



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-131897-00000-0000
Fecha: 2010-10-25 14:21:35 Dep. 2020 DIR NUEVAS C
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 83

SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

10-131897

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: FORMULACIONES MEJORADAS PARA INGREDIENTES
FARMACEUTICOS ACTIVOS DE PERMEABILIDAD
DEFICIENTE

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K 9/28, A61K 9/48,
A61K 31/55

71. SOLICITANTES: ABBOTT PRODUCTS GMBH

DOMICILIO: Hans-Böckler-Allee 20, 30173 Hannover -
ALEMANIA

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C., 25 OCT. 2010

Tikl, Pado, C
22-11-2010

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



adicación

No. 10-131897- -00000-0000

Fecha: 2010-10-25 14:21:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 83FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☐ Capítulo I☒ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: ABBOTT PRODUCTS GMBH

Dirección: Hans-Böckler-Allee 20
30173 Hannover
ALEMANIA

Domicilio: Hannover - ALEMANIA

Lugar de Constitución: ALEMANIA

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐Número Cual

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: CALLE 94A No. 7A-09

Teléfono: 7560770 Fax: 7550158

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐
Cual

Número 39'779.654 TPA 70.819

④

INVENTOR (ES) (72)

JAN P. MÖSCHWITZER
c/o Solvay Pharmaceuticals B.V.
C.J. van Houtenlaan 36
NL-1381 CP Weesp
HOLANDAHEIKE DINTER-HEIDORN
c/o Solvay Pharmaceuticals B.V.
C.J. van Houtenlaan 36
NL-1381 CP Weesp
HOLANDAALDO KET
c/o Solvay Pharmaceuticals B.V.
C.J. van Houtenlaan 36
NL-1381 CP Weesp
HOLANDA

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/054720

Fecha 21/04/2009

Publicación Internacional No. WO 2009/130204 A2

Fecha 29/10/2009

⑥

Título (54)

FORMULACIONES MEJORADAS PARA INGREDIENTES FARMACEUTICOS ACTIVOS
DE PERMEABILIDAD DEFICIENTE (Folio 85)

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 9/28, A61K 9/48, A61K 31/55

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

US

22/04/2008

61/046,871

EP

22/04/2008

08103657,6

⑨

Comprobantes de pago Nos. 10-88,256 y 10-88,257

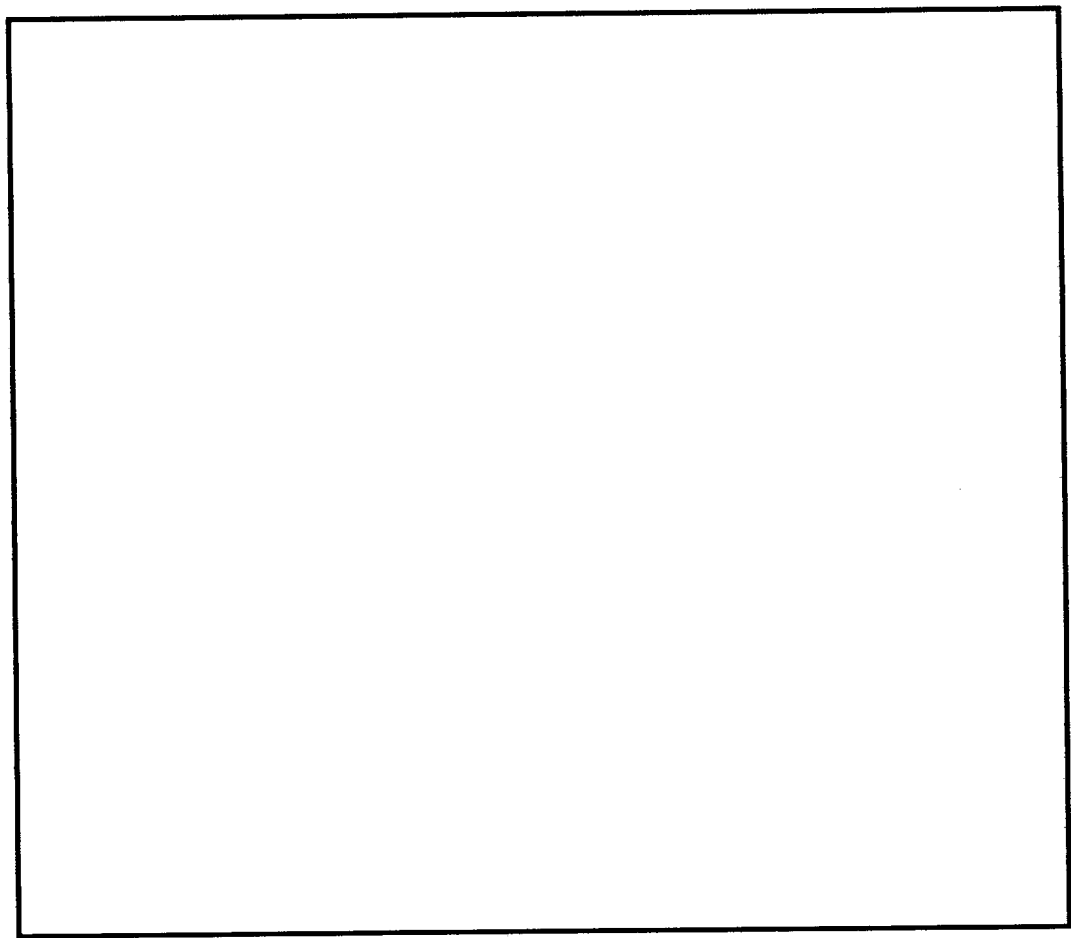
Fecha Octubre 20 de 2010

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

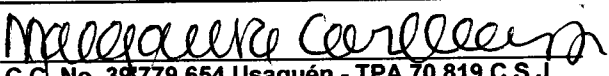
10 Anexos

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

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
FIRMA: 
C.C. No. 391779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

25 OCT. 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 80017608

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-131897- -00000-0000

Fecha: 2010-10-25 14:21:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 83

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 88,256
FECHA : OCTUBRE 20 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	383898012	20/10/2010	4,102,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
	TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 8001

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-131897- -00000-0000

Fecha: 2010-10-25 14:21:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 83RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 88,257
FECHA : OCTUBRE 20 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	383898012	20/10/2010	4,102,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
4 50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	104,000.00
	TOTAL :	\$ 104,000.00

SON: CIENTO CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
29 October 2009 (29.10.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/130204 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 9/28 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/054720

(22) International Filing Date:

21 April 2009 (21.04.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/046,871 22 April 2008 (22.04.2008) US
08103657.6 22 April 2008 (22.04.2008) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):

SOLVAY PHARMACEUTICALS GMBH [DE/DE];
Hans-Böckler-allee 20, D-30173 Hannover (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MÖSCHWITZER,
Jan, P. [DE/NL]; c/o Solvay Pharmaceuticals B.V., C.J.
van Houtenlaan 36, NL-1381 CP Weesp (NL). KET,
Aldo [NL/NL]; c/o Solvay Pharmaceuticals B.V., C.J. van
Houtenlaan 36, NL-1381 CP Weesp (NL). DINTER-
HEIDORN, Heike [DE/DE]; c/o Solvay Pharmaceuticals
B.V., C.J. van Houtenlaan 36, NL-1381 CP Weesp (NL).(74) Agent: VERHAGE, Marinus; Octrooibureau Zoan B.V.,
P.O. Box 140, NL-1380 AC Weesp (NL).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, 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, ST, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: IMPROVED FORMULATIONS FOR POORLY PERMEABLE ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical oral dosage form containing a poorly permeable active pharmaceutical ingredient and at least one permeability improving substance, wherein the permeability improving substance is thermostably embedded in a water-soluble matrix of a water soluble carrier, and to thermostable formulations which can be used to improve bioavailability.

