



Organizacion y
Organizacion CSA Ltda

JE DUC C



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

09-125378

DIRECCION DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: NUEVA COMPOSICION FARMACEUTICA

SOLICITANTE: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

DIRECCION: One Franklin Plaza, P.O Box 7929, Philadelphia, PA 19101
E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 05 de Noviembre de 2009

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-125378- -00000-0000

Fecha: 2009-11-05 16:29:35 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92

PETITORIO - FORMULAR

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000186

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM
CORPORATION

Dirección: One Franklin Plaza, PO Box 7929,
Philadelphia, Pennsylvania 19101 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Estados Unidos de
América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

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

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: SHIVAKUMAR G. KAPSI, FRANCIS X. MULLER

Dirección: 709 Swedeland Road King of Prussia, PA 19406

Nacionalidad o Domicilio: India, Estados Unidos de América

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/074918

Fecha

Agosto 01, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/136843

Fecha

Noviembre 13, 2008

6

Título (54) NUEVA COMPOSICION FARMACEUTICA

Clasificación Internacional (51) A61K 9/00, A61K 9/14, A61K 9/54

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Mayo 03, 2007

Julio 03, 2007

(31) Número de Solicitud

60/915.761

60/947.731

9

Comprobante de pago No. 09-

Fecha 5 Noviembre 2009

10

ANEXOS

☒

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

☒

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-024576

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración Regla 4.17 PEI

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

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

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

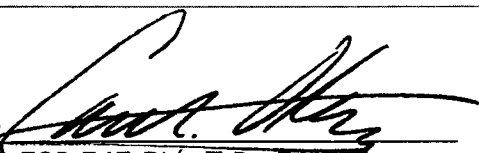
FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:


C.C. 79.782.747 Btā T.P. 74.295

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-125378- -00000-0000

Fecha: 2009-11-05 16:29:35 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 83,151
FECHA : NOVIEMBRE 5 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130895365	04/11/2009	2,531,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

ON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español certificando que Peter John Giddings es apoderado de Smithkline Beecham Corporation, firmado por James Kerr Milligan.

APOSTILLA

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

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229470
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlen Neira C
Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Ingles
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

S

Yo, el infrascrito, **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

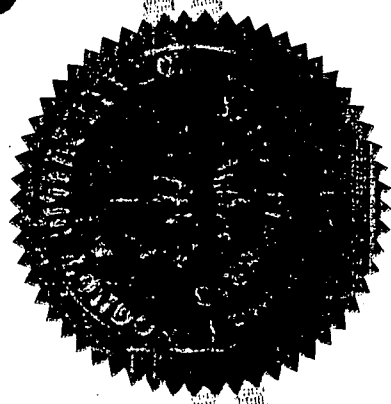
C E R T I F I C O:

QUE es auténtica la firma "P. Giddings" suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la corporación denominada "**SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**", corporación legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes del Estado de Pensilvania, Estados Unidos de América, con domicilio social en 1, Franklin Plaza, Philadelphia, Pensilvania 19101, Estados Unidos de América;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 11 de julio de 2002, copia del cual he tenido a la vista.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy trece de agosto del año dos mil tres.



**SCRIVENER
NOTARIES**

[Handwritten signature]

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



6

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

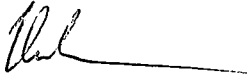
2. Has been signed by **James Kerr Milligan**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté
6. the/le **14 August 2003**

5. at London/à Londres
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G229470**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **J. Garbrah**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER -- TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

One Franklin Plaza, P O Box 7929, Philadelphia, PA 19101, United States of America
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

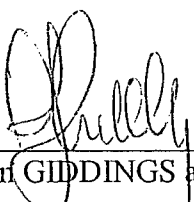
Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City, Country/Ciudad, País: Brentford, Middlesex, England

Box No. VIII(ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT
The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(I) to (v) (in general and the specific Notes to Box No. VIII(ii)). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to international application PCT/US2007/074918

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from

Inventor MULLER, Francis X., address 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406, United States of America, dated 1 August 2007

Inventor KAPSI, Shivakumar G., address, 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406, United States of America, dated 1 August 2007

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(ii)".

Form PCT/RO/101 (declaration sheet (ii)) (March 2001; reprint January 2003)

See Notes to the request form

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 November 2008 (13.11.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/136843 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/54 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/074918

(22) International Filing Date: 1 August 2007 (01.08.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/915,761 3 May 2007 (03.05.2007) US
60/947,731 3 July 2007 (03.07.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
[US/US]; One Franklin Plaza, P.o. Box 7929, Philadelphia,
PA 19101 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **KAPSI, Shivaku-**
mar, G. [IN/US]; 709 Swedeland Road, King Of Prus-
sia, PA 19406 (US). **MULLER, Francis, X.** [US/US]; 709
Swedeland Road, King Of Prussia, PA 19406 (US).

(74) Agents: **DUSTMAN, Wayne J.** et al.; Glaxosmithkline,
Corporate Intellectual Property, Uw2220, 709 Swedeland
Road, P.o. Box 1539, King Of Prussia, PA 19406-0939
(US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available):

AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, 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, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, 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).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a
patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report

(54) Title: NOVEL PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57) Abstract: Disclosed are novel pharmaceutical compositions containing 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimethylphenyl)-1,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-4H-pyrazol-4-ylidene]hydrazino]-2'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylic acid bis-(monoethanolamine) (eltrombopag olamine) and processes for preparing the same.

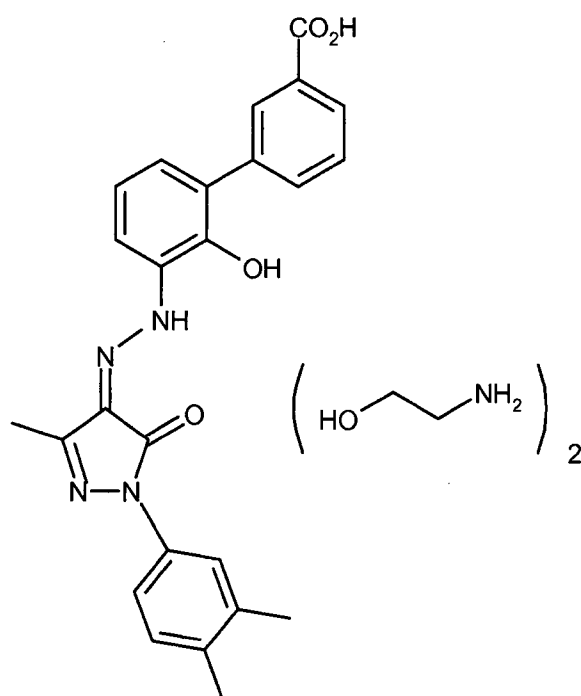
WO 2008/136843 A1

NOVEL PHARMACEUTICAL COMPOSITION

FIELD OF THE INVENTION

5

The present invention relates to granules and solid oral pharmaceutical dosage forms, suitably tablets, suitably capsules, comprising 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimethylphenyl)-1,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-4H-pyrazol-4-ylidene]hydrazino]-2'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylic acid bis-(monoethanolamine) represented by the following formula (I) and hereinafter referred to as "eltrombopag olamine" or Compound B:



(Compound B).

BACKGROUND OF THE INVENTION

15

3'-{N'-[1-(3,4-dimethylphenyl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydropyrazol-4-ylidene]hydrazino}-2'-hydroxybiphenyl-3-carboxylic acid (hereinafter Compound A) is a compound which is disclosed and claimed, along with pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and esters thereof, as being useful as an agonist of the TPO receptor, particularly in enhancing platelet production and particularly in

the treatment of thrombocytopenia, in International Application No.

PCT/US01/16863, having an International filing date of May 24, 2001; International Publication Number WO 01/89457 and an International Publication date of November 29, 2001; which has United States Publication Number US2004/0019190

5 A1, having a United States Publication date of January 29, 2004; now United States Patent No. 7,160,870, issued January 9, 2007, the disclosure of which is hereby incorporated by reference.

The bis-(monoethanolamine) salt of this compound is disclosed (disclosed as 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimethylphenyl)-1,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-4H-pyrazol-4-ylidene]hydrazino]-2'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylic acid, which also describes Compound A) in International Application No. PCT/US03/16255, having an International filing date of May 21, 2003; International Publication Number WO 03/098002 and an International Publication date of December 4, 2003; which has United States Publication Number US2006/0178518 A1, having a United States
10 Publication date of August 10, 2006; the disclosure of which is hereby incorporated by reference.

Compound A is disclosed for the treatment of degenerative diseases/injuries in International Application No. PCT/US04/013468, having an International filing date of April 29, 2004; International Publication Number WO 04/096154 and an
20 International Publication date of November 11, 2004; which has United States Publication Number US2007/0105824 A1, having a United States Publication date of May 10, 2007; the disclosure of which is hereby incorporated by reference.

Compositions that may contain Compound A and/or Compound B are disclosed in International Application No. PCT/US01/16863, International
25 Application No. PCT/US03/16255 and International Application No. PCT/US04/013468.

Solid oral pharmaceutical dosage forms are popular and useful forms of medications for dispensing pharmaceutically active compounds. A variety of such forms are known, including tablets, capsules, pellets, lozenges, and powders.

30 However, the formulation of an acceptable solid oral pharmaceutical dosage form on a commercial scale is not always straightforward. The formula and process of manufacture must be such as to provide an integral solid dosage form that

12

maintains its integrity until used. The solid dosage form must also possess acceptable dissolution and disintegration properties so as to provide the desired profile in use. Pharmaceutically active compounds with low solubility and/or that can react with commonly used excipients can present particular challenges in

5 preparing high quality solid dosage forms, since the physical properties of the drug influence the properties of the solid dosage form. The formulator must balance the drug's unique properties with the properties of each excipient in order to prepare a safe, efficacious and easy to use solid dosage form.

10 Eltrombopag olamine presents the formulator with unique concerns when attempting to formulate this compound into a suitable solid oral pharmaceutical dosage form, suitably a tablet, suitably a capsule, with a desirable pharmacokinetic profile, particularly on a commercial scale. Such concerns include, but are not limited to; the tendency of the compound to form insoluble metal complexes when contacted with excipients that contain a coordinating metal, slow dissolution of the

15 compound from solid dosage forms and the tendency of the compound to under go a Maillard reaction when contacted with excipients that contain reducing sugars. Significant realization of these concerns will have an adverse effect on the in vivo administration of eltrombopag olamine.

20 It would be desirable to provide eltrombopag olamine in a solid oral pharmaceutical dosage form on a commercial scale with a desirable pharmacokinetic profile.

The present invention is directed to granules and solid oral pharmaceutical dosage forms that contain eltrombopag olamine, suitably the solid dosage form is a tablet, suitably the solid dosage form is a capsule, suitably these solid dosage forms

25 are produced on a commercial scale.

SUMMARY OF THE INVENTION

30 The present invention relates to granules and solid oral pharmaceutical dosage forms comprising a therapeutically effective amount of eltrombopag olamine. The invention also relates to a process for making granules and solid oral pharmaceutical dosage forms comprising eltrombopag olamine.

13

Another aspect of this invention relates to granules and solid oral pharmaceutical dosage forms, suitably tablets, suitably capsules, comprising eltrombopag olamine that are formulated using diluents that are substantially free of reducing sugars, which as used herein and in the claims includes diluents that are

5 free of reducing sugars, and that are substantially free of coordinating metals, which as used herein and in the claims includes diluents that are free of coordinating metals. Such granules and solid oral pharmaceutical dosage forms exhibit improved properties. Such improved properties help to ensure safe and effective treatment.

Another aspect of this invention relates to film coated pharmaceutical tablets

10 comprising eltrombopag olamine, wherein the film coat contains no coordinating metals, or only an amount of coordinating metal approximately equal to or less than 0.025 parts of Compound B. Such tablets exhibit improved properties. Such improved properties help to ensure safe and effective treatment.

Another aspect of this invention relates to granules and solid oral

15 pharmaceutical dosage forms comprising eltrombopag olamine that are formulated with a defined drug particle size range where about 90% of drug particle size is in the range of 10 to 90 microns. Such tablets exhibit improved properties. Such improved properties help to ensure safe and effective treatment.

Another aspect of this invention relates to granules and solid oral

20 pharmaceutical dosage forms containing eltrombopag olamine comprising a high percentage of disintegrant, suitably an amount equal to or greater than 4%. Such tablets exhibit improved properties. Such improved properties help to ensure safe and effective treatment.

Another aspect of this invention relates to a method of treating

25 thrombocytopenia, which method comprises administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of granules or a solid oral pharmaceutical dosage form of the present invention.

Another aspect of this invention relates to a method of agonizing the TPO receptor, which method comprises administering to a subject in need thereof a

30 therapeutically effective amount of granules or a solid oral pharmaceutical dosage form of the present invention.

14

Also included in the present invention are methods of co-administering granules or a solid oral pharmaceutical dosage form of the present invention with further active ingredients.

5

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure - 1 Figure 1 depicts the dissolution comparison of tablets containing eltrombopag and a metal containing diluent with tablets containing eltrombopag and a non-metal containing diluent.

10

Figure - 2 Figure 2 depicts the effect of API particle size on the dissolution of eltrombopag from 75mg tablets.

15

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

By the term “coordinating metal” and “coordinating metals” and derivatives thereof, as used herein is meant a metal or a metal containing excipient, suitably a diluent, or metal containing tablet coating material, which forms a complex, such as a chelate complex, in the presence of eltrombopag olamine. Examples of such metals include:

20

aluminum, calcium, copper, cobalt, gold, iron, magnesium, manganese and zinc.

25

By the term “reducing sugar” as used herein is meant a sugar or sugar containing excipient, suitably a diluent, which reacts with eltrombopag olamine to form a Maillard product when admixed together. Examples of such reducing sugars include:

lactose, maltose, glucose, arabinose and fructose.

30

The term Maillard reaction is well known in the art and is utilized herein as to its standard meaning. Generally, the term Maillard reaction is used herein to mean the reaction of a reducing sugar, as defined herein, in a formulation, suitably granules or solid dosage forms, with eltrombopag olamine that produces a pigment

15

or pigments, suitably a brown pigment. The pigments are referred to herein as Maillard products. The production of such Maillard products is an indication of chemical instability.

As used herein, the term "improved properties" and derivatives thereof, 5
contemplates several advantages to the pharmacokinetic profile of the in vivo release
of Compound B from a formulation, suitably granules or a solid oral pharmaceutical
dosage form, that utilizes an aspect of the present invention when compared to a
formulation that does not utilize that aspect of the present invention, suitably the
formulation is produced on a commercial scale, and will vary depending on the
10 particular aspect of the invention being utilized. Examples of improved properties
include: increased oral bioavailability, reduced formation of insoluble metal
complexes, improved chemical stability, a consistent pharmacokinetic profile and a
consistent dissolution rate.

As used herein, the term "drug" or "active ingredient" and derivatives 15
thereof, means Compound B or eltrombopag olamine.

By the term "commercial scale" and derivatives thereof, as used herein is
meant, preparation of a batch scale greater than about 20 kg of granulation mix,
suitably greater than 50 kg, suitably greater than 75 kg or a batch size suitable to
prepare at least about 50,000 tablets, suitably at least 75,000 tablets, suitably at
20 least 100,000 tablets.

When indicating that the diluents for use herein and in the claims are
substantially free of coordinating metals and/or that are substantially free of
reducing sugars, it is contemplated that minor amounts, for example: about 5% or
less, of the diluent component could contain a coordinating metal or metals and/or a
25 reducing sugar or reducing sugars. In this aspect of the invention, it is believed that
very minor amounts of coordinating metals and/or reducing sugars can be
incorporated into the diluent component without adversely effecting tablet
performance.

The term "effective amount" and derivatives thereof, means that amount of a
30 drug or active ingredient that will elicit the biological or medical response of a
tissue, system, animal or human that is being sought, for instance, by a researcher or
clinician. Furthermore, the term "therapeutically effective amount" means any

16

amount which, as compared to a corresponding subject who has not received such amount, results in improved treatment, healing, prevention, or amelioration of a disease, disorder, or side effect, or a decrease in the rate of advancement of a disease or disorder. The term also includes within its scope amounts effective to enhance
5 normal physiological function.

As used herein, the term "formulation" and derivatives thereof, unless otherwise defined refers to granules and/or solid oral pharmaceutical dosage forms of the invention that contain eltrombopag olamine.

By the term "co-administering" and derivatives thereof as used herein is
10 meant either simultaneous administration or any manner of separate sequential administration of granules and/or a solid oral pharmaceutical dosage form of the present invention and a further active ingredient or ingredients, known to treat thrombocytopenia, including chemotherapy-induced thrombocytopenia and bone marrow transplantation and other conditions with depressed platelet production. The
15 term further active ingredient or ingredients, as used herein, includes any compound or therapeutic agent known to or that demonstrates advantageous properties when administered with TPO or a TPO mimetic. Preferably, if the administration is not simultaneous, the compounds are administered in a close time proximity to each other. Furthermore, it does not matter if the compounds are administered in the
20 same dosage form, e.g. one compound may be administered topically and another compound may be administered orally.

Examples of a further active ingredient or ingredients for use in combination with the presently invented formulations include but are not limited to: chemoprotective or myeloprotective agents such as G-CSF, BB10010 (Clemons et
25 al., Breast Cancer Res. Treatment, 1999, 57, 127), amifostine (Ethyol) (Fetscher et al., Current Opinion in Hemat., 2000, 7, 255-60), SCF, IL-11, MCP-4, IL-1-beta, AcSDKP (Gaudron et al., Stem Cells, 1999, 17, 100-6), TNF-a, TGF-b, MIP-1a (Egger et al., Bone Marrow Transpl., 1998, 22 (Suppl. 2), 34-35), and other molecules identified as having anti-apoptotic, survival or proliferative properties.

30 By the term "granules" and derivatives thereof, as used herein refers to formulated particles that comprise eltrombopag olamine, diluents that are substantially free of coordinating metals and/or that are substantially free of

17

reducing sugars, and suitably also binders and/or lubricants and/or disintegrants such that the particles are suitable for utilization in preparing solid oral pharmaceutical dosage forms. It is also possible to administer the granules directly to a subject in need thereof as a medicament. However, it is anticipated that the granules are most appropriately utilized in the preparation of solid oral pharmaceutical dosage forms as indicated above.

