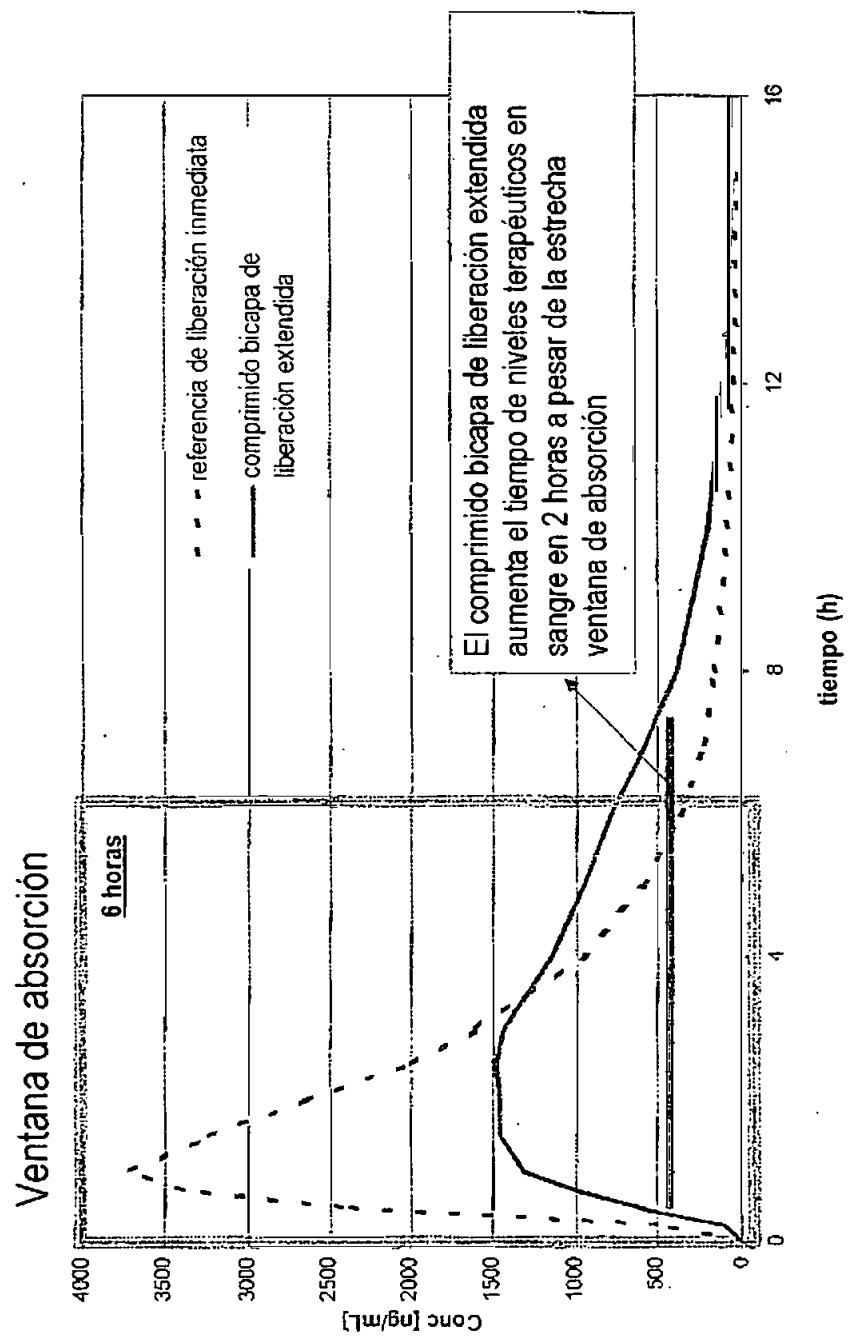
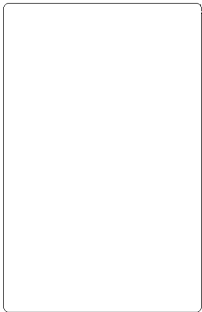
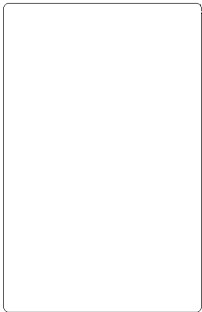


Fig. 2

Comparación de nivel en sangre









No. 08-033859- -00000-0000

Fecha: 2008-04-04 11:52:17 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Evt: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

**REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION
DEL TRÁMITE**

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ()	(X)	(/)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	(X)	(/)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	(X)	(/)
- Descripción de la invención	(X)	(/)
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	(X)	(/)

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 ()

EZQUEMA DE TRAZADO ()

- 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 del Esquema de Trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma responsable: Claudia M. Nueva Cortes

Fecha: _____

42

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	8 33859
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/009466
	Fecha inicio fase nacional	08/05/2008
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	6258

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 Única No.10 de 2001.

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 16 MAYO 2008
adpall