WO 2009/130204 A2

IMPROVED FORMULATIONS FOR POORLY PERMEABLE ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS

[001] The present invention relates to formulations for poorly permeable active pharmaceutical ingredients, to thermostable solid formulations containing at least one permeability improving substance embedded in a water soluble carrier and to thermostable formulations which show an improved bioavailability or can be used to improve bioavailability.

[002] The invention also relates to a pharmaceutical oral dosage form containing at least one poorly permeable active pharmaceutical ingredient and at least one permeability improving substance, which is thermostably embedded in a water-soluble matrix of a water soluble carrier, such as a pharmaceutically acceptable carrier by employing an atomization technique together with a drying step.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[003] Many active pharmaceutical ingredients (APIs) show poor bioavailability after oral administration. Numerous examples are given in the literature of how oral bioavailability can be improved when APIs have poor aqueous solubility but good permeability. These compounds are referred to as BCS Class II compounds according to the biopharmaceutics classification system (BCS system (G. L. Amidon, H. Lennernas, V. P. Shah, and J. R. Crison. A theoretical basis for a biopharmaceutics drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm. Res. 12:413–420 (1995)). In contrast to this, the literature describing techniques to improve the oral bioavailability of poorly permeable active pharmaceutical ingredients, often referred to as BCS Class III or BCS Class IV compounds, is relatively rare. The patent literature is replete with examples of permeation enhancers which effectively increase the parenteral permeability of drugs, e.g., in transdermal drug delivery systems. The examples for orally administered compounds are distinctly lower.

[004] According to the biopharmaceutics classification system, APIs belonging to BCS Class III possess good aqueous solubility but poor permeability to biological membranes. Poorly permeable active pharmaceutical ingredients are often poorly absorbed through oral and other mucosa due to the limitations of their physicochemical properties. Some

physicochemical properties that have been associated with poor membrane permeability are low octanol/aqueous partitioning (log P), the presence of strongly charged functional groups, high molecular weight, a substantial number of hydrogen-bonding functional groups, and high polar surface area. For some compounds, permeation through the intestinal epithelium is hindered by their active transport from the enterocyte back into the intestinal lumen. The secretory transporters involved may include P-glycoprotein (Pgp), (belonging to the ATP Binding Cassette (ABC) superfamily), the family of multidrug resistance-associated proteins (MRP), and possibly others. For substrates and modifiers of these secretory transporters, inhibiting secretory transport can increase permeation in the absorptive direction. (B.J. Aungst, J. of Pharm. Sci. 2000, 89(4), 429-44). The active pharmaceutical ingredients may benefit most from intestinal absorption-enhancing formulations.

[005] In order to address the problem of poor permeability the literature suggests many permeability improving substances, like mucoadhesive polymers, pH modifiers, permeation enhancer and efflux inhibitors.

[006] The term bioadhesion refers to any bond formed between two biological surfaces or a bond between a biological and a synthetic surface. In the instance in which bonds form between mucus (e.g. in the gastrointestinal tract) and polymer, the term mucoadhesion is used synonymously with bioadhesion (D.E. Chickering, E. Mathiowitz, Definitions, Mechanisms, and Theories of Bioadhesion. In: E. Mathiowitz, D.E. Chickering, C.-M. Lehr (Eds.) Bioadhesive drug delivery systems. Fundamentals, novel approaches, and development. Marcel Dekker Inc., New York). Mucoadhesive polymers are used to prolong the gastrointestinal residence time, and therefore lead to a better absorption of the poorly permeable active pharmaceutical ingredient.

[007] Permeation enhancers increase the permeability of a mucosal barrier and facilitate the diffusion of an active pharmaceutical ingredient across the mucosal barrier by disrupting the mucosal barrier either by opening tight-junctions between adjacent epithelial cells (paracellular pathway) or by fluidizing phospholipid membranes to allow better diffusion of the active drug across the bilayer (transcellular pathway)(B.J. Aungst, J. of Pharm. Sci. 2000, 89(4), 429-44; J. Hochman et al., "Mechanisms of absorption enhancement and tight junction regulation", J. Control. Rel. 29:253-267).

[008] Efflux inhibitors are substances capable of enhancing the permeability of active pharmaceutical ingredients which are hindered by their active transport from the enterocyte back into the intestinal lumen via secretory transporters such as P-glycoprotein (Pgp), the family of multidrug resistance-associated proteins (MRP), and possibly others. Efflux inhibitors are substrates or modifiers of these secretory transporters, by inhibiting or modifying the secretory transport the permeation in the absorptive direction can be increased. In the framework of the present invention, efflux inhibitors are regarded as permeability improving substances.

[009] US patent application publication 20050244502 describes a composition which enhances bioavailability of therapeutic agents which may be poorly absorbed, which composition contains a mucoadhesive and an absorption enhancer, and has surprisingly reduced toxicity as compared to previously known absorption enhancing compositions, a method for improving bioavailability of poorly absorbable therapeutic agents via oral or topical delivery to mucosal membranes employing such composition, and a method for reducing cytotoxic effects of an absorption enhancer (employed to improve bioavailability of poorly absorbed therapeutic agents) thereby providing more tolerable delivery to mucosal membranes, employing a special mucoadhesive in combination with the absorption enhancer. In order to obtain a solid formulation according to this invention, the mucoadhesive polymer and absorption enhancers are mixed with the remaining ingredients. For example, example 3 of this invention shows that high shear granulation/mixing was applied therefore. The composition is not referred to as thermostable.