By the term "solid oral pharmaceutical dosage form" and "solid dosage form" and derivatives thereof, as used herein refers to a final pharmaceutical preparation that comprises eltrombopag olamine, such tablets, capsules, pellets, lozenges and powders (including coated versions of any of such preparations) that are suitable for in vivo administration.

Suitably, the granules and solid oral pharmaceutical dosage forms of the present invention comprise eltrombopag olamine, a diluent (also known as filler or bulking agent), and suitably also a binder and/or a lubricant and/or a disintegrant. Those skilled in the art will recognize that a given material may provide one or more functions in the tablet formulation, although the material is usually included for a primary function. The percentages of diluent, binder, lubricant and disintegrant provided herein and in the claims are by weight of the tablet.

Diluents provide bulk, for example, in order to make the tablet a practical size for processing. Diluents may also aid processing, for example, by providing improved physical properties such as flow, compressibility, and tablet hardness. Because of the relatively high percentage of diluent and the amount of direct contact between the diluent and the active compound in the typical pharmaceutical formulation, the interaction of the diluent with the active compound is of particular concern to the formulator. Examples of diluents suitable for general use include: water-soluble fillers and water-insoluble fillers, such as calcium phosphate (e.g., di and tri basic, hydrated or anhydrous), calcium sulfate, calcium carbonate, magnesium carbonate, kaolin, spray dried or anhydrous lactose, cellulose (e.g., microcrystalline cellulose, powdered cellulose), pregelatinized starch, starch, lactitol, mannitol, sorbitol, maltodextrin, powdered sugar, compressible sugar, sucrose, dextrose, and inositol. The diluents that do not contain coordinating metals and diluents that are non-reducing sugars are suitable for tablets of the current

18

invention. Suitable diluents for use in this invention include microcrystalline cellulose, powdered cellulose, pregelatinized starch, starch, lactitol, mannitol, sorbitol, and maltodextrin. Unsuitable diluents include calcium phosphate (e.g., di and tri basic, hydrated or anhydrous), calcium sulfate, calcium carbonate, magnesium carbonate, kaolin, and spray dried or anhydrous lactose. In one embodiment of the present invention, the diluent is composed of one or both of Mannitol and microcrystalline cellulose.

The granules and solid oral pharmaceutical dosage forms of the present invention typically comprise from about 25% to about 89%, of one or more diluents.

10 One aspect of the present invention comprises granules wherein the granules are formulated using a diluent or diluents that are substantially free of coordinating metals and/or that are substantially free of reducing sugars.

One aspect of the present invention comprises solid oral pharmaceutical dosage forms wherein the solid dosage forms are formulated using a diluent or diluents that are substantially free of coordinating metals and/or that are substantially free of reducing sugars.

15 One aspect of the present invention comprises pharmaceutical tablets, wherein the tablets are formulated using a diluent or diluents that are substantially free of coordinating metals and/or that are substantially free of reducing sugars.

20 One aspect of the present invention comprises pharmaceutical capsules, wherein the capsules are formulated using a diluent or diluents that are substantially free of coordinating metals and/or that are substantially free of reducing sugars.

Binders impart cohesive properties to the powdered material. Examples of binders suitable for use in the present invention include: starch (e.g., paste, pregelatinized, mucilage), gelatin, sugars (e.g., sucrose, glucose, dextrose, molasses, lactose, dextrin, xylitol, sorbitol), polymethacrylates, natural and synthetic gums (e.g., acacia, alginic acids and salts thereof such as sodium alginate, gum tragacanth, Irish moss extract, panwar gum, ghatti gum, guar gum, zein), cellulose derivatives [such as carboxymethyl cellulose and salts thereof, methyl cellulose (MC), hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC), hydroxypropyl cellulose (HPC), hydroxyethyl cellulose (HEC) and ethyl cellulose (EC)], polyvinylpyrrolidone, Veegum, larch arabogalactan, polyethylene glycol, waxes, water, alcohol,

19

magnesium aluminum silicate, and bentonites. In one embodiment of the present invention, the binder comprises polyvinylpyrrolidone (PVP).

The granules and solid oral pharmaceutical dosage forms of the present invention typically comprise up to about 8% binder. The formulations suitably
5 comprise up to about 5%, suitably up to about 2% binder.

Lubricants are generally used to enhance processing, for example, to prevent adhesion of the formulation material to manufacturing equipment, reduce interparticle friction, improve rate of flow of the formulation, and/or assist ejection of the formulations from the manufacturing equipment. Examples of lubricants
10 suitable for use in the present invention include: talc, stearates (e.g., magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, palmitostearate), stearic acid, hydrogenated vegetable oils, glyceryl behenate, polyethylene glycol, ethylene oxide polymers (e.g., CARBOWAXes), liquid paraffin, sodium lauryl sulfate, magnesium lauryl sulfate, sodium oleate, sodium stearyl fumarate, DL-leucine, and silica derivatives
15 (e.g., colloidal silicon dioxide, colloidal silica, pyrogenic silica, and hydrated sodium silicoaluminate). In one embodiment of the present invention, the lubricant comprises magnesium stearate.

The granules and solid oral pharmaceutical dosage forms of the present invention typically comprise up to about 2% lubricant. The formulations suitably
20 comprise up to about 1.5%, suitably up to about 1% lubricant.

Disintegrants are employed to facilitate breakup or disintegration of the formulation after administration. Examples of disintegrants suitable for use in the present invention include: starches, celluloses, gums, crosslinked polymers, and effervescent agents, such as corn starch, potato starch, pregelatinized starch,
25 modified corn starch, croscarmellose sodium, crospovidone, sodium starch glycolate, Veegum HV, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, cellulose, modified cellulose gum (e.g., Ac-Di-Sol R), agar, bentonite, montmorillonite clay, natural sponge, cation exchange resins, ion exchange resins (e.g., polyacrin potassium), alginic acid and alginates, guar gum, citrus pulp,
30 carboxymethylcellulose and salts thereof such as sodium lauryl sulfate, magnesium aluminum silicate, hydrous aluminum silicate, sodium bicarbonate in admixture

20

with an acidulant such as tartaric acid or citric acid. In one embodiment of the present invention, the disintegrant is sodium starch glycolate.

The granules and solid oral pharmaceutical dosage forms of the present invention typically comprise an amount from 4% to about 12% disintegrant. The formulations suitably comprise from about 6% to about 10%, suitably from about 7% to 9% disintegrant.

The solid oral pharmaceutical dosage forms, suitably tablets, suitably capsules, of the present invention will typically be sized up to 1 gram, e.g., from about 0.01 gram to about 0.8 gram. These solid dosage forms typically comprise from about 5 mg to about 900 mg of eltrombopag olamine per dosage form. In suitable embodiments, the solid dosage forms comprise from about 5 to about 200 mg eltrombopag olamine (e.g., in an about 100-800 mg dosage form). Tablet formulations of the invention may have a variety of shapes, including diamond, modified capsule, modified oval, and hexagonal, and may optionally have a tilt.

Tablets

The choice of particular types and amounts of excipients, and tableting technique employed depends on the further properties of eltrombopag olamine and the excipients, e.g., compressibility, flowability, particle size, compatibility, and density. The tablets may be prepared according to methods known in the art, including direct compression, dry granulation, fluid bed granulation, and wet granulation, and the type of excipients used will vary accordingly. It has been found that wet granulation is particularly suitable for providing high strength, low breakage tablets comprising relatively high concentrations of eltrombopag olamine (e.g., about 40 % or more), on a scale suitable for commercial production. Suitable wet granulated tablets of the invention comprise granules comprising eltrombopag olamine and one or more of fillers, binders and disintegrants, wherein the granules are mixed with additional filler, binder, disintegrant and/or lubricant to form a compression mixture that is compressed to form tablets.

Included in the present invention are pharmaceutical compositions in tablet form, suitably prepared on a commercial scale, that comprise eltrombopag olamine,

21

wherein the tablet is made by a wet granulation process using a diluent or diluents that are substantially free of coordinating metals and/or that are substantially free of reducing sugars. Also included in the present invention are such pharmaceutical compositions that contain a film coat, wherein the film coat contains no
5 coordinating metals, or only an amount of coordinating metal approximately equal to or less than 0.025 parts of Compound B.

Also included in the present invention are pharmaceutical compositions that comprise eltrombopag olamine, wherein the tablet is made by a wet granulation process, suitably on a commercial scale, using a diluent or diluents that are
10 substantially free of coordinating metals and/or that are substantially free of reducing sugars, and about 90% of the eltrombopag olamine particles have a particle size greater than 10 micron but less than 90 micron.

Also included in the present invention are pharmaceutical compositions that comprise eltrombopag olamine, wherein the tablet is made by a wet granulation
15 process, suitably on a commercial scale, using a diluent or diluents that are substantially free of coordinating metals and/or that are substantially free of reducing sugars, and about 90% of the eltrombopag olamine particles have a particle size greater than 10 micron but less than 90 micron, suitably greater than 20 micron but less than 50 micron.

Also included in the present invention are pharmaceutical compositions that comprise eltrombopag olamine, wherein the tablet is made by a wet granulation
20 process, suitably on a commercial scale, using a diluent or diluents that are substantially free of coordinating metals and/or that are substantially free of reducing sugars, and about 50% of the eltrombopag olamine particles have a
25 particle size greater than 5 micron but less than 50 micron, suitably greater than 5 micron but less than 20 micron.

In one embodiment of the present invention, the tablets of the present invention comprise:

- 30 (i) from about 2% to about 65% eltrombopag olamine;
(ii) from about 25% to about 89% of diluent;

72

- (iii) up to about 8% binder, suitably up to about 5%, suitably up to about 4%;
- (iv) up to about 2% lubricant, suitably up to about 1.5%, suitably up to about 1%; and
- 5 (v) from 4% to about 12% disintegrant, suitably 6% to 10%, suitably from 7% to 9%.

- Suitable wet granulated tablets comprise, by weight of the tablet, from about 10% to about 95% of eltrombopag olamine active intragranules and from about 5% to about 90% of external excipients; wherein the eltrombopag olamine active
- 10 intragranules comprise, by weight of the intragranules:
- (i) from about 2% to about 88% eltrombopag olamine;
 - (ii) from about 10% to about 96% diluent;
 - (iii) from about 2% to about 5% binder; and
 - (iv) optionally from 0% to about 4% disintegrant;

- 15 and wherein the external excipients comprise, by weight of the tablet:
- (i) from 0% to about 70% diluent;
 - (ii) from about 0.25% to about 2%, suitably from about 0.25% to about 1.25% lubricant; and
 - (iii) from 4% to about 10% disintegrant.

20

- In the foregoing embodiments, the diluent is suitably a combination of mannitol and microcrystalline cellulose, the non-reducing sugar is suitably mannitol, the binder is suitably polyvinylpyrrolidone, the lubricant is suitably magnesium stearate, and the disintegrant is suitably sodium starch glycolate. Suitably, the
- 25 intragranule filler is a mixture of mannitol and microcrystalline cellulose and the external filler is microcrystalline cellulose.

- In one embodiment of the current invention, tablets are coated with a film coat formed from an aqueous film coat composition. Aqueous film coat compositions suitable for use in the present invention comprise a film-forming
- 30 polymer, water as a vehicle, and optionally one or more adjuvants such as are known in the film-coating art. When the film coat contains a coordinating metal, as used

23

herein, the amount of coordinating metal is approximately equal to or less than 0.025 parts of Compound B.

The film-forming polymer is selected to form coatings with mechanical properties (e.g., mechanical strength, flexibility) suitable to meet performance requirements, such as those required by the intended use environment (e.g., dissolution profile in gastrointestinal fluids), and/or use (e.g. solution viscosity). Examples of suitable film-forming polymers include cellulosic polymers (e.g., cellulose ethers such as HPMC, HPC, MC, EC, HEC, CAP, sodium ethyl cellulose sulfate, carboxymethyl cellulose and the like); polyvinylpyrrolidone; zein; and acrylic polymers (e.g., methacrylic acid/methacrylic acid ester copolymers such as methacrylic acid/methylmethacrylate copolymers and the like). Cellulosic polymers are preferred in the present invention, especially cellulosic ethers and more especially HPMC and HPC. The polymers are typically provided in either aqueous or organic solvent based solutions or aqueous dispersions. However, the polymers may be provided in dry form, alone or in a powdery mixture with other components (e.g., a plasticizer and/or colorant), which is made into a solution or dispersion by the user by admixing with the aqueous vehicle.

The aqueous film coat composition further comprises water as a vehicle for the other components, to facilitate their delivery to the tablet surface. The vehicle may optionally further comprise one or more water soluble solvents, e.g., alcohols (e.g., methanol, isopropanol, propanol) and ketones (e.g., acetone). The skilled artisan can select appropriate vehicle components to provide good interaction between the film-forming polymer and the vehicle to ensure good film properties. In general, polymer – vehicle interaction is designed to yield maximum polymer chain extension to produce films having the greatest cohesive strength and thus mechanical properties. The components are also selected to provide good deposition of the film-forming polymer onto the tablet surface, such that a coherent and adherent film is achieved.

The aqueous film coating composition may optionally comprise one or more adjuvants known in the art, such as plasticizers, colorants, detackifiers, secondary film-forming polymers, flow aids, surfactants (e.g., to assist spreading), maltodextrin, and polydextrose.

24

Plasticizers provide flexibility to the film, which may reduce film cracking and improve adhesion to the tablet. Suitable plasticizers will generally have a high degree of compatibility with the film-forming polymer and sufficient permanence such that the coating properties are generally stable. Examples of suitable plasticizers include glycerin, propylene glycol, polyethylene glycols (e.g., molecular weight from 200 to 20,000, including Union Carbide's PEG 400, 4000, 6000, 8000, and 20,000), glycerin triacetate (aka triacetin), acetylated monoglyceride, citrate esters (e.g., triethyl citrate, acetyl triethyl citrate, tributyl citrate, acetyl tributyl citrate), phthalate esters (e.g., diethyl phthalate), mineral oil and hydrogenated glucose syrup. In one embodiment of the present invention, the plasticizer is chosen from polyethylene glycols, triacetin, propylene glycol, glycerin, and mixtures thereof.

The aqueous film coat composition suitably comprises one or more colorants. In addition to enhancing esthetic appeal, the colorant provides product identification. Suitable colorants include those approved and certified by the FDA, including FD&C and D&C approved dyes, lakes, and pigments, and titanium dioxide, provided that the film coat contains no coordinating metals, or only an amount of coordinating metal approximately equal to or less than 0.025 parts of Compound B.

Suitably, the colorant comprises one or more coloring agents selected from the group consisting of red iron oxides, red dyes and lakes, yellow iron oxides, yellow dyes and lakes, titanium dioxide, and indigo carmine. For example, the colorant may be selected to provide a light beige shade, for example consisting essentially of a) red iron oxide, red dye, and/or red lake, b) yellow iron oxide, yellow dye, and/or yellow lake, and c) titanium dioxide. Alternatively, the colorant may be selected to provide a pink shade (e.g., consisting essentially of titanium dioxide and red iron oxide, red dye and/or red lake); a light green shade (e.g., consisting essentially of yellow iron oxide, yellow dye and/or yellow lake, indigo carmine, and titanium dioxide); a light blue shade (e.g., consisting essentially of titanium dioxide and indigo carmine); or an orange shade (e.g., consisting of essentially of titanium dioxide and sunset yellow).

25

The above mentioned colorants that contain a coordinating metal are acceptable at a level approximately equal to or less than 0.025 parts of Compound B.

In suitable alternative embodiments, the aqueous film coating composition for use in the current invention comprises:

- 5 (i) a cellulosic film-forming polymer; and
 (ii) a plasticizer.

Suitably, such compositions further comprise a colorant. Such compositions may optionally further comprise one or more additional adjuvants such as a detackifier, flow aid, surfactant, and secondary film-forming polymer.

- 10 Examples of optional detackifiers include lecithin, stearic acid, mineral oil, modified derivatized starch, tapioca dextrin, and polyethylene glycol. Examples of optional secondary film-forming polymers include sodium alginate, propylene glycol alginate, and polyvinylpyrrolidone. Examples of optional surfactants include dioctyl sodium sulfosuccinate and polysorbate 80. Examples of optional flow aids
15 include talc, fumed silica, bentonite, hydrogenated vegetable oils, stearines, and waxes.

- The aqueous film coat composition will typically comprise from about 5% to about 25%, suitably about 5% to about 20%, coating solids in the vehicle. In suitable embodiments, the solids typically comprise from about 25% to about 70%,
20 suitably about 60% to about 70% film-forming polymer, about 5% to about 10%, suitably about 6% to about 8%, plasticizer, and about 20% to about 35% colorant, by weight.

- A number of suitable aqueous film coating compositions are commercially available. The aqueous film coat composition may be provided in the form of a
25 solution or dispersion. Alternatively, the composition may be provided in a dry form that can be combined with the vehicle components according to supplier instructions prior to coating the tablet. Suitably, aqueous film coating compositions are those commercially available from Colorcon, Inc. of West Point, PA, under the trade name OPADRY and OPADRY II (nonlimiting examples include Opadry YS-
30 1-7706-G white, Opadry Yellow 03B92357, Opadry Blue 03B90842). These compositions are available as dry film coating compositions that can be diluted in water shortly before use. OPADRY and OPADRY II formulations comprise a

26

cellulosic film forming polymer (e.g., HPMC and/or HPC), and may contain polydextrose, maltodextrin, a plasticizer (e.g., triacetin, polyethylene glycol), polysorbate 80, a colorant (e.g., titanium dioxide, one or more dyes or lakes), and/or other suitable film-forming polymers (e.g., acrylate-methacrylate copolymers).

- 5 Suitable OPADRY or OPADRY II formulations may comprise a plasticizer and one or more of maltodextrin, and polydextrose (including but not limited to a) triacetin and polydextrose or maltodextrin or lactose, or b) polyethylene glycol and polydextrose or maltodextrin).