[010] US Patent No. 6,793,934 describes an immediate-release pharmaceutical composition comprising a liquid drug, drug solutions, and oral absorption enhancer solution or liquid oral absorption enhancers in the form of a free-flowing powder. The invention uses powdered solution technology, i.e., a carrier is used for turning a liquid agent into a dry, non-adherent, free-flowing compressible powder, when the administration of an active agent in a liquid formulation would be disadvantageous. A powder according to this invention can be considered free flowing if it meets the processing characteristics such that in the process of making tablets, the resulting tablet weights are uniform, or in the process of filling capsules, the resulting capsule weight is uniform. Drug-containing liquids are blended with either the granulated dibasic calcium

phosphate or magnesium aluminometasilicate or in combination in a V-shaped blender to form a free-flowing, dry powder. The blending process also can be carried out in a planetary mixer, high shear granulator, fluid-bed granulator, or by a simple mixing using a spatter or other mixing methods known to one skilled in the art. Subsequently, the resulting powdered solution can be further blended with other pharmaceutical processing aids, such as bulking agent, disintegrant, glidant, and lubricant, then compressed into tablets on a rotary press using appropriate tooling. The formulation technique of this invention does not lead to a thermostable composition.

[011] US patent application publication 2007292512 describes a pharmaceutical composition, particularly oral dosage forms, comprising a DAC inhibitor in combination with an enhancer to promote absorption of the DAC inhibitor at the GIT cell lining. The enhancer is a medium chain fatty acid or derivative thereof having a carbon chain length of from 6 to 20 carbon atoms. In certain embodiments, the solid oral dosage form is a controlled release dosage form, such as a delayed release dosage form. Blend or granulates containing permeation enhancers according to this invention were produced by a simple mixing step, either in a Kenwood Chef mixer or a high shear mixer (Gral 10). The formulation technique of this invention does not lead to a thermostable composition.

[012] US Patent No. 6,692,771 describes novel emulsion compositions which improve the rate and/or extent of absorption of drugs. The emulsion compositions in this patent include drug-containing emulsions adsorbed onto solid particles which may be further formulated into solid dosage forms, methods of preparing such emulsion compositions and their uses thereof. The emulsion compositions and their dosage forms improve the drug-load and the bioavailability of a wide range of drugs, including drugs that are known or suspected of having poor bioavailability by the utilization of several different mechanisms. This invention again applies the powdered solution technology by simple adsorption of the emulsion composition onto solid particle adsorbent selected from the group consisting of kaolin, bentonite, hectorite, colloidal magnesium aluminum silicate, silicon dioxide, magnesium trisilicate, aluminum hydroxide, magnesium hydroxide, magnesium oxide and talc. The resulting compositions are therefore not thermostable.

[013] International patent application publication WO 2008/046905 describes a thermostable solid composition comprising nanosized micelles, the micelles containing a poorly soluble chemical substance.

5

[014] The prior art describes compositions where especially the liquid or semi-solid permeability improving substances are either simply mixed with other excipients to obtain a freely flowable powder, or the liquid or semi-solid permeability improving substances are adsorbed to a solid carrier. This requires normally high excipient amounts and leads either to a relatively low amount of permeability improving substances or a relatively large oral solid dosage form. The resulting solid dosage forms are also not thermostable, which means that e.g., liquid or semi-solid permeation enhancers or efflux inhibitors will leak out of the adsorbent when these solid dosage forms are exposed to elevated temperature where the liquid or semi solid permeation enhancers or efflux inhibitors exist in liquid state.

[015] It is an objective of the present invention to provide further and improved formulations for water soluble but poorly permeable active pharmaceutical ingredients (BCS III compounds) that can be prepared by using commercially available materials and standard processes and equipment. These formulations are especially useful for active pharmaceutically ingredients with an even lower permeability than the normal BCSIII type compounds, which are defined below as compounds having a bad permeability. A further aim is to provide thermostable formulations which also show an improved bioavailability.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[016] The present invention relates to compositions containing at least one permeability improving substance that can be used to improve the bioavailability of a poorly permeable active pharmaceutical ingredient and to pharmaceutical oral dosage forms containing a water soluble but poorly permeable active pharmaceutical ingredient and at least one permeability improving substance. Preferably the permeability improving substance is neither a mucoadhesive polymer nor a pH modifier. The permeability improving substance can be thermostably embedded in a water-soluble matrix of a water soluble carrier, such as a pharmaceutically acceptable carrier, by employing an atomization technique together with a drying step.

[017] It is known, that it is difficult to incorporate liquid or semi-solid materials, such as surfactants or oils, for example, polysorbates (Tween 20, 40, 60, 80), polyglycolized

glycerides (Labrasol), and vegetable oil, etc., into a solid dosage form, especially in a tablet dosage form. In order to produce a conventional solid dosage form from a liquid poorly soluble drug the production of "powdered solutions" was suggested by Spireas et al. (Spireas et al., Powdered solution technology: principles and mechanisms, Pharm. Res. 1992, 9(10), 1351-1358). The "powdered solution" was produced by admixing the liquid drugs or drug solutions with a selected carrier. The product obtained by this technology is a physical mixture or blend of a drug/surfactant solution and the selected carrier. Examples of these kind of formulations are disclosed in WO 2005/041929, WO 2006/113631 and WO 2006/135480. However, a typical drawback of the resulting powder is its' poor flowability, especially its poor thermostability and poor compressability.

[018] In the framework of the present invention it was surprisingly found that a permeability improving substance or mixture of permeability improving substances can be embedded into a water-soluble matrix of a water soluble carrier or a mixture of water soluble carriers by using atomization techniques together with drying techniques. According to the present invention the permeability improving substance is thermostably embedded in a matrix of a pharmaceutically acceptable carrier by using an atomization technique together with a drying technique, like spray-drying, spray-coating, spray-layering, spray-granulation of an aqueous solution of a pharmaceutically acceptable carrier together with an aqueous solution, or an aqueous micellar solution or an aqueous nanoemulsion, or an aqueous microemulsion or aqueous emulsion of the permeability improving substance. The above mentioned composition does not contain an active pharmaceutical ingredient, but can be used to improve the permeability of a poorly permeable active pharmaceutical ingredient.

[019] The above mentioned composition according to the present invention comprises at least 10% of a permeability improving substance or at least 15%, at least 20%, at least 25%, at least 30%, at least 35%, at least 40%, at least 45%, at least 50% or at least 60% and may comprise up to 75% or 80% of a permeability improving substance.

[020] The ratio between permeability improving substance and water soluble polymer can be 10:1, 8:1, 6:1, 5:1, 4:1, 2:1, 1:1 or 0.5:1 or 0.1:1, or all ratios between the indicated fixed ratios, such as between 10:1 and 8:1, between 8:1 and 6:1, between 6:1 and 5:1, between 5:1 and 4:1, between 4:1 and 2:1, between 2:1 and 1:1, between 1:1

7

and 0.5:1 and between 0.5:1 and 0.1:1, depending on the specific permeability improving substance and the specific water soluble polymer.

[021] As used herein the term water soluble matrix means a matrix of a water soluble carrier or a mixture of water soluble carriers. The matrix forming material is defined as at least one water soluble carrier which is used to prepare the water soluble matrix.