- 10 The tablets are also suitably coated to provide a uniform coating without speckling. The tablets are typically coated to provide a dry tablet weight gain of from about 2 to about 5%, suitably about 3 to 4%.

- The uncoated tablet cores are coated with the aqueous film coating composition by methods well known in the art using commercially available equipment (e.g., Thomas Accela-Cota, Vector Hi-Coater, Compu-Lab 36). In
15 general, the process usually involves rolling or tumbling the tablets in a pan, or suspending the tablets on a cushion of air (fluidized bed), and intermittently or continuously (preferably continuously) spraying a fine mist of atomized droplets of the coating composition onto the tablets, the droplets wetting, spreading and coalescing on the surface of the tablets to form an adherent and coherent film
20 coating. The tablets are typically heated to about 40 to 50 °C, suitably about 45 to 50 °C, e.g., by air having a temperature of up to about 75 °C, suitably about 65 to 70 °C.

Process of making the tablet

- 25 Pharmaceutical tablets of the invention that are wet-granulated can be prepared by a process comprising the steps of:

- I) preparing the granules; which comprises the steps of:
- a) mixing together the dry materials comprising eltrombopag olamine, a diluent, a binder, and optionally a disintegrant for a time sufficient to homogenize the materials;
- 30 b) adding a granulating fluid to the mixture of dry materials, preferably while mixing;

- c) mixing the granulating fluid with the mixture of dry materials for a granulating time sufficient to generally uniformly wet the dry materials, so as to form wet granules;
 - d) wet-milling the wet granules;
 - 5 e) drying the wet-milled granules to form dry granules; and
 - f) dry milling the dry granules to form granules of desired size;
- II) preparing the tablet; which comprises the steps of:
- a) mixing the granules prepared in step I) f) with external excipients comprising a filler, a lubricant and a disintegrant for a time sufficient to homogenize the granules and external excipients; and
 - 10 b) compressing the mixture comprising the granules and external excipients to form a tablet.

15 Suitably, the tablets are further film-coated, especially aqueous film-coated.

In preparing wet-granulated granules, the dry materials may be mixed with suitable equipment such as known in the art (e.g., Niro-Fielder Blender/Granulator, Bear Varimixer, Key High Shear Mixer/Granulator) for a time sufficient to homogenize the materials, e.g., for about 3 minutes.

20 The granulating fluid is then added to the dry mixture, preferably while mixing. The granulating fluid is suitably water, although may alternatively be comprised of water in admixture with one or more of binders such as PVP and HPMC, from about 10 v/w% to about 30 v/w% of the granulating fluid, based on the total wet granulation mixture, is suitably used. The granulating fluid and dry

25 materials may be mixed using suitable equipment such as known in the art (e.g., Niro-Fielder Blender/Granulator, Bear Varimixer, Key High Shear Mixer/Granulator) for a total time sufficient to generally uniformly wet the dry material so as to form wet granules, suitably for about 3 to about 15 minutes. Typically the fluid is added to the dry material with mixing over a period of about 1

30 to about 15 minutes, then the total batch is mixed for an additional time (post-granulating fluid-addition time), of about 0.5 minutes to about 6 minutes.

28

In a suitable embodiment, about 10 v/w% to about 30 v/w% granulating fluid and a post-granulating fluid-addition granulating time of about 6 minutes or less is used. Suitably, about 24 v/w % granulating fluid and a post-granulating fluid-addition granulating time of less than 3 minutes is used, e.g., about 2.5 minutes.

5 Suitably, about 16 v/w% granulating fluid and a post-granulating fluid-addition granulating time of more than 2.5 minutes is used, e.g., about 4 minutes.

The wet granules are then wet-milled by methods such as are known in the art for providing a generally uniformly sized wet mass (such that the granules dry relatively evenly). Suitable wet-milling techniques may involve screening (e.g.,
10 manual screens), comminuting mills (such as a Co-mil, including but not limited to a 0.375" screen), or extruders.

The wet-milled granules are dried by methods such as are known in the art for providing generally uniform drying, to a low residual amount of granulating fluid (preferably about 0.5% to about 1.0%). Fluid bed dryers are suitable drying
15 equipment.

The dried granules are then dry-milled using known methods to provide generally uniformly sized granules (unimodal distribution), suitably having a mean particle diameter of less than 240 microns (found to provide improved content uniformity). Suitable dry-milling equipment includes Co-mils, including but not
20 limited to having a 0.094" screen.

Suitably the granules and the dry materials of the compression mix are generally unimodal in size distribution, in order to facilitate formation of a homogeneous mix and to mitigate possible segregation of the mix after blending. If necessary, the dry materials may be pre-screened to provide the desired particle size
25 distribution. Screening of the lubricant may be particularly useful to deagglomerate the lubricant.

In preparing the compression mixture, the granules, filler, and disintegrant are mixed over a suitable period of time, about 5 to 15 minutes. Lubricant is then added and mixed for a suitable period of time, about 1 to 4 minutes. The mixture is
30 then compressed into tablets using presses such as are known in the art (e.g., rotary tablet press).

29

It has been found that the above granulating fluid levels, granulating times, and excipients provide improved processing.

Capsules

5

The choice of particular types and amounts of excipients, and capsulation technique employed depends on the further properties of eltrombopag olamine and the excipients, e.g., compressibility, flowability, particle size, compatibility, and density. The capsules may be prepared according to methods known in the art, suitably filling a standard two piece hard gelatin capsule with eltrombopag olamine admixed with excipients, suitably filling a standard two piece hard gelatin capsule with granules prepared according to this invention, suitably on a scale suitable for commercial production. Suitable capsules of the invention comprise granules comprising eltrombopag olamine and one or more of fillers, binders and disintegrants, wherein the granules are mixed with additional filler, binder, disintegrant and/or lubricant to form a granular mixture that is filled into capsules.

Included in the present invention are pharmaceutical compositions in capsule form, suitably prepared on a commercial scale, that comprise eltrombopag olamine, wherein the capsule is made using a diluent or diluents that are substantially free of coordinating metals and/or that are substantially free of reducing sugars.

Also included in the present invention are pharmaceutical compositions that comprise eltrombopag olamine, wherein the capsule is made, suitably on a commercial scale, using a diluent or diluents that are substantially free of coordinating metals and/or that are substantially free of reducing sugars, and about 90% of the eltrombopag olamine particles have a particle size greater than 10 micron but less than 90 micron.

Also included in the present invention are pharmaceutical compositions that comprise eltrombopag olamine, wherein the capsule is made, suitably on a commercial scale, using a diluent or diluents that are substantially free of coordinating metals and/or that are substantially free of reducing sugars, and about 90% of the eltrombopag olamine particles have a particle size greater than 10

30

micron but less than 90 micron, suitably greater than 20 micron but less than 50 micron.

Also included in the present invention are pharmaceutical compositions that comprise eltrombopag olamine, wherein the capsule is made, suitably on a commercial scale, using a diluent or diluents that are substantially free of coordinating metals and/or that are substantially free of reducing sugars, and about 50% of the eltrombopag olamine particles have a particle size greater than 5 micron but less than 50 micron, suitably greater than 5 micron but less than 20 micron.

The invented granules and solid oral pharmaceutical dosage forms may be administered in therapeutically effective amounts to treat or prevent a disease state, e.g., as described in the above referenced International Applications Nos. PCT/US01/16863, PCT/US03/16255 and PCT/US04/013468, the disclosures of which are herein incorporated by reference. It will be recognized by one of skill in the art that the optimal quantity and spacing of individual dosages of eltrombopag olamine formulations of the invention will be determined by the nature and extent of the condition being treated and the particular patient being treated, and that such optimums can be determined by conventional techniques. It will also be appreciated by one of skill in the art that the optimal course of treatment, i.e., the number of doses of eltrombopag olamine given per day for a defined number of days, can be ascertained by those skilled in the art using conventional course of treatment determination tests.

A method of this invention of inducing TPO agonist activity in humans comprises administering to a subject in need of such activity a therapeutically effective amount of a solid oral pharmaceutical dosage form of the present invention.

The invention also provides for the use of eltrombopag olamine in the manufacture of a solid oral pharmaceutical dosage form of the present invention.

The invention also provides for the use of eltrombopag olamine in the manufacture of a solid oral pharmaceutical dosage form of the present invention for use in enhancing platelet production.

The invention also provides for the use of eltrombopag olamine in the manufacture of a solid oral pharmaceutical dosage form of the present invention for use in treating thrombocytopenia.

31

The invention also provides for a solid oral pharmaceutical dosage form for use as a TPO mimetic which comprises eltrombopag olamine and a pharmaceutically acceptable carrier of the present invention.

5 The invention also provides for a solid oral pharmaceutical dosage form for use in the treatment of thrombocytopenia which comprises eltrombopag olamine and a pharmaceutically acceptable carrier of the present invention.

The invention also provides for a solid oral pharmaceutical dosage form for use in enhancing platelet production which comprises eltrombopag olamine and a pharmaceutically acceptable carrier of the present invention.

10 The invention also provides a process for preparing solid oral pharmaceutical dosage forms containing a diluent or diluents that are substantially free of coordinating metals and/or that are substantially free of reducing sugars and a therapeutically effective amount of eltrombopag olamine, which process comprises bringing eltrombopag olamine into association with the diluent or diluents.

15 No unacceptable toxicological effects are expected when the compound of the invention is administered in accordance with the present invention.

Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, using the preceding description, utilize the present invention to its fullest extent. The following Examples, therefore, are to be construed as merely illustrative and not
20 a limitation of the scope of the present invention.

All the excipients utilized herein are standard pharmaceutical grade excipients available from numerous manufacturers well known to those in the art.

32

Examples

Examples 1 to 7--Tablet preparation

5 Wet granulated, tablets comprising eltrombopag olamine and the ingredients in Table 1 were prepared.

Table 1

Component/Tablet Strength	12.5 mg	25 mg	25 mg	50 mg	50 mg	75 mg	100 mg
<i>Granules 40% Drug-loaded</i>	(39.9)	(79.7)	(79.7)	(159.4)	(159.4)	(239.1)	(318.8)
eltrombopag olamine, milled	15.95	31.9	31.9	63.8	63.8	95.7	127.6
Microcrystalline cellulose	7.45	14.9	14.9	29.8	29.8	44.7	59.6
Mannitol	14.9	29.7	29.7	59.5	59.5	89.2	118.9
Povidone	1.6	3.2	3.2	6.4	6.4	9.6	12.8
Purified water		-	-	-	-		
<i>Extra-granular components</i>							
Microcrystalline cellulose	119.4	238.8	238.8	159.1	159.1	79.3	NA
Sodium starch glycolate	14.0	28.0	28.0	28.0	28.0	28.0	27.6
Magnesium Stearate	1.75	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
<i>Film-coating components</i>							
Purified water		-	-	-	-		
Opadry® white	8.9		14.0			14.0	14.0
Opadry Orange		14.0					
Opadry Brown					14.0		
Opadry Blue				14.0			
Total tablet weight (mg/tablet)	183.9	364	364	364	364	364	364

10

Granules were prepared by separately weighing and screening mannitol, microcrystalline cellulose and povidone.

As a general procedure, the ingredients were blended with the active ingredient and then wet-granulated (in a high-shear wet-granulator) with purified
15 water. The wet-granule mass was wet-milled, then dried in a fluid-bed dryer and the dried granules were milled.

Then extragranular ingredients (microcrystalline cellulose, if needed, and sodium starch glycolate) were separately weighed, screened and blended with the granules. Magnesium stearate was added and blended with the mixture. The blend

33

was compressed and the tablet cores were then film coated. The tablets were film coated with an aqueous suspension of OPADRY film coating preparation.

Example 8 Tablet Preparation

- 5 Eltrombopag olamine tablets containing diluents with the coordinating metal calcium phosphate dibasic anhydrous were manufactured in a similar manner as described above. Tablet composition for the tablet coordinating metal diluent is provided in table 2.

10

Table 2

Component/Tablet Strength	50 mg
<i>Granules 40% Drug-loaded</i>	<i>(159.4)</i>
eltrombopag olamine, milled	63.8
Calcium Phopshate dibasic anhydrous	89.3
Povidone	6.4
Purified water	-
<i>Extra-granular components</i>	
Microcrystalline cellulose	159.1
Sodium starch glycolate	28.0
Magnesium Stearate	3.5
<i>Film-coating components</i>	
Purified water	-
Opadry® white	14.0
Total tablet weight (mg/tablet)	364

34

In figure 1, the tablet prepared with no coordinating metal diluent (indicated as “with non-coordinating metal diluent”) is a eltrombopag 50 mg tablet generally prepared as described in Table 1 above and the tablet prepared with the coordinating
5 metal diluent - Calcium Phopshate dibasic anhydrous – (indicated as “with co-ordinating metal diluent”) is a eltrombopag 50 mg tablet generally prepared as described in Table 2 above. Dissolution comparison was performed using USP Apparatus II, 50 rpm, in phosphate buffer pH 6.8 containing 0.5% Tween 80.

10

Example 9

Figure 2 depicts the effect of API particle size distribution on eltrombopag olamine dissolution. Eltrombopag olamine 75mg tablets were generally prepared in the manner described in Example 5, using different particle sizes. The particle size
15 refers to the particle size of the drug granules used in the formulation.

20

Dissolution comparison was performed using USP Apparatus II, 50 rpm, in phosphate buffer pH 6.8 containing 0.5% Tween 80.

25

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A pharmaceutical tablet comprising 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimethylphenyl)-1,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-4H-pyrazol-4-ylidene]hydrazino]-2'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylic acid bis-(monoethanolamine) wherein the
5 tablet is made using a diluent or diluents that are substantially free of coordinating metals and/or that are substantially free of reducing sugars.
2. A pharmaceutical tablet comprising 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimethylphenyl)-1,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-4H-pyrazol-4-ylidene]hydrazino]-2'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylic acid bis-(monoethanolamine) wherein the
10 tablet is made on a commercial scale, by a wet granulation process using a diluent or diluents that are substantially free of coordinating metals and/or that are substantially free of reducing sugars.
3. A pharmaceutical tablet according to claim 1, wherein about 90% of the drug particles have a particle size greater than 10 micron but less than 90 micron.
- 15 4. Pharmaceutical tablets according to claim 2, wherein about 90% of the drug particles have a particle size greater than 10 micron but less than 90 micron.
5. Pharmaceutical tablets according to claim 2, wherein about 90% of the drug particles have a particle size greater than 20 micron but less than 50 micron.
- 20 6. Pharmaceutical tablets according to claim 2, wherein about 50% of the drug particles have a particle size greater than 5 micron but less than 50 micron.
7. Pharmaceutical tablets according to claim 2, wherein about 50% of the drug particles have a particle size greater than 5 micron but less than 20 micron.
8. A pharmaceutical tablet according to claim 1 comprising:
 - a) from about 2% to about 65% eltrombopag olamine;
 - 25 b) from about 25% to about 89% of diluent;
 - c) up to about 8% binder;
 - d) up to about 2% of lubricant; and

36

- e) from 4% to about 12% of disintegrant.

9. A pharmaceutical tablet according to claim 1 comprising:

- 5
- a) from about 2% to about 65% eltrombopag olamine;
 - b) from about 25% to about 89% of diluent;
 - c) up to about 8% of binder;
 - d) up to about 2% of lubricant; and
 - e) from to about 6% to about 10% of disintegrant.

10

10. A pharmaceutical tablet according to claim 1 comprising:

- a) from about 2% to about 65% eltrombopag olamine;
- b) from about 25% to about 89% of diluent;
- c) up to about 8% of binder;
- d) up to about 2% of lubricant; and
- 15 e) from to about 7% to about 9% of disintegrant.

11. A pharmaceutical tablet according to anyone of claims 2, 4 or 5 comprising:

- 20
- a) from about 2% to about 65% eltrombopag olamine;
 - b) from about 25% to about 89% of diluent;
 - c) up to about 8% binder;
 - d) up to about 2% of lubricant; and
 - e) from 4% to about 12% of disintegrant.

25 12. A pharmaceutical tablet according to anyone of claims 2, 4 or 5 comprising:

- a) from about 2% to about 65% eltrombopag olamine;
- b) from about 25% to about 89% of diluent;
- c) up to about 8% of binder;
- d) up to about 2% of lubricant; and
- 30 e) from to about 6% to about 10% of disintegrant.

37

13. A pharmaceutical tablet according to anyone of claims 2, 4 or 5 comprising:
- 5 a) from about 2% to about 65% eltrombopag olamine;
b) from about 25% to about 89% of diluent;
c) up to about 8% of binder;
d) up to about 2% of lubricant; and
e) from to about 7% to about 9% of disintegrant.
- 10 14. A pharmaceutical tablet according to claim 6 or 7 comprising:
- 15 a) from about 2% to about 65% eltrombopag olamine;
b) from about 25% to about 89 of diluent;
c) up to about 8% binder;
d) up to about 2% of lubricant; and
e) from 4% to about 12% of disintegrant.
- 20 15. A pharmaceutical tablet according to claim 6 or 7 comprising:
- 25 a) from about 2% to about 65% eltrombopag olamine;
b) from about 25% to about 89% of diluent;
c) up to about 8% of binder;
d) up to about 2% of lubricant; and
e) from to about 6% to about 10% of disintegrant.
- 30 16. A pharmaceutical tablet according to claim 6 or 7 comprising:
- 25 a) from about 2% to about 65% eltrombopag olamine;
b) from about 25% to about 89% of diluent;
c) up to about 8% of binder;
d) up to about 2% of lubricant; and
e) from to about 7% to about 9% of disintegrant.

38

17. A pharmaceutical tablet according to claim 8 wherein the diluent component comprises a non-reducing sugar and microcrystalline cellulose.

18. A pharmaceutical tablet according to claim 17 wherein the non-reducing sugar is Mannitol, the binder is polvinylpyrrolidone, the disintegrant is sodium starch glycolate and the lubricant is magnesium stearate.

19. A pharmaceutical tablet according to claim 11 wherein the diluent component comprises a non-reducing sugar and microcrystalline cellulose.

20. A pharmaceutical tablet according to claim 19 wherein the non-reducing sugar is mannitol, the binder is polvinylpyrrolidone, the disintegrant is sodium starch glycolate, and the lubricant is magnesium stearate.

21. A pharmaceutical tablet according to claim 14 wherein the diluent component comprises a non-reducing sugar and microcrystalline cellulose.

22. A pharmaceutical tablet according to claim 21 wherein the non-reducing sugar is mannitol, the binder is polvinylpyrrolidone, the disintegrant is sodium starch glycolate, and the lubricant is magnesium stearate.

23. Pharmaceutical tablets according to claim 18 prepared on a commercial scale.

24. A pharmaceutical tablet comprising 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimethylphenyl)-1,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-4H-pyrazol-4-ylidene]hydrazino]-2'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylic acid bis-(monoethanolamine) wherein the tablet is made by a wet granulation process using a diluent or diluents that are substantially free of coordinating metals and/or that are substantially free of reducing sugars.

25. A method of treating thrombocytopenia in a human in need thereof which comprises administering to such human a therapeutically effective amount of a pharmaceutical tablet according to anyone of claims 1 to 24.

29

26. A method of agonizing the TPO receptor in a human in need thereof which comprises administering to such human a therapeutically effective amount of a pharmaceutical tablet according to anyone of claims 1 to 24.

5 27. A method of claim 25 further comprising co-administering a therapeutically effective amount of an agent selected from the group consisting of: a colony stimulating factor, cytokine, chemokine, interleukin or cytokine receptor agonist or antagonists, soluble receptors, receptor agonists or antagonist antibodies, or small molecules or peptides that act by the same mechanisms as one or more of
10 said agents.

28. A solid oral pharmaceutical dosage form comprising 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimethylphenyl)-1,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-4H-pyrazol-4-ylidene]hydrazino]-2'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylic acid bis-(monoethanolamine) wherein the
15 solid oral pharmaceutical dosage form is made using a diluent or diluents that are substantially free of coordinating metals and/or that are substantially free of reducing sugars.

29. A solid oral pharmaceutical dosage form comprising 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimethylphenyl)-1,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-4H-pyrazol-4-ylidene]hydrazino]-2'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylic acid bis-(monoethanolamine) wherein the
20 solid oral pharmaceutical dosage form is made on a commercial scale, using a diluent or diluents that are substantially free of coordinating metals and/or that are substantially free of reducing sugars.

30. A solid oral pharmaceutical dosage form according to claim 28,
25 wherein about 90% of the drug particles have a particle size greater than 10 micron but less than 90 micron.

31. A solid oral pharmaceutical dosage form according to claim 28 comprising:

40

- 5
- a) from about 2% to about 65% eltrombopag olamine;
 - b) from about 25% to about 89% of diluent;
 - c) up to about 8% binder;
 - d) up to about 2% of lubricant; and
 - e) from 4% to about 12% of disintegrant.

10 32. Solid oral pharmaceutical dosage forms according to claim 31 prepared on a commercial scale.

33. A method of treating thrombocytopenia in a human in need thereof which comprises administering to such human a therapeutically effective amount of a solid oral pharmaceutical dosage form according to anyone of claims 28 to 32.

15 34. A method of agonizing the TPO receptor in a human in need thereof which comprises administering to such human a therapeutically effective amount of a solid oral pharmaceutical dosage form according to anyone of claims 28 to 32.

20 35. A method of claim 33 further comprising co-administering a therapeutically effective amount of an agent selected from the group consisting of: a colony stimulating factor, cytokine, chemokine, interleukin or cytokine receptor agonist or antagonists, soluble receptors, receptor agonists or antagonist antibodies, or small molecules or peptides that act by the same mechanisms as one or more of said agents.

25 36. A pharmaceutical capsule comprising 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimethylphenyl)-1,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-4H-pyrazol-4-ylidene]hydrazino]-2'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylic acid bis-(monoethanolamine) wherein the capsule is made using a diluent or diluents that are substantially free of coordinating
30 metals and/or that are substantially free of reducing sugars.

37. A pharmaceutical capsule comprising 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimethylphenyl)-1,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-4H-pyrazol-4-ylidene]hydrazino]-2'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylic acid bis-(monoethanolamine) wherein the capsule is made on a commercial scale, using a diluent or diluents that are
5 substantially free of coordinating metals and/or that are substantially free of reducing sugars.

38. A pharmaceutical capsule according to claim 36, wherein about 90% of the drug particles have a particle size greater than 10 micron but less than 90 micron.

10 39. A pharmaceutical capsule according to claim 36 comprising:
a) from about 2% to about 65% eltrombopag olamine;
b) from about 25% to about 89% of diluent;
c) up to about 8% binder;
d) up to about 2% of lubricant; and
15 e) from 4% to about 12% of disintegrant.

40. Pharmaceutical capsules according to claim 39 prepared on a commercial scale.

20 41. A method of treating thrombocytopenia in a human in need thereof which comprises administering to such human a therapeutically effective amount of a pharmaceutical capsule according to anyone of claims 36 to 40.

25 42. A method of agonizing the TPO receptor in a human in need thereof which comprises administering to such human a therapeutically effective amount of a pharmaceutical capsule according to anyone of claims 36 to 40.

30 43. A method of claim 41 further comprising co-administering a therapeutically effective amount of an agent selected from the group consisting of: a colony stimulating factor, cytokine, chemokine, interleukin or cytokine receptor

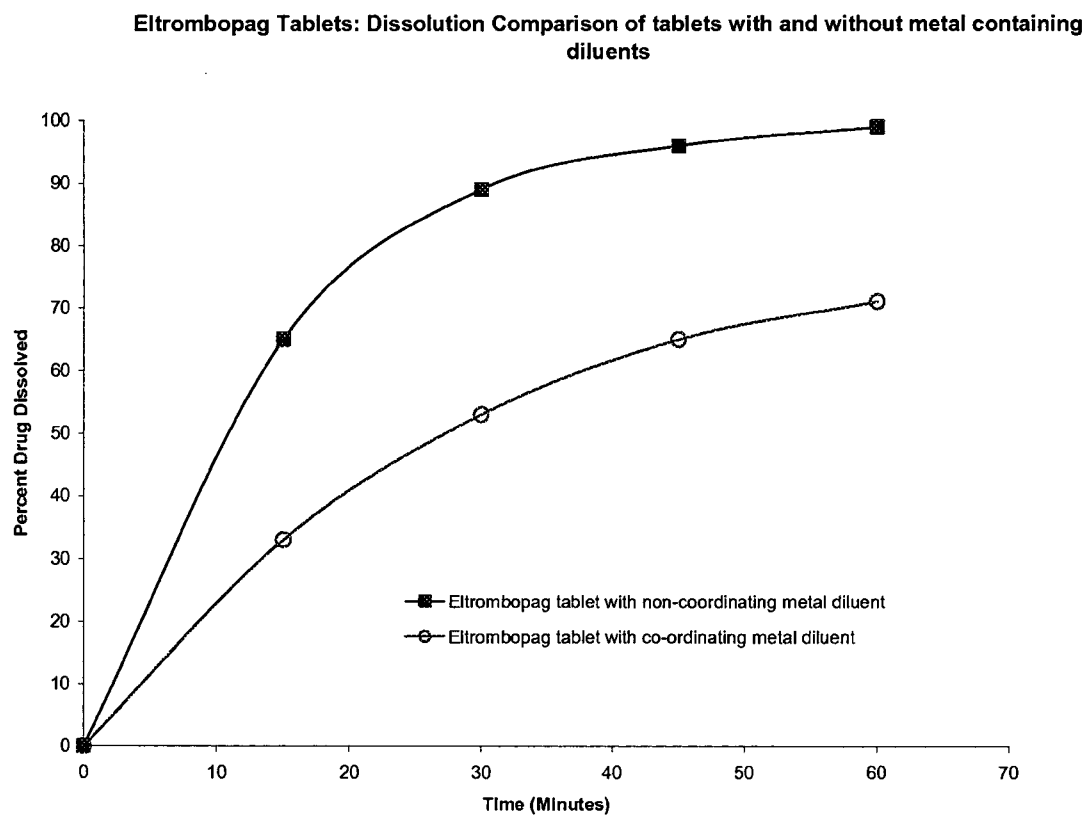
y2

agonist or antagonists, soluble receptors, receptor agonists or antagonist antibodies, or small molecules or peptides that act by the same mechanisms as one or more of said agents.

- 5 44. Pharmaceutical granules comprising 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimethylphenyl)-1,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-4H-pyrazol-4-ylidene]hydrazino]-2'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylic acid bis-(monoethanolamine) wherein the granules are made using a diluent or diluents that are substantially free of coordinating metals and/or that are substantially free of reducing sugars.
- 10 45. Pharmaceutical granules comprising 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimethylphenyl)-1,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-4H-pyrazol-4-ylidene]hydrazino]-2'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylic acid bis-(monoethanolamine) wherein the granules are made on a commercial scale, using a diluent or diluents that are substantially free of coordinating metals and/or that are substantially free of
- 15 reducing sugars.
46. A process for preparing solid oral pharmaceutical dosage forms containing a diluent or diluents that are substantially free of coordinating metals and/or that are substantially free of reducing sugars and a therapeutically effective
- 20 amount of 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimethylphenyl)-1,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-4H-pyrazol-4-ylidene]hydrazino]-2'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylic acid bis-(monoethanolamine) as described in claim 1, which process comprises bringing the compound of claim 1 into association with the diluent or diluents.

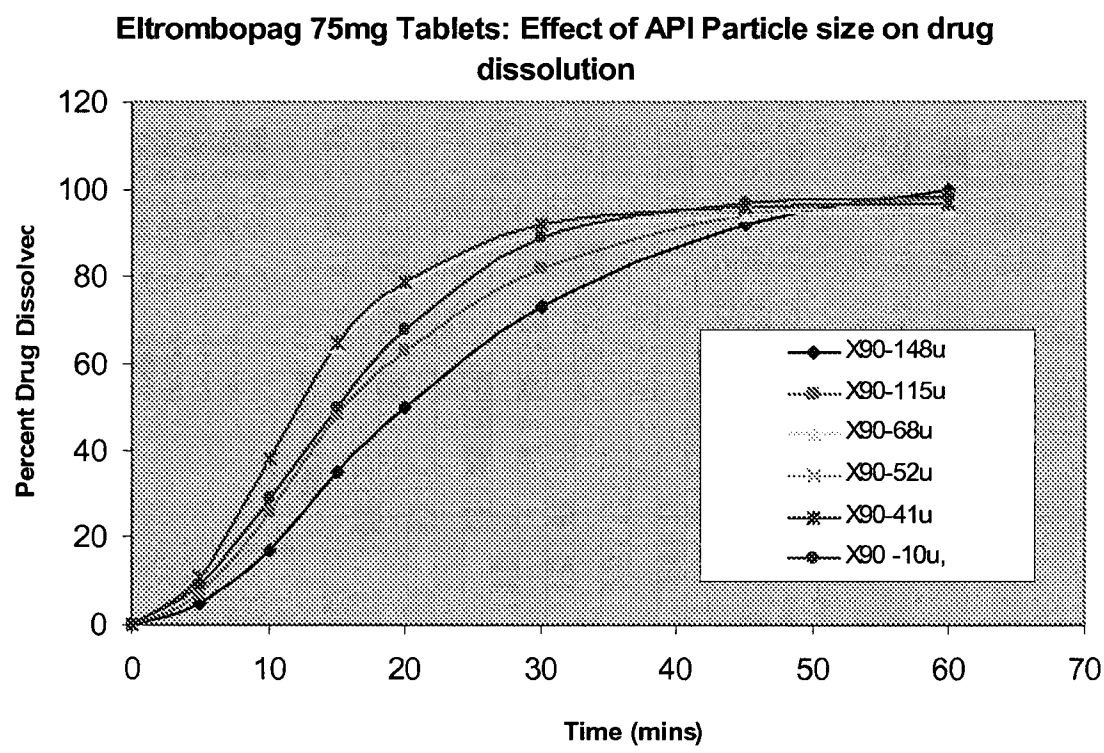
113

FIG. 1



Handwritten signature

FIG. 2



CAMPO DE LA INVENCION

10



ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

20

2/6

de Publicación Internacional de 29 de noviembre de 2001; que tiene el Número de Publicación de Estados Unidos US2004/0019190 A1, y que tiene la fecha de Publicación de Estados Unidos de 29 de enero de 2004; actualmente Patente de Estados Unidos N° 7.160.870, expedida el 9 de enero de 2007, cuya descripción se
5 incorpora en este documento como referencia.

La sal de bis-(monoetanolamina) de este compuesto se describe (descrito como ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, también descrito como Compuesto A) en la Solicitud Internacional N° PCT/US03/16255, que tiene una
10 fecha de presentación internacional de 21 de mayo de 2003; Publicación Internacional Número WO 03/098002 y una fecha de Publicación Internacional de 4 de diciembre de 2003; que tiene el Número de Publicación de Estados Unidos US2006/0178518 A1, con la fecha de Publicación de Estados Unidos de 10 de agosto de 2006; cuya descripción se incorpora en este documento como referencia.

El Compuesto A se describe para el tratamiento de enfermedades/lesiones degenerativas en la Solicitud Internacional N° PCT/US04/013468, que tiene la fecha de presentación internacional de 29 de abril de 2004; Publicación Internacional Número WO 04/096154 y la fecha de Publicación Internacional de 11 de noviembre de 2004; que tiene el Número de Publicación de Estados Unidos US2007/0105824
20 A1, con una fecha de Publicación de Estados Unidos de 10 de mayo de 2007; cuya descripción se incorpora en este documento como referencia.

En la Solicitud Internacional N° PCT/US01/16863, Solicitud Internacional N° PCT/US03/16255 y Solicitud Internacional N° PCT/US04/013468 se describen composiciones que pueden contener el Compuesto A y/o el Compuesto B.

25 Las formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas son formas populares y útiles de medicación para administrar compuestos farmacéuticamente activos. Se conocen varias de estas formas, incluyendo comprimidos, cápsulas, perlas, grageas y polvos.

Sin embargo, la formulación de una forma de dosificación farmacéutica oral
30 sólida aceptable a escala comercial no siempre es sencilla. La fórmula y el proceso de fabricación deben ser tales que se proporcione una forma de dosificación sólida integral que mantenga su integridad hasta el uso. La forma de dosificación sólida también debe poseer propiedades de disolución y disgregación aceptables para proporcionar el perfil deseado durante el uso. Los compuestos farmacéuticamente
35 activos con baja solubilidad y/o que pueden reaccionar con excipientes usados

47

habitualmente pueden presentar retos particulares en la preparación de formas de dosificación sólidas de alta calidad, ya que las propiedades físicas del fármaco afectan a las propiedades de la forma de dosificación sólida. El formulador debe equilibrar las propiedades únicas del fármaco con las propiedades de cada excipiente para preparar una forma de dosificación sólida segura, eficaz y fácil de usar.

Eltrombopag olamina presenta al formulador problemas únicos cuando intenta formular este compuesto en una forma de dosificación farmacéutica oral sólida adecuada, convenientemente un comprimido, o convenientemente una cápsula, con un perfil farmacocinético deseable, particularmente a escala comercial. Estos problemas incluyen, pero sin limitación; la tendencia del compuesto a formar complejos metálicos insolubles cuando entra en contacto con excipientes que contienen un metal de coordinación, la disolución lenta del compuesto a partir de formas de dosificación sólidas y la tendencia del compuesto a experimentar una reacción de Maillard cuando entra en contacto con excipientes que contienen azúcares reductores. La existencia significativa de estos problemas tendrá un efecto adverso sobre la administración in vivo de eltrombopag olamina.

Sería deseable proporcionar eltrombopag olamina en una forma de dosificación farmacéutica oral sólida a escala comercial con un perfil farmacocinético deseable.

La presente invención se refiere a gránulos y formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas que contienen eltrombopag olamina, siendo convenientemente la forma de dosificación sólida un comprimido, o siendo convenientemente la forma de dosificación sólida una cápsula, y produciéndose convenientemente estas formas de dosificación sólidas a escala comercial.

COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a gránulos y formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de eltrombopag olamina. La invención también se refiere a un proceso para fabricar gránulos y formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas que comprenden eltrombopag olamina.

Otro aspecto de esta invención se refiere a gránulos y formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas, convenientemente comprimidos, o

48

convenientemente cápsulas, que comprenden eltrombopag olamina, que se formulan usando diluyentes que carecen sustancialmente de azúcares reductores, que como se usa en este documento y en las reivindicaciones incluyen diluyentes que carecen de azúcares reductores y que carecen sustancialmente de metales de coordinación, que como se usa en este documento y en las reivindicaciones incluyen diluyentes que carecen de metales de coordinación. Estos gránulos y formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas muestran propiedades mejoradas. Estas propiedades mejoradas ayudan a garantizar un tratamiento seguro y eficaz.

10 Otro aspecto de esta invención se refiere a comprimidos farmacéuticos recubiertos con película que comprenden eltrombopag olamina, donde el recubrimiento de película no contiene metales de coordinación, o sólo contiene una cantidad de metal de coordinación aproximadamente igual o menor de 0,025 partes del Compuesto B. Estos comprimidos muestran propiedades mejoradas. Estas propiedades mejoradas ayudan a garantizar un tratamiento seguro y eficaz.

15 Otro aspecto de esta invención se refiere a gránulos y formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas que comprenden eltrombopag olamina que se formulan con un intervalo de tamaños de partículas de fármaco definido en el que el tamaño de aproximadamente 90% de las partículas del fármaco está en el intervalo de 10 a 90 micrómetros. Estos comprimidos muestran propiedades mejoradas. Estas propiedades mejoradas ayudan a garantizar un tratamiento seguro y eficaz.

20 Otro aspecto de esta invención se refiere a gránulos y formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas que contienen eltrombopag olamina que comprenden un alto porcentaje de disgregante, convenientemente una cantidad igual o mayor de 4%. Estos comprimidos muestran propiedades mejoradas. Estas propiedades mejoradas ayudan a garantizar un tratamiento seguro y eficaz.