[022] The sum of the permeability improving substance and the water soluble matrix in the composition according to the present invention is at least 80% w/w, or at least 85% w/w, or at least 90% w/w, or at least 95% w/w, or at least 99% w/w of the total dry material in the composition. The term total dry material is the same as the term total dry substance as commonly used in the art.

[023] In prior art formulations, compounds which can be used as permeability improving substances are often used as surfactants, as most permeability improving substances have also surfactant properties. In these prior art formulations said compounds are used in amounts considerably lower than the amounts used in the present invention as they are not aimed to improve the permeability of the active pharmaceutical ingredient, rather they are aimed to act as a wetting agent, solubility enhancing agent or plasticizer.

[024] Permeability improving substances according to the present invention include, but are not limited to, the following: polyethylene glycol, propylene glycol, glycerin, vegetable oil, cotton seed oil, corn oil, peanut oil, sesame oil, mineral oil, glycofurol, propylene glycol dicaprylate/dicaprate, glyceryl caprylate/caprate, oleic acid, ethoxydiglycol, and poloxamer block copolymers, polysorbates, sorbitan esters, poloxamer block copolymers, PEG-35 castor oil, PEG-40 hydrogenated castor oil, caprylocaproyl macrogol-8 glycerides, sodium lauryl sulfate, dioctyl sulfosuccinate, polyethylene lauryl ether, ethoxydiglycol, propylene glycol monocaprylate, propylene glycol mono-di-caprylate, propylene glycol dicaprylate/dicparate, glyceryl monocaprylate, glyceryl mono-di-caprylate, caprylocaproyl macrogolglycerides (such as PEG caprylic/capric glycerides), glyceryl fatty acids (C₈-C₁₈) ethoxylated, oleic acid, linoleic acid, glyceryl monooleate, glyceryl monolaurate, caprylic/capric triglycerides, ethoxylated nonylphenols, PEG-(8-50) stearates, olive oil PEG-6 esters, triolein PEG-6 esters, lecithin, d-alpha tocopheryl

8

polyethylene glycol 1,000 succinate. In addition, a combination of oral absorption enhancers can be used to improve the absorption further.

[025] Preferred permeability improving substances according to the present invention are: d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1,000 succinate (Vit E TPGS), PEG-32 glyceryl laurate (e.g. Gelucire® 44/14), caprylic/capric acid triglyceride (e.g. Captex® 8000), glyceryl monocaprylate (e.g. Capmul® MCM C8), glyceryl mono-di-caprylate, polyethoxylated castor oil (e.g. Cremophor® EL), polyglycolized glycerides and polyoxyethylene esters of 12-hydroxystearic acid, medium chain triglycerides, caprylocaproyl macrogol-8 glycerides, polyoxyethylene-20 sorbitanmonooleate, macrogol-15 hydroxystearate, propylene glycol-monocaprylate (e.g. Capryol® 90 or Capryol® PGMC), propylene glycol-caprylcaprinate (e.g. Labrafac® PG) and propylene glycol-monolaurate (e.g. Lauroglycol® 90 or Lauroglycol® FCC).

[026] Even more preferred in the framework of the present invention are the specific permeability improving substances Labrasol®, Solutol® HS 15, Capmul® MCM C8, Captex® 8000, Vitamin E TPGS, Gelucire® 44/14, Cremophor® EL, Tween® 80, Miglyol® 812, Capryol® 90, Capryol® PGMC, Labrafac® PG, Lauroglycol® 90 and Lauroglycol® FCC.

[027] In the framework of the present invention the term thermostable means that the composition remains a free flowing stable powder when heated above the melting point of the main permeability improving substance. If produced as a powder, the thermostable composition remains a free flowing stable powder when heated 5°C, 10°C, 15°C, 20°C, 25°C, 30°C or 40°C above the melting point of the main permeability improving substance. For example, Vitamin E TPGS (d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate) has a melting point of 36°C (Reference: Eastman, Material Safety Data Sheet of Vit E TPGS NF Grade). A person skilled in the art would assume that if Vitamin E TPGS is the main component of a composition according to the present invention, this composition would show at least partial melting when exposed to a temperature far above 36°C, for instance 80°C. However, if the Vitamin E TPGS is used as a permeability improving substance for the present invention, that means that Vitamin E TPGS is embedded in a water-soluble matrix material with a melting point above 36°C, the resulting powder will not show a major change in powder morphology and flowability.

It remains a stable, free-flowing powder even if exposed to temperatures 20 to 40°C above the melting point of the permeability improving substance.

[028] The thermostable composition comprising a permeability improving substance embedded in a water soluble carrier according to the present invention can be used to improve the bioavailability of a poorly permeable active pharmaceutical ingredient by mixing said thermostable composition with a powder, a granule, a pellet or microspheres comprising said poorly permeable active pharmaceutical ingredient or by applying a coating comprising said thermostable composition on a tablet core or a granule, a pellet or microspheres comprising said poorly permeable active pharmaceutical ingredient. The thermostable composition itself can be a powder, but may also be formulated into a granule, a pellet, a tablet or microspheres.

[029] The present invention therefore also relates to a pharmaceutical composition comprising at least two different phases, wherein the first phase a) comprises an active pharmaceutical ingredient formulated into a powder, a granule, a pellet, a microsphere or a tablet; and the second phase b) comprises a thermostable solid composition as described above, and wherein said active pharmaceutical ingredient is a water soluble substance having a bad permeability.

[030] In the framework of the present invention a water soluble substance means that at least one gram of the substance is soluble in 10 to 30 grams of water, or in 1 to 10 grams of water or in less than 1 gram of water (resp. soluble, freely soluble and very soluble according to the definition of the European Pharmacopeia 6.3)

[031] According to the literature (Rautio et al., Nature Reviews Drug Discovery 2008, 7, 255-70) low or poorly permeable compounds (BCS class III) have a permeability when tested in Caco-2 cell lines of equal to or lower than 5×10^{-6} cm/sec. Therefore, in the framework of the present invention a poor permeability means a permeability when tested in Caco-2 cell lines according to Xin He et al. (Int. J. of Pharmaceutics 2003, 263, 35-44) of equal to or lower than 5×10^{-6} cm/sec.

In the framework of the present invention a bad permeability means a permeability when tested in Caco-2 cell lines according to Xin He et al. of equal to or lower than 0.5×10^{-6} cm/sec preferably equal to or lower than 0.2×10^{-6} cm/sec or equal to or lower than 1×10^{-7}

10

cm/sec and an absolute oral bioavailability in humans lower than 20%, or even lower than 15%, and even lower than 10%, when formulated without using a permeability improving substance.

- 5 [032] The poorly permeable active pharmaceutical ingredient to be processed according to this invention can be liquid, semi-solid, solid amorphous or solid crystalline.

- [033] The poorly permeable compound to be processed according to this invention preferably a pharmaceutically active agent and can be chosen from analgesics, anti-
 10 arrhythmic agents, anti-asthma agents, anti-biotic agents, anti-helminthics, anti-inflammatory agents, anti-viral agents, anti-coagulants, anti-depressants, anti-diabetics, anti-epileptics, anti-erectile dysfunction agents, anti-fungal agents, anti-gout agents, anti-hypertensive agents, anti-malarials, anti-migraine agents, anti-muscarinic agents, anti-neoplastic agents, anti-obesity agents, anti-parkinsonian agents, anti-protozoal agents,
 15 anti-thyroid agents, anti-tussives, anxiolytics, beta-blockers, hypnotics, immunosuppressants, neuroleptics, cannabinoid receptor agonists and antagonists, cardiac inotropic agents, cell adhesion inhibitors, corticosteroids, cytokine receptor activity modulators, diuretics, gastro-intestinal agents, histamine H-receptor antagonists, keratolytics, lipid regulating agents, muscle relaxants, nitrates and other anti-anginal
 20 agents, non-steroid anti-asthma agents, opioid analgesics, sedatives, sex hormones and stimulants.

- [034] A preferred class of poorly soluble compounds are poorly soluble (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxy-4-[[3-(dimethylamino)propyl]methylamino]-4-oxobutyl]cyclopentyl]carbonyl]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepine-1-acetic acid, 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl]carbonyl]amino]ethoxy]-benzoic acid, 4-[[[(2S)-2,3-dihydro-1-[[2',4'-difluoro[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl]-1H-indol-2-yl]carbonyl]amino]methyl]benzeneacetic acid and the like.

- 30 [035] A water soluble carrier according to the present invention should be pharmaceutically acceptable. The pharmaceutically acceptable carrier should preferably be chosen from

- alkylcelluloses, such as methylcellulose;

- hydroxyalkylcelluloses, such as hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose and hydroxybutylcellulose;
- hydroxyalkyl alkylcelluloses, such as hydroxyethyl methylcellulose and hydroxypropyl-methylcellulose;
- 5 - carboxyalkylcelluloses, such as carboxymethylcellulose;
- alkali metal salts of carboxyalkylcelluloses, such as sodium carboxymethylcellulose;
- carboxyalkylalkylcelluloses, such as carboxymethylethylcellulose;
- carboxyalkylcellulose esters;
- 10 - starches;
- pectines, such as sodium carboxymethylamylopectine;
- chitin derivates, such as chitosan;
- polysaccharides, such as alginic acid, alkali metal and ammonium salts thereof,
- carrageenans, galactomannans, tragacanth, agar-agar, gummi arabicum, guar
- 15 gummi and xanthan gummi;
- polyacrylic acids and the salts thereof;
- polymethacrylic acids and the salts thereof, methacrylate copolymers;
- polyvinylalcohol;
- polyvinylpyrrolidone, copolymers of polyvinylpyrrolidone with vinyl acetate; and
- 20 - polyalkylene oxides, such as polyethylene oxide and polypropylene oxide and copolymers of ethylene oxide and propylene oxide.

The water soluble carrier is normally soluble in water at room temperature but sometimes forms a dispersion when contacted with water at higher temperature and dissolves totally when the temperature is decreased to room temperature. Therefore

25 when referring to a mixture containing a water soluble carrier this mixture can be a dispersion or a solution.

[036] Non-enumerated polymers which are pharmaceutically acceptable and have appropriate physico-chemical properties as defined hereinbefore are equally suited as a

30 carrier in the present invention for pharmaceutical compositions.

[037] Preferred water-soluble polymers are hydroxypropylmethylcelluloses (HPMC). Said HPMC contains sufficient hydroxypropyl and methoxy groups to render it water-soluble. HPM's having a methoxy degree of substitution from about 0.8 to about 2.5 and a

12

hydroxypropyl molar substitution from about 0.05 to about 3.0 are generally water soluble. Methoxy degree of substitution refers to the average number of methyl ether groups present per anhydroglucose unit of the cellulose molecule. Hydroxy-propyl molar substitution refers to the average number of moles of propylene oxide which have reacted with each anhydroglucose unit of the cellulose molecule. Hydroxypropyl methylcellulose is the United States Adopted Name for hypromellose.

[038] The composition according to the present invention may include one or more other auxiliary materials. In the case of a pharmaceutical composition these auxiliary materials should be pharmaceutically acceptable additives such as flavoring agents, colorants, binders, fillers, filler-binders, lubricants, disintegration aids and/or other pharmaceutically acceptable additives. In the framework of the present invention auxiliary materials does not include a significant amount of volatile organic solvents. Volatile organic solvents are defined as organic solvents having a vapor pressure higher than 0.50 mm Hg at 25°C. A significant amount is an amount higher than 1% w/w. Preferably the auxiliary materials contain less than 0.5% volatile organic solvents, more preferably less than 0.3%, more preferably less than 0.1% and most preferably less than 0.01% w/w.

PREPARATION

[039] The preparation of a matrix composition according to the present invention involves the preparation of an aqueous solution, aqueous micellar solution, an aqueous emulsion, aqueous microemulsion or aqueous nanoemulsion of a permeation enhancing substance followed by a drying step to embed the micelles, emulsion, microemulsion or nanoemulsion in a water-soluble matrix of a carrier, such as a pharmaceutically acceptable carrier.

[040] In a first aspect, the invention relates to a process of preparing a solid thermostable pharmaceutical composition as described above, comprising

- a) dissolving or dispersing at least one permeability improving substance in water to form a mixture;
- b) dissolving water soluble matrix forming material in the mixture obtained in a) or adding a solution of water soluble matrix forming material in water to the mixture obtained in a);

13

- c) optionally adding one or more additional auxiliary materials to the mixture obtained in a) or b); and
- d) drying the mixture obtained in b or c);

5 [041] In a further aspect, the invention relates to a process of preparing a solid thermostable pharmaceutical composition as described above, comprising the following steps:

- a) dissolving or dispersing water soluble matrix forming material in water to form a solution;
- 10 b) dissolving or dispersing at least one permeability improving substance in the solution obtained in a) or adding a solution or dispersion of the at least one permeability improving substance in water to the solution obtained in a);
- 15 c) optionally adding one or more additional auxiliary materials to the mixture obtained in a) or b); and
- d) drying the mixture obtained in b or c)

20 [042] The thermostable composition obtained via the methods indicated above can be further processed to a final dosage in the form of a mixture with the active pharmaceutical ingredient which may separately be formulated into a powder, granules, pellets or microspheres.