25 Otro aspecto de esta invención se refiere a un método para tratar trombocitopenia, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de gránulos o una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de la presente invención.

30 Otro aspecto de esta invención se refiere a un método para agonizar el receptor de TPO, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de gránulos o una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de la presente invención.

35

También se incluyen en la presente invención métodos para coadministrar gránulos o una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de la presente invención con ingredientes activos adicionales.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura - 1 La Figura 1 representa la comparación de disolución de comprimidos que contienen eltrombopag y un diluyente que contiene metal con comprimidos que contienen eltrombopag y un diluyente que no contiene metal.

10

Figura - 2 La Figura 2 representa el efecto del tamaño de partículas de API sobre la disolución de eltrombopag en comprimidos de 75 mg.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15

Por las expresiones "metal de coordinación" y "metales de coordinación" y derivados de los mismos, como se usan en este documento, se entiende un metal o un excipiente que contiene metal, convenientemente un diluyente, o un material de recubrimiento de comprimidos que contiene metal, que forma un complejo, tal como un complejo de quelato, en presencia de eltrombopag olamina. Los ejemplos de estos metales incluyen:

20

aluminio, calcio, cobre, cobalto, oro, hierro, magnesio, manganeso y cinc.

Por la expresión "azúcar reductor", como se usa en este documento, se entiende un azúcar o un excipiente que contiene azúcar, convenientemente un diluyente, que reacciona con eltrombopag olamina para formar un producto de Maillard cuando se mezclan. Los ejemplos de estos azúcares reductores incluyen:

25

lactosa, maltosa, glucosa, arabinosa y fructosa.

La expresión reacción de Maillard es bien conocida en la técnica y se utiliza en este documento con su significado convencional. En general, la expresión reacción de Maillard se usa en este documento para indicar la reacción de un azúcar reductor, como se ha definido en este documento, en una formulación, convenientemente gránulos o formas de dosificación sólidas, con eltrombopag olamina que produce un pigmento o pigmentos, convenientemente un pigmento de color pardo. Los pigmentos se denominan en este documento productos de Maillard. La producción de estos productos de Maillard es una indicación de

30

35

50

inestabilidad química.

Como se usa en este documento, la expresión "propiedades mejoradas" y derivados de la misma, contempla varias ventajas para el perfil farmacocinético de la liberación in vivo del Compuesto B desde una formulación, convenientemente gránulos o una forma de dosificación farmacéutica oral sólida, que utiliza un aspecto de la presente invención en comparación con una formulación que no utiliza ese aspecto de la presente invención, convenientemente cuando la formulación se produce a escala comercial, y estas propiedades variarán dependiendo del aspecto particular de la invención que se utilice. Los ejemplos de propiedades mejoradas incluyen: mayor biodisponibilidad oral, menor formación de complejos metálicos insolubles, mejor estabilidad química, un perfil farmacocinético consistente y una velocidad de disolución consistente.

Como se usa en este documento, el término "fármaco" o la expresión "ingrediente activo" y sus derivados se refieren al Compuesto B o a eltrombopag olamina.

Por la expresión "escala comercial" y derivados de la misma, como se usa en este documento, se entiende la preparación de una escala de lote mayor de aproximadamente 20 kg de mezcla de granulación, convenientemente mayor de 50 kg, convenientemente mayor de 75 kg o un tamaño de lote adecuado para preparar al menos 50.000 comprimidos, convenientemente al menos 75.000 comprimidos, convenientemente al menos 100,000 comprimidos.

Cuando se indica que los diluyentes para uso en la presente invención y en las reivindicaciones carecen sustancialmente de metales de coordinación y/o que carecen sustancialmente de azúcares reductores, se entiende que cantidades minoritarias, por ejemplo: aproximadamente 5% o menos, del componente diluyente pueden contener un metal o metales de coordinación y/o un azúcar reductor o azúcares reductores. En este aspecto de la invención, se cree que pueden incorporarse cantidades mucho menores de metales de coordinación y/o azúcares reductores en el componente diluyente sin afectar de forma adversa a la función del comprimido.

La expresión "cantidad eficaz" y derivados de la misma, se refiere a la cantidad de un fármaco o ingrediente activo que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se persigue, por ejemplo, por un investigador o médico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto

51

correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, tiene como resultado un tratamiento mejorado, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución en la velocidad de progreso de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye dentro de su alcance

5 cantidades eficaces para mejorar la función fisiológica normal.

Como se usa en este documento, el término "formulación" y derivados del mismo, a menos que se indique otra cosa, se refiere a gránulos y/o formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas de la invención que contienen el trombopag olamina.

10 Por el término "coadministración" y derivados del mismo, como se usa en este documento, se entiende la administración simultánea o cualquier manera de administración secuencial por separado de gránulos y/o una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de la presente invención y un ingrediente o ingredientes

15 activos adicionales, que se sabe que sirven para tratar la trombocitopenia, incluyendo la trombocitopenia inducida por quimioterapia y el trasplante de médula ósea y otras afecciones que presentan una producción reducida de plaquetas. La expresión ingrediente o ingredientes activos adicionales, como se usa en este documento, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico que se sabe que tiene o que ha demostrado tener propiedades ventajosas cuando se administra con

20 TPO o un mimético de TPO. Preferiblemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran con proximidad temporal entre sí. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo un compuesto puede administrarse por vía tópica y otro compuesto puede administrarse por vía oral.

25 Los ejemplos de un ingrediente o ingredientes activos adicionales para uso en combinación con las formulaciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación: agentes quimioprotectores o mieloprotectores tales como G-CSF, BB10010 (Clemons et al., Breast Cancer Res. Treatment, 1999, 57, 127), amifostina (Ethyol) (Fetscher et al., Current Opinion in Hemat., 2000, 7, 255-60), SCF, IL-11,

30 MCP-4, IL-1-beta, AcSDKP (Gaudron et al., Stem Cells, 1999, 17, 100-6), TNF-a, TGF-b, MIP-1a (Egger et al., Bone Marrow Transpl., 1998, 22 (Supl. 2), 34-35) y otras moléculas identificadas como agentes que tienen propiedades anti-apoptóticas, de supervivencia o proliferativas.

Por el término "gránulos" y derivados del mismo, como se usa en este

35 documento, se entienden partículas formuladas que comprenden el trombopag

SV

olamina, diluyentes que carecen sustancialmente de metales de coordinación y/o que carecen sustancialmente de azúcares reductores, y convenientemente también aglutinantes y/o lubricantes y/o disgregantes tales que las partículas sean adecuadas para su utilización en la preparación de formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas. También es posible administrar los gránulos directamente a un sujeto que lo necesita como un medicamento. Sin embargo, se prevé que lo más apropiado será utilizar los gránulos en la preparación de formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas como se ha indicado anteriormente.

Por las expresiones "forma de dosificación farmacéutica oral sólida" y "forma de dosificación sólida" y derivados de las mismas, como se usan en este documento, se entiende una preparación farmacéutica final que comprende eltrombopag olamina, tal como comprimidos, cápsulas, perlas, grageas y polvos (incluyendo versiones recubiertas de cualquiera de dichas preparaciones) que son adecuados para la administración in vivo.

Convenientemente, los gránulos y formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas de la presente invención comprenden eltrombopag olamina, un diluyente (también conocido como carga o agente para proporcionar volumen) y convenientemente también un aglutinante y/o un lubricante y/o un disgregante. Los especialistas en la técnica reconocerán que un material dado puede proporcionar una o más funciones en la formulación de comprimidos, aunque el material se incluya habitualmente para una función principal. Los porcentajes de diluyente, aglutinante, lubricante y disgregante proporcionados en este documento y en las reivindicaciones se proporcionan en peso con respecto al comprimido.

Los diluyentes proporcionan volumen, por ejemplo, con el fin de proporcionar al comprimido un tamaño práctico para el procesamiento. Los diluyentes también pueden facilitar el procesamiento, por ejemplo, proporcionando propiedades físicas mejoradas tales como fluidez, compresibilidad y dureza de los comprimidos. Debido al porcentaje relativamente alto de diluyente y a la cantidad de contacto directo entre el diluyente y el compuesto activo en la formulación farmacéutica típica, la interacción del diluyente con el compuesto activo tiene un interés particular para el formulador. Los ejemplos de diluyentes adecuados para el uso general incluyen: cargas solubles en agua y cargas insolubles en agua, tales como fosfato cálcico (por ejemplo, di- y tribásico, hidratado o anhidro), sulfato cálcico, carbonato cálcico, carbonato de magnesio, caolín, lactosa secada por pulverización o anhidra, celulosa (por ejemplo, celulosa microcristalina, celulosa en

53

polvo), almidón pregelatinizado, almidón, lactitol, manitol, sorbitol, maltodextrina, azúcar en polvo, azúcar comprimible, sacarosa, dextrosa e inositol. Los diluyentes que no contienen metales de coordinación y diluyentes que no son azúcares reductores son adecuados para los comprimidos de la presente invención. Los
5 diluyentes adecuados para uso en esta invención incluyen celulosa microcristalina, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, almidón, lactitol, manitol, sorbitol y maltodextrina. Los diluyentes no adecuados incluyen fosfato cálcico (por ejemplo, di- y tribásico, hidratado o anhidro), sulfato cálcico, carbonato cálcico, carbonato de magnesio, caolín y lactosa secada por pulverización o anhidra. En una realización
10 de la presente invención, el diluyente está compuesto por manitol o celulosa microcristalina o por los dos.

Los gránulos y formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas de la presente invención comprenden típicamente de aproximadamente 25% a aproximadamente 89% de uno o más diluyentes.

15 Un aspecto de la presente invención comprende gránulos, donde dichos gránulos se formulan usando un diluyente o diluyentes que carecen sustancialmente de metales de coordinación y/o que carecen sustancialmente de azúcares reductores.

Un aspecto de la presente invención comprende formas de dosificación
20 farmacéuticas orales sólidas donde dichas formas de dosificación sólidas se formulan usando un diluyente o diluyentes que carecen sustancialmente de metales de coordinación y/o que carecen sustancialmente de azúcares reductores.

Un aspecto de la presente invención comprende comprimidos farmacéuticos, donde los comprimidos se formulan usando un diluyente o
25 diluyentes que carecen sustancialmente de metales de coordinación y/o que carecen sustancialmente de azúcares reductores.

Un aspecto de la presente invención comprende cápsulas farmacéuticas, donde las cápsulas se formulan usando un diluyente o diluyentes que carecen sustancialmente de metales de coordinación y/o que carecen sustancialmente de
30 azúcares reductores.

Los aglutinantes otorgan propiedades cohesivas al material en polvo. Los ejemplos de aglutinantes adecuados para uso en la presente invención incluyen: almidón (por ejemplo, pasta, pregelatinizado, mucílago), gelatina, azúcares (por ejemplo, sacarosa, glucosa, dextrosa, melaza, lactosa, dextrina, xilitol, sorbitol),
35 polimetacrilatos, gomas naturales y sintéticas (por ejemplo, goma arábica, ácidos

54

algínicos y sales de los mismos tales como alginato sódico, goma de tragacanto, extracto de musgo irlandés, goma de brusquilla (Cassia tora), goma ghatti, goma guar, zeína), derivados de celulosa [tales como carboximetil celulosa y sales de la misma, metilcelulosa (MC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), hidroxipropil
5 celulosa (HPC), hidroxietil celulosa (HEC) y etil celulosa (EC)], polivinilpirrolidona, Veegum, arabinogalactano de alerce, polietilenglicol, ceras, agua, alcohol, silicato de magnesio y aluminio y bentonitas. En una realización de la presente invención, el aglutinante comprende polivinilpirrolidona (PVP).

Los gránulos y formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas de la
10 presente invención comprenden típicamente hasta aproximadamente 8% de aglutinante. Las formulaciones comprenden convenientemente hasta aproximadamente 5%, convenientemente hasta aproximadamente 2% de aglutinante.

Generalmente se usan lubricantes para mejorar el procesamiento, por
15 ejemplo, para prevenir la adhesión del material de formulación al equipo de fabricación, reducir la fricción entre las partículas, mejorar la velocidad de fluidez de la formulación y/o facilitar la expulsión de las formulaciones desde el equipo de fabricación. Los ejemplos de lubricantes adecuados para uso en la presente invención incluyen: talco, estearatos (por ejemplo, estearato de magnesio, estearato
20 cálcico, estearato de cinc, palmitoestearato), ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, behenato de glicerilo, polietilenglicol, polímeros de óxido de etileno (por ejemplo, productos CARBOWAX), parafina líquida, lauril sulfato sódico, lauril sulfato de magnesio, oleato sódico, estearil fumarato sódico, DL-leucina y derivados de sílice (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, sílice coloidal, sílice pirogénica y
25 silicoaluminato sódico hidratado). En una realización de la presente invención, el lubricante comprende estearato de magnesio.

Los gránulos y formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas de la presente invención comprenden típicamente hasta aproximadamente 2% de lubricante. Las formulaciones convenientemente comprenden hasta
30 aproximadamente 1,5%, convenientemente hasta aproximadamente 1% de lubricante.

Se emplean disgregantes para facilitar la fragmentación o disgregación de la formulación después de la administración. Los ejemplos de disgregantes adecuados para uso en la presente invención incluyen: almidones, celulosas,
35 gomas, polímeros reticulados y agentes efervescentes, tales como almidón de

SS

maíz, almidón de patata, almidón pregelatinizado, almidón de maíz modificado, croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón glicolato sódico, Veegum HV, metil celulosa, celulosa microcristalina, celulosa, goma de celulosa modificada (por ejemplo, Ac-Di-Sol R), agar, bentonita, arcilla montmorillonítica, esponja natural, 5 resinas de intercambio catiónico, resinas de intercambio iónico (por ejemplo, poliacrin potásico), ácido algínico y alginatos, goma guar, pulpa de cítricos, carboximetilcelulosa y sales de la misma tales como lauril sulfato sódico, silicato de magnesio y aluminio, silicato de aluminio hidratado, o bicarbonato sódico en mezcla con un acidulante tal como ácido tartárico o ácido cítrico. En una 10 realización de la presente invención, el disgregante es almidón glicolato sódico.

Los gránulos y formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas de la presente invención comprenden típicamente una cantidad de aproximadamente 4% a aproximadamente 12% de disgregante. Las formulaciones convenientemente comprenden de aproximadamente 6% a aproximadamente 10%, convenientemente 15 de aproximadamente 7% a 9% de disgregante.

Las formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas, convenientemente comprimidos, o convenientemente cápsulas, de la presente invención, tendrán típicamente un tamaño de hasta 1 gramo, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 gramos a aproximadamente 0,8 gramos. Estas formas de dosificación sólidas 20 comprenden típicamente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 900 mg de eltrombopag olamina por forma de dosificación. En realizaciones adecuadas, las formas de dosificación sólidas comprenden de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 mg de eltrombopag olamina (por ejemplo, en una forma de dosificación de aproximadamente 100-800 mg). Las formulaciones de comprimidos 25 de la invención pueden tener una diversidad de formas, incluyendo forma rómbica, de cápsula modificada, de óvalo modificado y hexagonal, y pueden tener opcionalmente un ángulo.

Comprimidos

30

La elección de los tipos y cantidades particulares de excipientes, y la técnica de formación de comprimidos empleada depende de las propiedades adicionales de eltrombopag olamina y de los excipientes, por ejemplo, compresibilidad, fluidez, tamaño de partículas, compatibilidad y densidad. Los comprimidos pueden 35 prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, incluyendo

compresión, granulación en seco, granulación en lecho fluido y granulación en húmedo, y el tipo de excipiente usado variará de acuerdo con esto. Se ha descubierto que la granulación en húmedo es particularmente adecuada para proporcionar una alta resistencia, comprendiendo los comprimidos con una baja predisposición a la fragmentación concentraciones relativamente altas de eltrombopag olamina (por ejemplo, aproximadamente 40% o más), en una escala adecuada para la producción comercial. Los comprimidos granulados en húmedo adecuados de la invención comprenden gránulos que comprenden eltrombopag olamina y uno o más de los siguientes: cargas, aglutinantes y disgregantes, donde los gránulos se mezclan con la carga, aglutinante, disgregante y/o lubricante adicional para formar una mezcla de compresión que se comprime para formar comprimidos.

Dentro de la presente invención se incluyen composiciones farmacéuticas en forma de comprimidos, preparadas convenientemente a escala comercial, que comprenden eltrombopag olamina, donde el comprimido se prepara por un proceso de granulación en húmedo usando un diluyente o diluyentes que carecen sustancialmente de metales de coordinación y/o que carecen sustancialmente de azúcares reductores. También se incluyen en la presente invención composiciones farmacéuticas que contienen un recubrimiento de película, donde el recubrimiento de película no contiene metales de coordinación, o sólo una cantidad de metal de coordinación aproximadamente igual o menor de 0,025 partes del Compuesto B.

También se incluyen en la presente invención composiciones farmacéuticas que comprenden eltrombopag olamina, donde el comprimido se prepara por un proceso de granulación en húmedo, convenientemente a escala comercial, usando un diluyente o diluyentes que carecen sustancialmente de metales de coordinación y/o que carecen sustancialmente de azúcares reductores, y donde aproximadamente 90% de las partículas de eltrombopag olamina tienen un tamaño de partículas mayor de 10 micrómetros pero menor de 90 micrómetros.

También se incluyen en la presente invención composiciones farmacéuticas que comprenden eltrombopag olamina, donde el comprimido se fabrica por un proceso de granulación en húmedo, convenientemente a escala comercial, usando un diluyente o diluyentes que carecen sustancialmente de metales de coordinación y/o que carecen sustancialmente de azúcares reductores, y donde aproximadamente 90% de las partículas de eltrombopag olamina tienen un tamaño de partículas mayor de 10 micrómetros pero menor de 90 micrómetros,

57

convenientemente mayor de 20 micrómetros pero menor de 50 micrómetros.

También se incluyen en la presente invención composiciones farmacéuticas que comprenden eltrombopag olamina, donde el comprimido se fabrica por un proceso de granulación en húmedo, convenientemente a escala comercial, usando un diluyente o diluyentes que carecen sustancialmente de metales de coordinación y/o que carecen sustancialmente de azúcares reductores, y donde aproximadamente 50% de las partículas de eltrombopag olamina tienen un tamaño de partículas mayor de 5 micrómetros pero menor de 50 micrómetros, convenientemente mayor de 5 micrómetros pero menor de 20 micrómetros.

10

En una realización de la presente invención, los comprimidos de la presente invención comprenden:

- (i) de aproximadamente 2% a aproximadamente 65% de eltrombopag olamina;
- 15 (ii) de aproximadamente 25% a aproximadamente 89% de diluyente;
- (iii) hasta aproximadamente 8% de aglutinante, convenientemente hasta aproximadamente 5%, convenientemente hasta aproximadamente 4%;
- (iv) hasta aproximadamente 2% de lubricante, convenientemente hasta aproximadamente 1,5%, convenientemente hasta aproximadamente 1%; y
- 20 (v) de 4% a aproximadamente 12% de disgregante, convenientemente de 6% a 10%, convenientemente de 7% a 9%.

Los comprimidos granulados en húmedo adecuados comprenden, con respecto al peso del comprimido, de aproximadamente 10% a aproximadamente 95% de principio activo de eltrombopag olamina dentro de los gránulos y de aproximadamente 5% a aproximadamente 90% de excipientes externos; donde el principio activo de eltrombopag olamina dentro de los gránulos comprende, con respecto al peso del interior de los gránulos:

- 30 (i) de aproximadamente 2% a aproximadamente 88% de eltrombopag olamina;
- (ii) de aproximadamente 10% a aproximadamente 96% de diluyente;
- (iii) de aproximadamente 2% a aproximadamente 5% de aglutinante; y
- (iv) opcionalmente de 0% a aproximadamente 4% de disgregante;

35 y donde los excipientes externos comprenden, con respecto al peso del

58

comprimido:

- (i) de 0% a aproximadamente 70% de diluyente;
- (ii) de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 2%, convenientemente de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 1,25% de lubricante; y
- (iii) de 4% a aproximadamente 10% de disgregante.

En las realizaciones anteriores, el diluyente es convenientemente una combinación de manitol y celulosa microcristalina, el azúcar no reductor es convenientemente manitol, el aglutinante es convenientemente polivinilpirrolidona, el lubricante es convenientemente estearato de magnesio y el disgregante es convenientemente almidón glicolato sódico. Convenientemente, la carga dentro de los gránulos es una mezcla de manitol y celulosa microcristalina y la carga externa es celulosa microcristalina.

En una realización de la presente invención, los comprimidos se recubren con un recubrimiento de película formado a partir de una composición de recubrimiento de película acuosa. Las composiciones de recubrimiento de película acuosa adecuadas para uso en la presente invención comprenden un polímero formador de película, agua como vehículo y opcionalmente uno o más adyuvantes tales como los conocidos en la técnica de recubrimiento de película. Cuando el recubrimiento de película contiene un metal de coordinación, como se usa en este documento, la cantidad de metal de coordinación es aproximadamente igual o menor de 0,025 partes del Compuesto B.

El polímero formador de película se selecciona para formar recubrimientos con propiedades mecánicas (por ejemplo, resistencia mecánica, flexibilidad) adecuadas para satisfacer requisitos funcionales, tales como los requeridos por el medio de uso deseado (por ejemplo, perfil de disolución en fluidos gastrointestinales), y/o uso (por ejemplo, viscosidad en solución). Los ejemplos de polímeros formadores de película adecuados incluyen polímeros celulósicos (por ejemplo, éteres de celulosa tales como HPMC, HPC, MC, EC, HEC, CAP, etilcelulosa sulfato sódico, carboximetil celulosa y similares); polivinilpirrolidona; zeína; y polímeros acrílicos (por ejemplo, copolímeros de ácido metacrílico/éster del ácido metacrílico tales como copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo y similares). En la presente invención se prefieren polímeros celulósicos, especialmente éteres celulósicos y más especialmente HPMC y HPC. Los

polímeros se proporcionan típicamente en soluciones basadas en disolventes acuosos u orgánicos o en dispersiones acuosas. Sin embargo, los polímeros pueden proporcionarse en forma seca, solos o en una mezcla en polvo con otros componentes (por ejemplo, un plastificante y/o colorante), que se lleva a una
5 solución o dispersión por el usuario por medio de mezcla con el vehículo acuoso.

La composición de recubrimiento de película acuosa comprende adicionalmente agua como vehículo para los otros componentes, para facilitar su liberación en la superficie del comprimido. El vehículo puede comprender opcional y adicionalmente uno o más disolventes solubles en agua, por ejemplo, alcoholes
10 (por ejemplo, metanol, isopropanol, propanol) y cetonas (por ejemplo, acetona). El especialista puede seleccionar los componentes de vehículo apropiados para proporcionar una buena interacción entre el polímero formador de película y el vehículo para garantizar buenas propiedades de película. En general, la interacción polímero-vehículo se diseña para producir la máxima extensión de la cadena
15 polimérica y producir así películas que tengan la mayor fuerza de cohesión y por lo tanto las mejores propiedades mecánicas. Los componentes también se seleccionan para proporcionar una buena deposición del polímero formador de película sobre la superficie del comprimido, de tal forma que se consiga una película coherente y adherente.

20 La composición de recubrimiento de película acuosa puede comprender opcionalmente uno o más adyuvantes conocidos en la técnica, tales como plastificantes, colorantes, agentes para reducir la viscosidad, polímeros formadores de película secundarios, adyuvantes de fluidez, tensioactivos (por ejemplo, para facilitar la extensión), maltodextrina y polidextrosa.

25 Los plastificantes proporcionan flexibilidad a la película, lo cual que puede reducir el agrietamiento de la película y mejorar la adhesión al comprimido. Los plastificantes adecuados tendrán en general un grado elevado de compatibilidad con el polímero formador de película y una permanencia suficiente para que las propiedades de recubrimiento sean generalmente estables. Los ejemplos de
30 plastificantes adecuados incluyen glicerina, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, con un peso molecular de 200 a 20.000, incluyendo PEG 400, 4000, 6000, 8000 y 20.000 de Union Carbide), triacetato de glicerina (también conocida como triacetina), monoglicérido acetilado, ésteres de citrato (por ejemplo, citrato de trietilo, citrato de acetil trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetil tributilo), ésteres
35 de ftalato (por ejemplo, ftalato de dietilo), aceite mineral y jarabe de glucosa

60

hidrogenado. En una realización de la presente invención, el plastificante se elige entre polietilenglicoles, triacetina, propilenglicol, glicerina y mezclas de los mismos.

La composición de recubrimiento de película acuosa comprende convenientemente uno o más colorantes. Además de mejorar el aspecto estético, el colorante proporciona la identificación del producto. Los colorantes adecuados incluyen los aprobados y certificados por la FDA, incluyendo los, pigmentos, lacas y tintes aprobados FD&C y D&C, y dióxido de titanio, siempre que el recubrimiento de película no contenga metales de coordinación, o sólo una cantidad de metal de coordinación aproximadamente igual o menor que 0,025 partes del Compuesto B.

Convenientemente, el colorante comprende uno o más agentes colorantes seleccionados entre el grupo que consiste en óxidos de hierro rojos, tintes y lacas rojas, óxidos de hierro amarillos, tintes y lacas amarillas, dióxido de titanio e indigo carmín. Por ejemplo, el colorante puede seleccionarse para proporcionar un tono beige claro, por ejemplo que consiste esencialmente en a) óxido de hierro rojo, tinte rojo y/o laca roja, b) óxido de hierro amarillo, tinte amarillo y/o laca amarilla, y c) dióxido de titanio. Como alternativa, el colorante puede seleccionarse para proporcionar un tono rosa (por ejemplo, que consiste esencialmente en dióxido de titanio y óxido de hierro rojo, tinte rojo y/o laca roja); un tono verde claro (por ejemplo, que consiste esencialmente en óxido de hierro amarillo, tinte amarillo y/o laca amarilla, indigo carmín y dióxido de titanio); un tono azul claro (por ejemplo, que consiste esencialmente en dióxido de titanio e indigo carmín); o un tono naranja (por ejemplo, que consiste esencialmente en dióxido de titanio y amarillo sunset).

Los colorantes mencionados anteriormente que contienen un metal de coordinación son aceptables a un nivel aproximadamente igual o menor de 0,025 partes del Compuesto B.

En realizaciones alternativas adecuadas, la composición de recubrimiento de película acuosa para uso en la presente invención comprende:

- (i) un polímero formador de película celulósico; y
- (ii) un plastificante.

Convenientemente, estas composiciones comprenden adicionalmente un colorante. Estas composiciones pueden comprender opcional y adicionalmente uno o más adyuvantes adicionales tales como un agente para reducir la viscosidad, adyuvante de fluidez, tensioactivo y polímero formador de película secundario.

Los ejemplos de agentes para reducir la viscosidad opcionales incluyen lecitina, ácido esteárico, aceite mineral, almidón derivatizado modificado, dextrina

de tapioca y polietilenglicol. Los ejemplos de polímeros formadores de película secundarios opcionales incluyen alginato sódico, alginato de propilenglicol y polivinilpirrolidona. Los ejemplos de tensioactivos opcionales incluyen dioctil sulfosuccinato sódico y polisorbato 80. Los ejemplos de adyuvantes de la fluidez
5 opcionales incluyen talco, sílice ahumada, bentonita, aceites vegetales hidrogenados, estearinas y ceras.

La composición de recubrimiento de película acuosa comprenderá típicamente de aproximadamente 5% a aproximadamente 25%, convenientemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 20 de sólidos de recubrimiento en el
10 vehículo. En realizaciones adecuadas, los sólidos comprenden típicamente de aproximadamente 25% a aproximadamente 70%, convenientemente de aproximadamente 60% a aproximadamente 70% de polímero formador de película, de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, convenientemente de aproximadamente 6% a aproximadamente 8% de plastificante y de
15 aproximadamente 20% a aproximadamente 35% de colorante, en peso.

Están disponibles en el mercado varias composiciones de recubrimiento de película acuosas adecuadas. La composición de recubrimiento de película acuosa puede proporcionarse en forma de una solución o dispersión. Como alternativa, la composición puede proporcionarse en una forma seca que puede combinarse con
20 los componentes de vehículo de acuerdo con las instrucciones del proveedor para recubrir el comprimido. Convenientemente, las composiciones de recubrimiento de película acuosas son las que están disponible en el mercado en Colorcon, Inc. of West Point, PA, con el nombre comercial OPADRY y OPADRY II (sus ejemplos no limitantes incluyen Opadry YS-1-7706-G white, Opadry Yellow 03B92357, Opadry
25 Blue 03B90842). Estas composiciones están disponibles como composiciones de recubrimiento de película seca que pueden diluirse en agua poco antes del uso. Las formulaciones OPADRY y OPADRY II comprenden un polímero formador de película celulósico (por ejemplo, HPMC y/o HPC) y pueden contener polidextrosa, maltodextrina, un plastificante (por ejemplo, triacetina, polietilenglicol), polisorbato
30 80, un colorante (por ejemplo, dióxido de titanio, uno o más tintes o lacas), y/u otros polímeros formadores de película adecuados (por ejemplo, copolímeros de acrilato-metacrilato). Las formulaciones OPADRY u OPADRY II adecuadas pueden comprender un plastificante y uno o más de maltodextrina y polidextrosa (incluyendo pero sin limitación a) triacetina y polidextrosa o maltodextrina o lactosa,
35 o b) polietilenglicol y polidextrosa o maltodextrina).

62

Los comprimidos también se recubren convenientemente para proporcionar un recubrimiento uniforme sin puntos. Los comprimidos se recubren típicamente para proporcionar un aumento de peso del comprimido de aproximadamente 2 a aproximadamente 5%, convenientemente de aproximadamente 3 a 4%.

- 5 Los núcleos de comprimidos no recubiertos se recubren con la composición de recubrimiento de película acuosa por métodos bien conocidos en la técnica usando equipos disponibles en el mercado (por ejemplo, Thomas Accela-Cota, Vector Hi-Coater, Compu-Lab 36). En general, el proceso implica normalmente el rodamiento o volteo de los comprimidos en un recipiente, o la suspensión de los
- 10 comprimidos en un colchón de aire (lecho fluidizado) y la pulverización intermitente o continua (preferiblemente continua) de una niebla fina de gotitas atomizadas de la composición de recubrimiento sobre los comprimidos, humedeciendo las gotitas, extendiéndose y coalesciendo sobre la superficie de los comprimidos para formar un recubrimiento de película adherente y coherente. Los comprimidos se calientan
- 15 típicamente a una temperatura de aproximadamente 40 a 50°C, convenientemente de aproximadamente 45 a 50°C, por ejemplo, con aire que tiene una temperatura de hasta aproximadamente 75°C, convenientemente de aproximadamente 65 a 70°C.

20 Proceso para la fabricación del comprimido

Los comprimidos farmacéuticos de la invención que están granulados en húmedo pueden prepararse por un proceso que comprende las etapas de:

- l) preparar los gránulos; que comprende las etapas de:
- 25 a) mezclar conjuntamente los materiales secos que comprenden el trombopag olamina, un diluyente, un aglutinante y opcionalmente un disgregante durante un periodo de tiempo suficiente para homogeneizar los materiales;
- b) añadir un fluido de granulación a la mezcla de materiales secos, preferiblemente mientras se mezclan;
- 30 c) mezclar el fluido de granulación con la mezcla de materiales secos durante un tiempo de granulación suficiente para humedecer generalmente de manera uniforme los materiales secos, para formar así gránulos húmedos;
- d) triturar en húmedo los gránulos húmedos;
- 35 e) secar los gránulos triturados en húmedo para formar gránulos secos;

63

y

- f) triturar en seco los gránulos secos para formar gránulos del tamaño deseado;

- 5 II) preparar el comprimido; que comprende las etapas de:
 - a) mezclar los gránulos preparados en la etapa I) f) con excipientes externos que comprenden una carga, un lubricante y un disgregante durante un periodo de tiempo suficiente para homogeneizar los gránulos y los excipientes externos; y
 - 10 b) comprimir la mezcla que comprende los gránulos y excipientes externos para formar un comprimido.

Convenientemente, los comprimidos se recubren adicionalmente con una película, especialmente se recubren con una película acuosa.

- 15 Para preparar gránulos granulados en húmedo, los materiales secos pueden mezclarse con un equipo adecuado tal como el conocido en la técnica (por ejemplo, Mezclador/Granulador Niro-Fielder, Bear Varimixer, Mezclador/Granulador Key de Alto Cizallamiento) durante un periodo de tiempo suficiente para homogeneizar los materiales, por ejemplo, durante aproximadamente 3 minutos.

- 20 Después, el fluido de granulación se añade a la mezcla seca, preferiblemente mientras se mezcla. El fluido de granulación es convenientemente agua, aunque, como alternativa, puede usarse de manera adecuada agua mezclada con uno o más de los siguientes: aglutinantes tales como PVP y HPMC, y de aproximadamente 10% v/p a aproximadamente 30% v/p del fluido de granulación, con respecto a la mezcla de granulación en húmedo total. El fluido de granulación y los materiales secos pueden mezclarse usando un equipo adecuado tal como el conocido en la técnica (por ejemplo, Mezclador/Granulador Niro-Fielder, Bear Varimixer, Mezclador/Granulador Key de Alto Cizallamiento) durante un periodo de tiempo total suficiente para humedecer de una manera generalmente
- 25 uniforme el material seco y formar así gránulos húmedos, convenientemente durante aproximadamente 3 a aproximadamente 15 minutos. Típicamente, el fluido se añade al material seco con mezcla durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 minutos, y después el lote total se mezcla durante un periodo de tiempo adicional (tiempo de adición de fluido después de la granulación) de
- 30 aproximadamente 0,5 minutos a aproximadamente 6 minutos.
- 35

64

- En una realización adecuada, se usa de aproximadamente 10% v/p a aproximadamente 30% v/p de fluido de granulación y un tiempo de granulación de adición de fluido después de la granulación de aproximadamente 6 minutos o menos. Convenientemente, se usa aproximadamente 24% v/p de fluido de granulación y un tiempo de granulación de adición de fluido después de la granulación de menos de 3 minutos, por ejemplo, de aproximadamente 2,5 minutos. Convenientemente, se usa aproximadamente 16% v/p de fluido de granulación y un tiempo de granulación de adición de fluido después de la granulación de más de 2,5 minutos, por ejemplo, de aproximadamente 4 minutos.
- Después, los gránulos húmedos se someten a trituración en húmedo por métodos tales como los conocidos en la técnica para proporcionar una masa húmeda de tamaño generalmente uniforme (de tal manera que los gránulos se secan de una forma relativamente uniforme). Las técnicas de trituración en húmedo adecuadas pueden implicar tamización (por ejemplo, tamices manuales), molinos de trituración (tales como un Co-mil, que incluyen pero sin limitación un tamiz de 0,9525 cm (0,375")) o extrusores.
- Los gránulos triturados en húmedo se secan por métodos tales como los conocidos en la técnica para proporcionar un secado generalmente uniforme, hasta una cantidad residual baja de fluido de granulación (preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,0%). Son equipos de secado adecuados los secadores de lecho fluido.
- Después, los gránulos secos se someten a trituración en seco usando métodos conocidos para proporcionar gránulos con un tamaño generalmente uniforme (distribución unimodal), que tienen convenientemente un diámetro medio de partículas de menos de 240 micrómetros (que se ha descubierto que proporciona una mejor uniformidad del contenido). El equipo de trituración en seco adecuado incluye Co-mil, incluyendo, pero sin limitación, el que tiene un tamiz de 0,239 cm (0,094").
- Convenientemente, los gránulos y los materiales secos de la mezcla de compresión tienen una distribución de tamaños generalmente unimodal, con el fin de facilitar la formación de una mezcla homogénea y de mitigar la posible segregación de la mezcla después del proceso de mezclado. Si es necesario, los materiales secos pueden pre-tamizarse para proporcionar la distribución de tamaños de partículas deseada. El tamizado del lubricante puede ser particularmente útil para desaglomerar el lubricante.