25 [043] In a further aspect, the invention relates to a process of preparing a solid pharmaceutical composition comprising a water soluble active pharmaceutical ingredient having a bad permeability as described above, comprising the following steps:

- a) dissolving or dispersing water soluble matrix forming material in water to form a mixture;
- 30 b) dissolving or dispersing the at least one permeability improving substance in the solution obtained in a) or adding a solution or dispersion of the at least one permeability improving substance in water to the mixture obtained in a);
- c) optionally adding one or more additional auxiliary materials to the mixture obtained in a or b); and

14

- d) spraying the mixture obtained under b) or c) in the form of a thermostable coating layer onto drug particles of the poorly permeable API, or onto tablets, pellets, granules or capsules containing the poorly permeable API.

5 [044] In a further aspect, the invention relates to a process of preparing a solid pharmaceutical composition comprising a water soluble active pharmaceutical ingredient having a bad permeability as described above, comprising the following steps:

- a) dissolving or dispersing at least one permeability improving substance in water to form a mixture;
- 10 b) dissolving water soluble matrix forming material in the mixture obtained in a) or adding a solution of water soluble matrix forming material in water to the mixture obtained in a);
- c) optionally adding one or more additional auxiliary materials to the mixture obtained in a) or b); and
- 15 d) spraying the mixture obtained under b) or c) in the form of a thermostable coating layer onto drug particles of the poorly permeable API, or onto tablets, pellets, granules or capsules containing the poorly permeable API.

[045] Processes comparable to the processes described above can also be used to
20 prepare a product comprising an API, a permeation enhancer and a water soluble carrier in a single drying step. Therefore, in a further aspect, the invention also relates to a process of preparing a pharmaceutical composition comprising a water soluble active pharmaceutical ingredient having a bad permeability, said process comprising the steps for preparing a thermostable pharmaceutical composition as described above, wherein
25 said active pharmaceutical ingredient is separately dissolved and mixed, before the total mixture is dried, with:

- i) the solution of the water soluble matrix forming material in water; or
- ii) the solution or dispersion of the at least one permeability improving substance in water; or
- 30 iii) one or more additional auxiliary materials;
- or wherein said active pharmaceutical ingredient is dissolved in the solution i) or mixture ii) defined above, or in the solution of the one or more additional auxiliary materials; and wherein the aqueous mixture obtained is dried.

15

[046] The final formulation formed by applying one of the processes described above is physically stable and remains stable when heated above the melting temperature of the main permeation improving substance and even when the ratio between the matrix forming material and the permeability improving substance is very low, such as lower than 50%, even lower than 30%, even lower than 20%, or even when 10%.

[047] The following examples are only intended to further illustrate the invention, in more detail, and therefore these examples provided herein are not deemed to restrict the scope of the invention in any way

[048] EXAMPLE 1: Preparation of a P-gp inhibiting formulation system (Permeability improving substance is Labrasol (polyglycolized glycerides))

[049] Formulation per capsule:

API: Poorly permeable active pharmaceutical ingredient:
(3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxy-4-[[3-(dimethylamino)propyl]methylamino]-4-oxobutyl]cyclopentyl]carbonyl]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepine-1-acetic acid 150.0 mg

[050] Further Ingredients:

Monobasic sodium phosphate :	17.0 mg
Disodium hydrogen phosphate:	61.5 mg
Carbopol® 971P (Polymer of 2-propenoic acid) :	12.5 mg
Sodium hydroxide:	6.0 mg
Labrasol® (polyglycolized glycerides):	50.0 mg
HPMC E6:	50.0 mg
Water	

[051] Monobasic sodium phosphate and disodium hydrogen phosphate were dissolved in water to obtain a pH of 7.5. Carbopol® 971P was added to the buffer solution and dissolved. (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxy-4-[[3-(dimethylamino)propyl]methylamino]-4-oxobutyl]cyclopentyl]carbonyl]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepine-1-acetic acid was dissolved in the buffer/Carbopol® 971P solution while adding sodium hydroxide 2M solution, keeping the pH above 6.0. This final solution was freeze dried (T = - 80°C, p

16

= 0.002 mbar) for 60 hours. The powder was compressed into a plug, using a die with a diameter of 5.5 mm at a pressure of 0.8 ton (8000 psi) for 1 second. The plug was removed and grinded into small granules. A capsule size 2 was filled with the granules and closed.

5 A solution of 10 % m/m of HPMC E6 was prepared by heating water to a temperature of approximately 65°C. HPMC E6 was added to the heated water and stirred until a homogeneous suspension was formed. The suspension was left cooling and resulted in a clear solution of HPMC E6 (10% m/m) in water.

10 [052] Labrasol® was dispersed in the aqueous HPMC E6 solution and spray dried (INLET temperature = 145°C, OUTLET temperature = 88°C) to obtain a powder where Labrasol® is thermostable embedded in a HPMC E6 matrix. A capsule size 00 was filled with a size 2 capsule containing the granulate containing (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxy-4-
15 [[3-(dimethylamino)propyl]methylamino]-4-oxobutyl]cyclopentyl]carbonyl]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepine-1-acetic acid and Carbopol® 971P, furthermore the powder containing the thermostable embedded Labrasol® was added to this external capsule.

20 [053] EXAMPLE 2: Preparation of a P-gp inhibiting formulation system (Permeability improving substance is Tween 80 (Polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate))

[054]Formulation per batch:

Ingredients:

25	Tween® 80:	45 g
	HPMC E6:	45 g
	Water:	405 ml

30 [055] Tween® 80 was dissolved in water while heating to a temperature of approximately 65°C. HPMC E6 was added to the heated solution and stirred until a homogeneous dispersion was formed.

The dispersion was left cooling and spray dried (INLET temperature = 145°C, OUTLET temperature = 90°C) to obtain a powder where Tween® 80 is thermostable embedded in a HPMC E6 matrix.

[056] The obtained powder can be mixed with regular excipients and at least one poorly permeable active pharmaceutical ingredient to obtain a final oral dosage form with P-gp inhibiting capacities.

5

[057] EXAMPLE 3: Preparation of a P-gp inhibiting formulation system (Permeability improving substance is TPGS (d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate))

10

[058] Formulation per tablet:

[059] API: Poorly permeable active pharmaceutical ingredient:

(3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxy-4-[[3-(dimethylamino)propyl]methylamino]-4-oxobutyl]cyclopentyl]carbonyl]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepine-1-acetic acid 300.0 mg

15

[060] Further Ingredients:

- TPGS: 12.5 mg
- HPMC E6: 12.5 mg
- Microcrystalline cellulose: 102.6 mg
- Primojel® (sodium starch glycolate): 102.6 mg
- Aerosil® 200V (amorphous anhydrous colloidal silicon dioxide): 2.6 mg
- PRUV® (sodium stearyl fumarate): 5.1 mg
- Water

25

[061] TPGS was dispersed in water while heating to a temperature of approximately 65°C. HPMC E6 was added to the heated solution and stirred until a homogeneous suspension was formed. The suspension was left cooling and a homogeneous dispersion was obtained.