Para preparar la mezcla de compresión, los gránulos, la carga y el disgregante se mezclan durante un periodo de tiempo adecuado, de aproximadamente 5 a 15 minutos. Después se añade el lubricante y se mezcla durante un periodo de tiempo adecuado, de aproximadamente 1 a 4 minutos.

5 Después, la mezcla se comprime en comprimidos usando prensas tales como las conocidas en la técnica (por ejemplo, prensas de comprimidos rotatorias).

Se ha descubierto que los niveles de fluidos de granulación, tiempos de granulación y excipientes anteriores proporcionan un mejor procesamiento.

10

Cápsulas

La elección de los tipos y cantidades particulares de excipientes, y la técnica de encapsulación empleada depende de las propiedades adicionales de eltrombopag olamina y de los excipientes, por ejemplo, compresibilidad, fluidez, tamaño de partículas, compatibilidad y densidad. Las cápsulas pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, convenientemente rellenando una cápsula de gelatina dura de dos piezas convencional con eltrombopag olamina mezclada con excipientes, convenientemente rellenando una cápsula de gelatina dura de dos piezas convencional con gránulos preparados de acuerdo con esta invención, convenientemente a una escala adecuada para la producción comercial. Las cápsulas adecuadas de la invención comprenden gránulos que comprenden eltrombopag olamina y uno o más de los siguientes: cargas, aglutinantes y disgregantes, donde los gránulos se mezclan con cargas, aglutinantes, disgregantes y/o lubricantes adicionales para formar una mezcla granular que se introduce en cápsulas.

En la presente invención se incluyen composiciones farmacéuticas en forma de cápsula, preparadas convenientemente a escala comercial, que comprenden eltrombopag olamina, donde la cápsula se prepara usando un diluyente o diluyentes que carecen sustancialmente de metales de coordinación y/o que carecen sustancialmente de azúcares reductores.

También se incluyen en la presente invención composiciones farmacéuticas que comprenden eltrombopag olamina, donde la cápsula se prepara, convenientemente a escala comercial, usando un diluyente o diluyentes que carecen sustancialmente de metales de coordinación y/o que carecen sustancialmente de azúcares reductores, y donde aproximadamente 90% de las

partículas de eltrombopag olamina tienen un tamaño de partículas mayor de 10 micrómetros pero menor de 90 micrómetros.

5 También se incluyen en la presente invención composiciones farmacéuticas que comprenden eltrombopag olamina, donde la cápsula se prepara, convenientemente a escala comercial, usando un diluyente o diluyentes que carecen sustancialmente de metales de coordinación y/o que carecen sustancialmente de azúcares reductores, y donde aproximadamente 90% de las partículas de eltrombopag olamina tienen un tamaño de partículas mayor de 10 micrómetros pero menor de 90 micrómetros, convenientemente mayor de 20
10 micrómetros pero menor de 50 micrómetros.

También se incluyen en la presente invención composiciones farmacéuticas que comprenden eltrombopag olamina, donde la cápsula se prepara, convenientemente a escala comercial, usando un diluyente o diluyentes que carecen sustancialmente de metales de coordinación y/o que carecen
15 sustancialmente de azúcares reductores, y donde aproximadamente 50% de las partículas de eltrombopag olamina tienen un tamaño de partículas mayor de 5 micrómetros pero menor de 50 micrómetros, convenientemente mayor de 5 micrómetros pero menor de 20 micrómetros.

Los gránulos y formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas de la
20 invención pueden administrarse en una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar o prevenir una patología, por ejemplo, como se describe en las Solicitudes Internacionales N° PCT/US01/16863, PCT/US03/16255 y PCT/US04/013468 a las que se ha hecho referencia anteriormente, cuyas descripciones se incorporan en este documento como referencia. Un especialista en la técnica apreciará que la
25 cantidad y la separación óptimas de las dosificaciones individuales de formulaciones de eltrombopag olamina de la invención se determinarán por la naturaleza y grado de la afección que se trata y el paciente particular que se trata, y que tales valores óptimos pueden determinarse por técnicas convencionales. También apreciará un especialista en la técnica que el curso óptimo de tratamiento,
30 es decir, el número de dosis de eltrombopag olamina administradas al día durante un número de días definido, puede determinarse por los especialistas en la técnica usando ensayos de determinación de curso de tratamiento convencionales.

Un método de esta invención para inducir una actividad agonista de TPO en seres humanos comprende administrar a un sujeto que necesita tal actividad una
35 cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación farmacéutica oral

sólida de la presente invención.

La invención también proporciona el uso de eltrombopag olamina en la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de la presente invención.

5 La invención también proporciona el uso de eltrombopag olamina en la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de la presente invención para uso en la mejora de la producción de plaquetas.

La invención también proporciona el uso de eltrombopag olamina en la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de la presente
10 invención para uso en el tratamiento de trombocitopenia.

La invención también proporciona una forma de dosificación farmacéutica oral sólida para uso como un mimético de TPO que comprende eltrombopag olamina y un vehículo farmacéuticamente aceptable de la presente invención.

La invención también proporciona una forma de dosificación farmacéutica
15 oral sólida para uso en el tratamiento de trombocitopenia que comprende eltrombopag olamina y un vehículo farmacéuticamente aceptable de la presente invención.

La invención también proporciona una forma de dosificación farmacéutica oral sólida para uso en la mejora de la producción de plaquetas, que comprende
20 eltrombopag olamina y un vehículo farmacéuticamente aceptable de la presente invención.

La invención también proporciona un proceso para preparar formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas que contienen un diluyente o diluyentes que carecen sustancialmente de metales de coordinación y/o que carecen
25 sustancialmente de azúcares reductores y una cantidad terapéuticamente eficaz de eltrombopag olamina, donde dicho proceso comprende asociar eltrombopag olamina con el diluyente o diluyentes.

No se esperan efectos toxicológicos inaceptables cuando el compuesto de la invención se administra de acuerdo con la presente invención.

30 Sin elaboración adicional, se cree que un especialista en la técnica puede utilizar, usando la descripción anterior, la presente invención en su alcance más completo. Por lo tanto, los siguientes Ejemplos deben considerarse únicamente ilustrativos y no como una limitación del alcance de la presente invención.

Todos los excipientes utilizados en este documento son excipientes de
35 calidad farmacéutica convencionales disponibles en numerosos fabricantes bien

68

conocidos por los especialistas en la técnica.

Ejemplos

5 Ejemplos 1 a 7 -- Preparación de comprimidos

Se prepararon comprimidos granulados en húmedo que comprendían eltrombopag olamina y los ingredientes de la Tabla 1.

Tabla 1

Componente/Concentración del Comprimido	12,5 mg	25 mg	25 mg	50 mg	50 mg	75 mg	100 mg
Gránulos cargados con 40% de fármaco	(39,9)	(79,7)	(79,7)	(159,4)	(159,4)	(239,1)	(318,8)
eltrombopag olamina, triturada	15,95	31,9	31,9	63,8	63,8	95,7	127,6
Celulosa microcristalina	7,45	14,9	14,9	29,8	29,8	44,7	59,6
Manitol	14,9	29,7	29,7	59,5	59,5	89,2	118,9
Povidona	1,6	3,2	3,2	6,4	6,4	9,6	12,8
Agua purificada		-	-	-	-		
Componentes extra-granulares							
Celulosa microcristalina	119,4	238,8	238,8	159,1	159,1	79,3	NA
Almidón glicolato sódico	14,0	28,0	28,0	28,0	28,0	28,0	27,6
Estearato de magnesio	1,75	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
Componentes de formación de película							
Agua purificada		-	-	-	-		
Opadry® blanco	8,9		14,0			14,0	14,0
Opadry naranja		14,0					
Opadry marrón					14,0		
Opadry azul				14,0			
Peso total del comprimido (mg/comprimido)	183,9	364	364	364	364	364	364

6d

Se prepararon gránulos pesando y tamizando por separado el manitol, la celulosa microcristalina y la povidona.

Como procedimiento general, los ingredientes se mezclaron con el ingrediente activo y después se granularon en húmedo (en un granulador en húmedo de alto cizallamiento) con agua purificada. La masa de gránulos en húmedo se trituroó en húmedo, después se secó en un secador de lecho fluido y los gránulos secos se trituraron.

Después se pesaron por separado, tamizaron y mezclaron con los gránulos los ingredientes extragranulares (celulosa microcristalina, si era necesaria, y almidón glicolato sódico). Se añadió estearato de magnesio y se combinó con la mezcla. La mezcla se comprimió y los núcleos de comprimidos después se recubrieron con una película. Los comprimidos se recubrieron con película con una suspensión acuosa de preparación de recubrimiento de película OPADRY.

Ejemplo 8 Preparación de comprimidos

Se fabricaron comprimidos de eltrombopag olamina que contenían diluyentes con el metal de coordinación fosfato cálcico dibásico anhidro de una manera similar a la descrita anteriormente. En la tabla 2 se proporciona una composición de comprimidos para el diluyente con metal de coordinación de los comprimidos.

Tabla 2

Componente/Concentración de Comprimido	50 mg
Gránulos cargados con 40% de fármaco	(159,4)
eltrombopag olamina, triturado	63,8
Fosfato cálcico dibásico anhidro	89,3
Povidona	6,4
Agua purificada	-
Componentes extragranulares	
Celulosa microcristalina	159,1
Almidón glicolato sódico	28,0
Estearato de magnesio	3,5
Componentes de recubrimiento con película	

Agua purificada	-
Opadry® blanco	14,0
Peso total de comprimido (mg/comprimido)	364

En la figura 1, el comprimido preparado con diluyente sin metal de coordinación (indicado como “con diluyente sin metal de coordinación”) es un comprimido de eltrombopag 50 mg preparado generalmente como se ha descrito en la Tabla 1 anterior y el comprimido preparado con el diluyente con metal de coordinación - Fosfato Cálcico dibásico anhidro – (indicado como “con diluyente con metal de coordinación”) es un comprimido de eltrombopag 50 mg preparado generalmente como se describe en la Tabla 2 anterior. La comparación de disolución se realizó usando un aparato USP II, 50 rpm, en tampón fosfato pH 6,8 que contenía Tween 80 al 0,5%.

Ejemplo 9

La Figura 2 representa el efecto de la distribución de tamaños de partículas de API sobre la disolución de eltrombopag olamina. Se prepararon generalmente comprimidos de eltrombopag olamina 75 mg de la manera descrita en el Ejemplo 5, usando diferentes tamaños de partículas. El tamaño de partículas se refiere al tamaño de partículas de los gránulos de fármaco usados en la formulación.

La comparación de disolución se realizó usando el aparato USP II, 50 rpm, en tampón fosfato pH 6,8 que contenía Tween 80 al 0,5%.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido farmacéutico que comprende bis-(monoetanolamina) de ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, donde el comprimido se
5 fabrica usando un diluyente o diluyentes que carecen sustancialmente de metales de coordinación y/o que carece sustancialmente de azúcares reductores.
2. Un comprimido farmacéutico que comprende bis-(monoetanolamina) del
10 ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, donde el comprimido se fabrica a escala comercial, por medio de un proceso de granulación en húmedo usando un diluyente o diluyentes que carecen sustancialmente de metales de coordinación y/o que carecen sustancialmente de azúcares reductores.
15
3. Un comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que aproximadamente 90% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partículas mayor de 10 micrómetros pero menor de 90 micrómetros.
- 20 4. Comprimidos farmacéuticos de acuerdo con la reivindicación 2, en los que aproximadamente 90% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partículas mayor de 10 micrómetros pero menor de 90 micrómetros.
5. Comprimidos farmacéuticos de acuerdo con la reivindicación 2, en los que
25 aproximadamente 90% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partículas mayor de 20 micrómetros pero menor de 50 micrómetros.
6. Comprimidos farmacéuticos de acuerdo con la reivindicación 2, en los que aproximadamente 50% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partículas
30 mayor de 5 micrómetros pero menor de 50 micrómetros.
7. Comprimidos farmacéuticos de acuerdo con la reivindicación 2, en los que aproximadamente 50% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partículas mayor de 5 micrómetros pero menor de 20 micrómetros.
35

8. Un comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
- a) de aproximadamente 2% a aproximadamente 65% de eltrombopag olamina;
 - 5 b) de aproximadamente 25% a aproximadamente 89% de diluyente;
 - c) hasta aproximadamente 8% de aglutinante;
 - d) hasta aproximadamente 2% de lubricante; y
 - e) de 4% a aproximadamente 12% de disgregante.
- 10
9. Un comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
- a) de aproximadamente 2% a aproximadamente 65% de eltrombopag olamina;
 - 15 b) de aproximadamente 25% a aproximadamente 89% de diluyente;
 - c) hasta aproximadamente 8% de aglutinante;
 - d) hasta aproximadamente 2% de lubricante; y
 - e) de aproximadamente 6% a aproximadamente 10% de
- 20 disgregante.
10. Un comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
- a) de aproximadamente 2% a aproximadamente 65% de
 - 25 eltrombopag olamina;
 - b) de aproximadamente 25% a aproximadamente 89% de diluyente;
 - c) hasta aproximadamente 8% de aglutinante;
 - d) hasta aproximadamente 2% de lubricante; y
 - 30 e) de aproximadamente 7% a aproximadamente 9% de disgregante.
11. Un comprimido farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2, 4 ó 5, que comprende:
- 35 a) de aproximadamente 2% a aproximadamente 65% de

23

eltrombopag olamina;

- 5 b) de aproximadamente 25% a aproximadamente 89% de diluyente;
- c) hasta aproximadamente 8% de aglutinante;
- d) hasta aproximadamente 2% de lubricante; y
- e) de 4% a aproximadamente 12% de disgregante.

12. Un comprimido farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2, 4 ó 5, que comprende:

- 10 a) de aproximadamente 2% a aproximadamente 65% de eltrombopag olamina;
- b) de aproximadamente 25% a aproximadamente 89% de diluyente;
- c) hasta aproximadamente 8% de aglutinante;
- 15 d) hasta aproximadamente 2% de lubricante; y
- e) de aproximadamente 6% a aproximadamente 10% de disgregante.

13. Un comprimido farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2, 4 ó 5, que comprende:

- 20 a) de aproximadamente 2% a aproximadamente 65% de eltrombopag olamina;
- b) de aproximadamente 25% a aproximadamente 89% de diluyente;
- 25 c) hasta aproximadamente 8% de aglutinante;
- d) hasta aproximadamente 2% de lubricante; y
- e) de aproximadamente 7% a aproximadamente 9% de disgregante.

30 14. Un comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 6 ó 7, que comprende:

- a) de aproximadamente 2% a aproximadamente 65% de eltrombopag olamina;
- b) de aproximadamente 25% a aproximadamente 89 de
- 35 diluyente;



- c) hasta aproximadamente 8% de aglutinante;
- d) hasta aproximadamente 2% de lubricante; y
- e) de 4% a aproximadamente 12% de disgregante.

5 15. Un comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 6 ó 7, que comprende:

- a) de aproximadamente 2% a aproximadamente 65% de eltrombopag olamina;
- 10 b) de aproximadamente 25% a aproximadamente 89% de diluyente;
- c) hasta aproximadamente 8% de aglutinante;
- d) hasta aproximadamente 2% de lubricante; y
- e) de aproximadamente 6% a aproximadamente 10% de disgregante.

15

16. Un comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 6 ó 7, que comprende:

- a) de aproximadamente 2% a aproximadamente 65% de eltrombopag olamina;
- 20 b) de aproximadamente 25% a aproximadamente 89% de diluyente;
- c) hasta aproximadamente 8% de aglutinante;
- d) hasta aproximadamente 2% de lubricante; y
- e) de aproximadamente 7% a aproximadamente 9% de disgregante.

25

17. Un comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el componente diluyente comprende un azúcar no reductor y celulosa microcristalina.

30 18. Un comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el azúcar no reductor es manitol, el aglutinante es polivinilpirrolidona, el disgregante es almidón glicolato sódico y el lubricante es estearato de magnesio.

35 19. Un comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el componente diluyente comprende un azúcar no reductor y celulosa

microcristalina.

20. Un comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el azúcar no reductor es manitol, el aglutinante es polivinilpirrolidona, el disgregante es almidón glicolato sódico y el lubricante es estearato de magnesio.
21. Un comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el componente diluyente comprende un azúcar no reductor y celulosa microcristalina.
22. Un comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 21, en el que el azúcar no reductor es manitol, el aglutinante es polivinilpirrolidona, el disgregante es almidón glicolato sódico y el lubricante es estearato de magnesio.
23. Comprimidos farmacéuticos de acuerdo con la reivindicación 18 preparados a escala comercial.
24. Un comprimido farmacéutico que comprende bis-(monoetanolamina) del ácido $3'-[(2Z)-[1-(3,4\text{-dimetilfenil})-1,5\text{-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno}]hidrazino]-2'\text{-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico}$, donde el comprimido se fabrica por un proceso de granulación en húmedo usando un diluyente o diluyentes que carecen sustancialmente de metales de coordinación y/o que carecen sustancialmente de azúcares reductores.
25. Un método para tratar la trombocitopenia en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un comprimido farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24.
26. Un método para agonizar el receptor de TPO en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un comprimido farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24.
27. Un método de la reivindicación 25 que además comprende coadministrar

76

una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente seleccionado entre el grupo que consiste en: un factor estimulador de colonias, citoquina, quimioquina, interleuquina o agonistas o antagonistas de receptores de citoquinas, receptores solubles, anticuerpos agonistas o antagonistas de receptores, o pequeñas moléculas o péptidos que actúan por el mismo mecanismo que uno o más de dichos agentes.

28. Una forma de dosificación farmacéutica oral sólida que comprende bis-(monoetanolamina) del ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, donde la forma de dosificación farmacéutica oral sólida se fabrica usando un diluyente o diluyentes que carecen sustancialmente de metales de coordinación y/o que carecen sustancialmente de azúcares reductores.

29. Una forma de dosificación farmacéutica oral sólida que comprende bis-(monoetanolamina) del ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, donde la forma de dosificación farmacéutica oral sólida se fabrica a escala comercial, usando un diluyente o diluyentes que carecen sustancialmente de metales de coordinación y/o que carecen sustancialmente de azúcares reductores.

30. Una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de acuerdo con la reivindicación 28, en la que aproximadamente 90% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partículas mayor de 10 micrómetros pero menor de 90 micrómetros.

31. Una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de acuerdo con la reivindicación 28, que comprende:

- a) de aproximadamente 2% a aproximadamente 65% de eltrombopag olamina;
- b) de aproximadamente 25% a aproximadamente 89% de diluyente;
- c) hasta aproximadamente 8% de aglutinante;
- d) hasta aproximadamente 2% de lubricante; y
- e) de 4% a aproximadamente 12% de disgregante.

32. Formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas de acuerdo con la reivindicación 31, preparadas a escala comercial.
- 5 33. Un método para tratar la trombocitopenia en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 28 a 32.
- 10 34. Un método para agonizar el receptor de TPO en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 28 a 32.
- 15 35. Un método de la reivindicación 33 que además comprende coadministrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente seleccionado entre el grupo que consiste en: un factor estimulador de colonias, citoquina, quimioquina, interleuquina o agonistas o antagonistas de receptores de citoquinas, receptores solubles, anticuerpos agonistas o antagonistas de receptores, o pequeñas moléculas o péptidos que actúan por el mismo mecanismo que uno o más de dichos agentes.
- 20 36. Una cápsula farmacéutica que comprende bis-(monoetanolamina) del ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, donde la cápsula se fabrica usando un diluyente o diluyentes que carecen sustancialmente de metales de coordinación y/o que carecen sustancialmente de azúcares reductores.
- 25 37. Una cápsula farmacéutica que comprende bis-(monoetanolamina) del ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, donde la cápsula se fabrica a escala comercial, usando un diluyente o diluyentes que carecen sustancialmente de metales de coordinación y/o que carecen sustancialmente de azúcares reductores.
- 30 38. Una cápsula farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, donde aproximadamente 90% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partículas mayor de 10 micrómetros pero menor de 90 micrómetros.
- 35

39. Una cápsula farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, que comprende:
- a) de aproximadamente 2% a aproximadamente 65% de eltrombopag olamina;
 - b) de aproximadamente 25% a aproximadamente 89% de diluyente;
 - c) hasta aproximadamente 8% de aglutinante;
 - d) hasta aproximadamente 2% de lubricante; y
 - e) de 4% a aproximadamente 12% de disgregante.
40. Cápsulas farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 39 preparadas a escala comercial.
41. Un método para tratar la trombocitopenia en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de una cápsula farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 40.
42. Un método para agonizar el receptor de TPO en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de una cápsula farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 40.
43. Un método de la reivindicación 41, que comprende además coadministrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente seleccionado entre el grupo que consiste en: un factor estimulador de colonias, citoquina, quimioquina, interleuquina o agonistas o antagonistas de receptores de citoquinas, receptores solubles, anticuerpos agonistas o antagonistas de receptores, o pequeñas moléculas o péptidos que actúan por el mismo mecanismo que uno o más de dichos agentes.
44. Gránulos farmacéuticos que comprenden bis-(monoetanolamina) del ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, donde los gránulos se fabrican usando un diluyente o diluyentes que carecen sustancialmente de metales de coordinación y/o



que carecen sustancialmente de azúcares reductores.

45. Gránulos farmacéuticos que comprenden bis-(monoetanolamina) del ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, donde los gránulos se fabrican a escala comercial, usando un diluyente o diluyentes que carecen sustancialmente de metales de coordinación y/o que carecen sustancialmente de azúcares reductores.
46. Un proceso para preparar formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas que contienen un diluyente o diluyentes que carecen sustancialmente de metales de coordinación y/o que carecen sustancialmente de azúcares reductores y una cantidad terapéuticamente eficaz de bis-(monoetanolamina) del ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico como se describe en la reivindicación 1, comprendiendo dicho proceso asociar el compuesto de la reivindicación 1 con el diluyente o diluyentes.



RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen nuevas composiciones farmacéuticas que contienen bis-
(monoetanolamina) del ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-
5 4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (eltrombopag
olamina) y procesos para su preparación.

FIG. 1

81

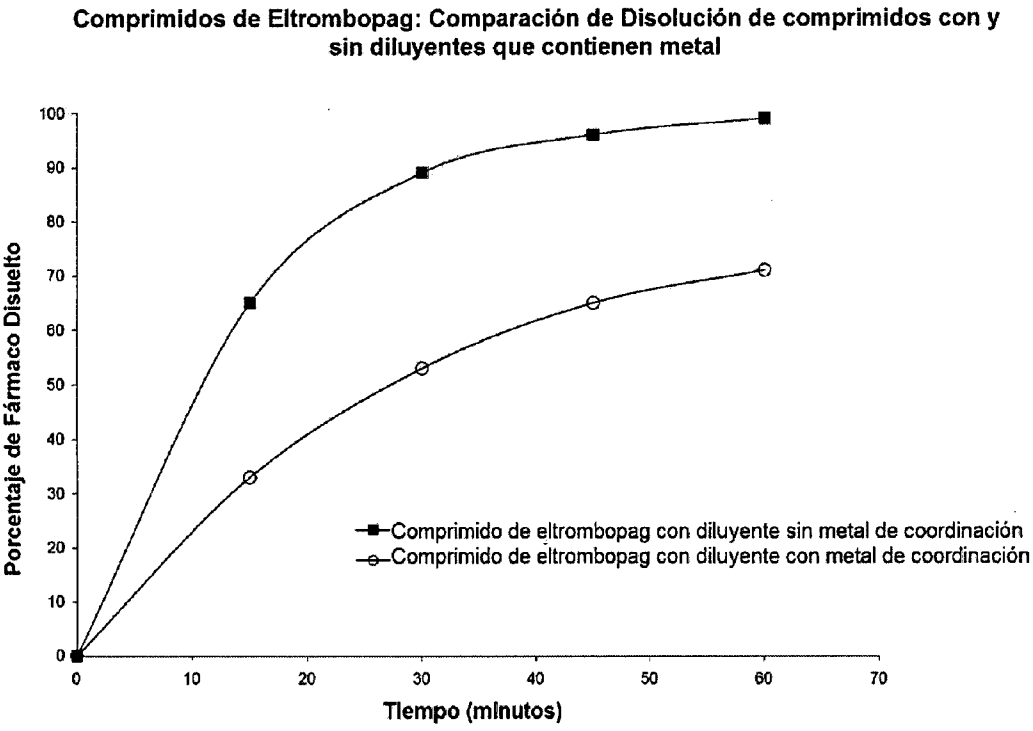
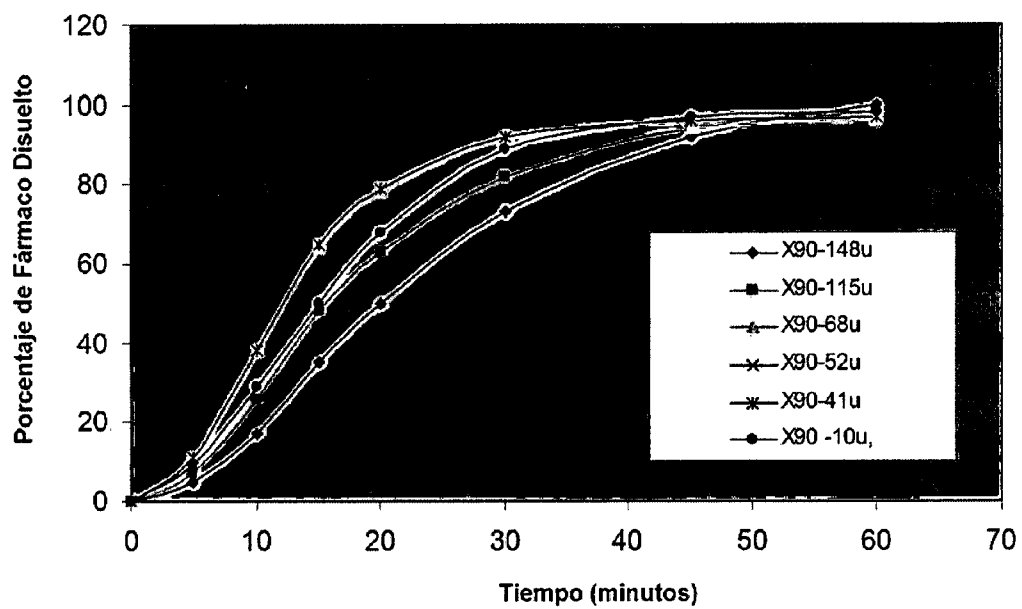


FIG. 2

Comprimidos de Eltrombopag 75 mg: Efecto del tamaño de Partículas de API sobre la disolución del fármaco



83

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference PU62444	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/US2007/074918	International filing date (day/month/year) 01 August 2007 (01.08.2007)	Priority date (day/month/year) 03 May 2007 (03.05.2007)	
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237			
Applicant SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION			

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

☒ Box No. I	Basis of the report
☐ 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 Article 35(2) 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

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Date of issuance of this report 03 November 2009 (03.11.2009)
	Authorized officer Beate Giffo-Schmitt e-mail: pt03.pct@wipo.int

PCT/US2007/074918 11.08.2008

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
WAYNE J. DUSTMAN
GLAXOSMITHKLINE
CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY, UW2220
709 SWEDELAND ROAD, P.O. BOX 1539
KING OF PRUSSIA, PA 19406-0939

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing (day/month/year) 11 AUG 2008	
Applicant's or agent's file reference PU62444	
FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below	
International application No. PCT/US07/74918	International filing date (day/month/year) 01 August 2007 (01.08.2007)
Priority date (day/month/year) 03 May 2007 (03.05.2007)	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC: A61K 9/00(2006.01),A61K 9/14,A61K 9/54 USPC: 424/400,458,489	
Applicant SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION	

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 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/ US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Date of completion of this opinion 30 July 2008 (30.07.2008)	Authorized officer Valerie Bell-Harris Michael Woodward Telephone No. (571) 272-5927
--	--	--

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (April 2007)

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International

PCT/US07/74918---

Box No. I Basis of this 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. ☐ This opinion has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, 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.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) 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.
5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US07/74918

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

1. Statement

Novelty (N)	Claims 1-46	YES
	Claims NONE	NO
Inventive step (IS)	Claims NONE	YES
	Claims 1-46	NO
Industrial applicability (IA)	Claims 1-46	YES
	Claims NONE	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-46 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Moore (US 2006/0178518 A1) in view of Curatolo et al. (US 2001/0044474 A1). Moore teaches 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimethylphenyl)-1,5-dihydro-3-mehtyl-5-oxo-4H-pyrazol-4-ylidene]hydrazino]-2'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylic acid bis-(monoethanolamine) (Page 1, [0001] – [0002]). This compound is useful as an agonist of the TPO receptor and particularly in the treatment of thrombocytopenia (Page 1, [0006]). The compound can be formulated in dosage forms such as capsules, tablets, pills, powders and granules and the compound is admixed with an inert diluent e.g., lubricating agents and glidants (Page 3, [0025]). A tablet composition with 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimethylphenyl)-1,5-dihydro-3-mehtyl-5-oxo-4H-pyrazol-4-ylidene]hydrazino]-2'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylic acid bis-(monoethanolamine) is exemplified and includes microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate and magnesium stearate (Page 4, [0028]).

Moore does not teach a diluent that is substantially free of reducing sugars.

Curatolo teaches that in order to prevent degradation non-reducing sugars such as xylitol, mannitol, sorbitol and maltitol should be used (Page 8, [0066]). Exemplary binders for tablets including PVP are disclosed (Page 10, [0080]).

It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to substitute the lactose used by Moore in the tablet formulation of the compound 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimethylphenyl)-1,5-dihydro-3-mehtyl-5-oxo-4H-pyrazol-4-ylidene]hydrazino]-2'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylic acid bis-(monoethanolamine) with a non-reducing sugar (such as mannitol). One with ordinary skill in the art would do this because Curatolo teaches that non-reducing sugars should be used to prevent degradation.

Claims 1-46 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

PCT/US2007/074918 11.08.2008

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
WAYNE J. DUSTMAN
GLAXOSMITHKLINE
CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY, UW2220
709 SWEDELAND ROAD, P.O. BOX 1539
KING OF PRUSSIA, PA 19406-0939

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year) 11 AUG 2008

Applicant's or agent's file reference
PU62444

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
PCT/US07/74918

International filing date
(day/month/year) 01 August 2007 (01.08.2007)

Applicant
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70.

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders**

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the ISA/ US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (571) 273-3201

Authorized officer
Valerie Bell-Harris
Michael Woodward

Telephone No. (571) 272-5927

Form PCT/ISA/220 (January 2004)

(See notes on accompanying sheet)

PCT/US2007/074918 11.08.2008

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PU62444	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US07/74918	International filing date (day/month/year) 01 August 2007 (01.08.2007)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 03 May 2007 (03.05.2007)
Applicant SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION		

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

This international search report consists of a total of 2 sheets.

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

1. Basis of the Report

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

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

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 Rule 43.6 bis(a)

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

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

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

4. With regard to the title,

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

5. With regard to the abstract,

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

6. With regard to the drawings,

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

PCT/US2007/074918 11.08.2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. 11 11

PCT/US07/74918

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61K 9/00(2006.01),A61K 9/14,A61K 9/54 USPC: 424/400,458,489 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) U.S. : 424/400, 458, 489 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched EAST (inventor search) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) HCAPLUS, REGISTRY, USPATFULL		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2006/0178518 A1 (MOORE) 10 Aug. 2006 (10.08.2006), Page 1, [0001], [0002], [0006], Page 3, [0025], Page 4, [0028]	1-46
Y	US 2001/0044474 A1 (CURATOLO et al.) 22 Nov. 2001 (22.11.2001), Page 8, [0066], [0069], Page 10, [0080]	1-46
☐ 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	"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
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 30 July 2008 (30.07.2008)		Date of mailing of the international search report 11 AUG 2008
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized Officer Michael Woodward Telephone No. (571) 272-5927

PCT/US2007/074918 11.08.2008

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
WAYNE J. DUSTMAN
GLAXOSMITHKLINE
CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY, UW2220
709 SWEDELAND ROAD, P.O. BOX 1539
KING OF PRUSSIA, PA 19406-0939

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Applicant's or agent's file reference PU62444		Date of mailing (day/month/year) 11 AUG 2008
International application No. PCT/US07/74918		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below
International filing date (day/month/year) 01 August 2007 (01.08.2007)	Priority date (day/month/year) 03 May 2007 (03.05.2007)	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC: A61K 9/00(2006.01),A61K 9/14,A61K 9/54 USPC: 424/400,458,489		
Applicant SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION		

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 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/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Date of completion of this opinion 30 July 2008 (30.07.2008)	Authorized officer <i>Valerie Bell-Harris</i> Michael Woodward Telephone No. (571) 272-5927
---	---	--

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (April 2007)

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International

PCT/US07/74918---

Box No. I Basis of this 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. ☐ This opinion has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, 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.

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) 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.

5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US07/74918

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

I. Statement

Novelty (N)	Claims 1-46	YES
	Claims NONE	NO
Inventive step (IS)	Claims NONE	YES
	Claims 1-46	NO
Industrial applicability (IA)	Claims 1-46	YES
	Claims NONE	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-46 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Moore (US 2006/0178518 A1) in view of Curatolo et al. (US 2001/0044474 A1). Moore teaches 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimethylphenyl)-1,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-4H-pyrazol-4-ylidene]hydrazino]-2'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylic acid bis-(monoethanolamine) (Page 1, [0001] - [0002]). This compound is useful as an agonist of the TPO receptor and particularly in the treatment of thrombocytopenia (Page 1, [0006]). The compound can be formulated in dosage forms such as capsules, tablets, pills, powders and granules and the compound is admixed with an inert diluent e.g., lubricating agents and glidants (Page 3, [0025]). A tablet composition with 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimethylphenyl)-1,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-4H-pyrazol-4-ylidene]hydrazino]-2'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylic acid bis-(monoethanolamine) is exemplified and includes microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate and magnesium stearate (Page 4, [0028]).

Moore does not teach a diluent that is substantially free of reducing sugars.

Curatolo teaches that in order to prevent degradation non-reducing sugars such as xylitol, mannitol, sorbitol and maltitol should be used (Page 8, [0066]). Exemplary binders for tablets including PVP are disclosed (Page 10, [0080]).

It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to substitute the lactose used by Moore in the tablet formulation of the compound 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimethylphenyl)-1,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-4H-pyrazol-4-ylidene]hydrazino]-2'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylic acid bis-(monoethanolamine) with a non-reducing sugar (such as mannitol). One with ordinary skill in the art would do this because Curatolo teaches that non-reducing sugars should be used to prevent degradation.

Claims 1-46 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha:

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-125378- -00000-0000

Fecha: 2009-11-05 16:29:35 Dep. 2020 NUECREACIONE
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 92

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10
 Conmutador: 3 82 0840
 Fax: 3505220
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá D.C. - Colombia



Bogotá,
2020

94

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	9 125378
	Solicitud internacional	PCT/US2007/074918
	Fecha inicio fase nacional	03/12/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	14369

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. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

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
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 11 Dic. 2009
adpall



Bogotá,
2020


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

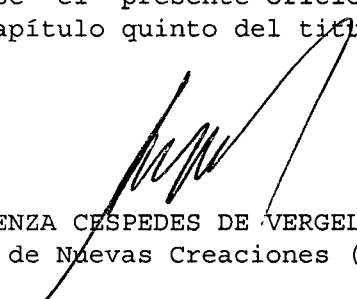
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	9 125378
	Solicitud internacional	PCT/US2007/074918
	Fecha inicio fase nacional	03/12/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	14370

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

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 N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 11 DIC. 2009
adpall