30

[062] (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxy-4-[[3-(dimethylamino)propyl]methylamino]-4-oxobutyl]cyclopentyl]carbonyl]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepine-1-acetic acid was mixed together with microcrystalline cellulose, Primojel®, Aerosil® and PRUV®.

A tablet was pressed using the powder mixture, containing (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxy-4-[[3-(dimethylamino)propyl]methylamino]-4-oxobutyl]cyclopentyl]-carbonyl]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepine-1-acetic acid.

5 [063] The obtained dispersion of TPGS and HPMC E6 was heated to approximately 60°C and sprayed in the form of a coating layer onto the core tablets containing (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxy-4-[[3-(dimethylamino)propyl]methylamino]-4-oxobutyl]cyclopentyl]-carbonyl]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepine-1-acetic acid, resulting in a coating where TPGS is thermostable and embedded in a HPMC E6 matrix.

10

[064] EXAMPLE 4: Preparation of a P-gp inhibiting formulation system (Permeability improving substance is Solutol® HS 15 (polyoxyethylene esters of 12-hydroxystearic acid))

15

[065] Formulation per batch:

Ingredients:

Solutol® HS 15:	45 g
HPMC E6:	45 g
20 Water:	810 ml

[066] A solution of 10 % m/m of Solutol® HS 15 was prepared by dissolving the Solutol® HS 15 in water.

25

A solution of 10 % m/m of HPMC E6 was prepared by heating water to a temperature of approximately 65°C. HPMC E6 was added to the heated water and stirred until a homogeneous suspension was formed. The suspension was left cooling, and resulted in a clear solution of HPMC E6 (10% m/m) in water.

Both solutions were mixed together and spray dried (INLET temperature = 145°C, OUTLET temperature = 90°C) to obtain a powder where Solutol® HS 15 is thermostable embedded in a HPMC E6 matrix.

30

[067] The obtained powder was mixed with regular excipients and at least one poorly permeable active pharmaceutical ingredient to obtain a final oral dosage form with P-gp inhibiting capacities.

[068] EXAMPLE 5: Preparation of a P-gp inhibiting formulation system (Permeability improving substance is Gelucire® 44/14 (PEG-32 glyceryl laurate))

[069] Formulation per batch:

5 Ingredients:

Gelucire® 44/14:	45 g
HPMC E6:	45 g
Water:	405 ml

10 [070] A solution of 10 % m/m of HPMC E6 was prepared by heating water to a temperature of approximately 65°C. HPMC E6 was added to the heated water and stirred until a homogeneous suspension was formed. The suspension was left cooling, and resulted in a clear solution of HPMC E6 (10% m/m) in water.

15 The obtained HPMC E6 solution was heated up to approximately 65°C and Gelucire® 44/14 was dispersed in this aqueous solution. The dispersion was left cooling and spray dried (INLET temperature = 145°C, OUTLET temperature = 90°C) to obtain a powder where Gelucire® 44/14 was thermostable and embedded in a HPMC E6 matrix.

20 [071] The obtained powder was mixed with regular excipients and at least one poorly permeable active pharmaceutical ingredient to obtain a final oral dosage form with P-gp inhibiting capacities.

25 [072] EXAMPLE 6: Preparation of a P-gp inhibiting formulation system (Permeability improving substance is TPGS (d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate))

[073] Formulation per tablet:

API: Poorly permeable active pharmaceutical ingredient: (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxy-4-[[3-(dimethylamino)propyl]methylamino]-4-oxobutyl]cyclopentyl]carbonyl]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepine-1-acetic acid

30 300.0 mg

[074] Further Ingredients:

TGPS:	12.5 mg
HPMC E6:	12.5 mg

20

Microcrystalline cellulose:	102.6 mg
Primojel® (sodium starch glycolate):	102.6 mg
Aerosil® 200V (amorphous anhydrous colloidal silicon dioxide):	2.6 mg
PRUV® (sodium stearyl fumarate):	5.1 mg

5 Water

[075] A solution of 10 % m/m of HPMC E6 was prepared by heating water to a temperature of approximately 65°C. HPMC E6 was added to the heated water and stirred until forming a homogeneous suspension was formed. The suspension was left cooling, and resulted in a clear solution of HPMC E6 (10% m/m) in water.

The obtained HPMC E6 solution was heated up to approximately 65°C and TPGS was dispersed in this aqueous solution. The dispersion was left cooling.

[076] (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxy-4-[[3-(dimethylamino)propyl]methylamino]-4-oxobutyl]-cyclopentyl]carbonyl]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepine-1-acetic acid was mixed together with microcrystalline cellulose, Primojel®, Aerosil® and PRUV®. A tablet was pressed using the powder mixture, containing (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxy-4-[[3-(dimethylamino)propyl]methylamino]-4-oxobutyl]cyclopentyl]carbonyl]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepine-1-acetic acid.

20

[077] The obtained dispersion of TPGS and HPMC E6 was heated up to approximately 60°C and was sprayed to form a coating layer onto the core tablets containing (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxy-4-[[3-(dimethylamino)propyl]methylamino]-4-oxobutyl]cyclopentyl]carbonyl]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepine-1-acetic acid, resulting in a coating where TPGS is thermostable embedded in a HPMC E6 matrix.

25

[078] EXAMPLE 7: Preparation of a P-gp inhibiting formulation system (Permeability improving substance is Labrasol® (polyglycolized glycerides))

30

[079] Formulation per tablet:

API: Poorly permeable active pharmaceutical ingredient: (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxy-4-[[3-(dimethylamino)propyl]methylamino]-4-oxobutyl]cyclopentyl]carbonyl]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepine-1-acetic acid 300.0 mg

[080] Further Ingredients:

Labrasol®:	12.5 mg
HPMC E6:	12.5 mg
5 Microcrystalline cellulose:	102.6 mg
Primojel® (sodium starch glycolate):	102.6 mg
Aerosil® 200V (amorphous anhydrous colloidal silicon dioxide):	2.6 mg
PRUV® (sodium stearyl fumarate):	5.1 mg
Water	

10

[081] A dispersion of 10 % m/m of Labrasol® was prepared by dispersing the Labrasol® in water. A solution of 10 % m/m of HPMC E6 was prepared by heating water to a temperature of approximately 65°C. HPMC E6 was added to the heated water and stirred until a homogeneous suspension was formed. The suspension was left cooling, and resulted in a clear solution of HPMC E6 (10% m/m) in water. Both solutions were mixed together.

15

[082] (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxy-4-[[3-(dimethylamino)propyl]methylamino]-4-oxobutyl]-cyclopentyl]carbonyl]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepine-1-acetic acid was mixed together with microcrystalline cellulose, Primojel®, Aerosil® and PRUV®. A tablet was pressed using the powder mixture, containing (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxy-4-[[3-(dimethylamino)propyl]methylamino]-4-oxobutyl]cyclopentyl]carbonyl]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepine-1-acetic acid.

20

[083] The obtained dispersion of Labrasol® and HPMC E6 was sprayed to form a coating layer onto the core tablets containing (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxy-4-[[3-(dimethylamino)propyl]methylamino]-4-oxobutyl]cyclopentyl]carbonyl]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepine-1-acetic acid, which resulted in a coating where Labrasol® was thermostable embedded in a HPMC E6 matrix.

25

22

[084] EXAMPLE 8: Preparation of a formulation where the active pharmaceutical ingredient is spray-dried together with the permeability improving substance

[085] API: Poorly permeable active pharmaceutical ingredient: (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxy-4-[[3-(dimethylamino)propyl]methylamino]-4-oxobutyl]cyclopentyl]carbonyl]-amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepine-1-acetic acid

[086] Step 1) Preparation of a mixture containing various permeability improving substances.

Approximately 50 g of sodium caprylate was weighed into a glass plasma flask (250 ml) and dissolved in approximately 150 g of caprylic acid (Part A). Approximately 90 g of Capmul MCM C8 was weighed into a glass plasma flask (500 ml) and approximately 180 g of Captex 8000 was added and homogenised (Part B). Approximately 200 g of Solution A was added to Solution B and homogenised. The resulting mixture contained therefore various permeability improving substances in the form of a microemulsion system.

[087] Step 2) Preparation of a thermostable powder formulation containing an active pharmaceutical ingredient and a various permeability improving substances

A 2.2 % m/m HPMC E50LV solution was made up by dissolving 100 g of HPMC E50LV in 1487 g of purified water at approximately 70°C. Sodium hydrogen phosphate.2H₂O (7.6832 g), sodium dihydrogen phosphate.H₂O (1.0513 g) and sodium hydroxide (0.5980 g) were added to this solution. 100 g of API was dissolved in this solution and an additional amount of purified water (1327 g) at approximately 68°C was added and cooled to room temperature under continuous stirring. The spraying solution was prepared by adding 100 g of the mixture containing various permeability improving substances (prepared in step 1) to this HPMC E50LV solution and homogenised.

[088] This solution was sprayed, using a Büchi B-191 mini spray-dryer:

T _{in} :	140°C
T _{out} :	80°C
Aspirator:	90 %
Flow:	600 L/h
Nozzle:	0.7 mm
Application rate:	25 %
ΔP _{filter} :	± – 20 mbar

The resulting thermostable powder contained an active pharmaceutical ingredient and various permeability improving substances.

5 [089] Step 3) Compression to tablets

The powder produced in step 2 was further processed to tablets. Therefore a blend was made by weighing approximately 465 mg of the powder produced in step 2 together with 143 mg microcrystalline cellulose PH200, 143 mg Primojel and mixed. Tablets were compressed using a hydraulic press:

10 P: 200 bar
t: ~ 2 s
Ø: 19 x 8.4 mm oblong, double concave.
Mass: 750 mg

Claims

1. A thermostable solid composition comprising at least one permeability improving
5 substance embedded in a water soluble matrix, wherein the sum of the amount of
said permeability improving substance or mixture of permeability improving
substances and said water soluble matrix is at least 80% w/w of the total dry material
in the composition, with the proviso that said thermostable solid composition does
not contain an active pharmaceutical ingredient.
- 10 2. The thermostable solid composition according to claim 1, wherein the at least one
permeability improving substance is chosen from d-alpha tocopheryl polyethylene
glycol 1,000 succinate (Vit E TPGS), PEG-32 glyceryl laurate, caprylic/capric acid
triglyceride, glyceryl monocaprylate, glyceryl mono-di-caprylate, polyethoxylated
15 castor oil, polyglycolized glycerides and polyoxyethylene esters of 12-hydroxystearic
acid, medium chain triglycerides, caprylocaproyl macrogol-8 glycerides,
polyoxyethylene-20 sorbitanmonooleate, macrogol-15 hydroxystearate, propylene
glycol-monocaprylate, propylene glycol-caprylcaprinate, and propylene glycol-
monolaurate.
- 20 3. The thermostable solid composition according to claim 2, wherein the at least one
permeability improving substance is Labrasol®, Solutol® HS 15, Capmul® MCM C8,
Captex® 8000, Vitamin E TPGS, Gelucire® 44/14, Cremophor® EL, Tween® 80,
Miglyol® 812, Capryol® 90, Capryol® PGMC, Labrafac® PG, Lauroglycol® 90 or
25 Lauroglycol® FCC.
4. A pharmaceutical composition comprising at least two phases, wherein the first
phase a) comprises an active pharmaceutical ingredient formulated into a powder,
granules, pellets, microspheres or a tablet, and the second phase b) comprises a
30 thermostable solid composition according to any of claims 1-3, wherein said active
pharmaceutical ingredient is a poorly permeable water soluble substance (BCS III
compound).

25

5. The pharmaceutical composition according to claim 4, wherein the at least two phases are mixed and packaged in a capsule.
6. The pharmaceutical composition according to claim 4, wherein the second phase is applied as a coating on the first phase.
7. A pharmaceutical composition according to any of claims 4-6, wherein the active pharmaceutical ingredient has a bad permeability.
8. A process of preparing a thermostable solid composition comprising at least one permeability improving substance embedded in a water soluble matrix, said process comprising:
- a) dissolving or dispersing at least one permeability improving substance in water to form a mixture;
 - b) dissolving water soluble matrix forming material in the mixture obtained in a) or adding a solution of water soluble matrix forming material in water to the mixture obtained in a);
 - c) optionally adding one or more auxiliary materials to the mixture obtained in a) or b); and
 - d) drying the mixture obtained in b) or c);
- wherein the sum of the amount of said permeability improving substance or mixture of permeability improving substances and said water soluble matrix is at least 80% w/w of the total dry material of the composition.
9. A process of preparing a thermostable solid composition comprising at least one permeability improving substance embedded in a water soluble matrix, said process comprising:
- a) dissolving or dispersing water soluble matrix forming material in water to form a mixture;
 - b) dissolving or dispersing at least one permeability improving substance in the mixture obtained in a), or adding a solution or dispersion of the at least one permeability improving substance in water to the mixture obtained in a);
 - c) optionally adding one or more auxiliary materials to the mixture obtained in a or b); and

26

d) drying the mixture obtained in b or c);

wherein the sum of the amount of said permeability improving substance or mixture of permeability improving substances and said water soluble matrix is at least 80% w/w of the total dry material of the composition.

5

10. A process of preparing a pharmaceutical composition comprising a water soluble active pharmaceutical ingredient having a bad permeability, said process comprising the steps of claims 8 to 9, wherein said active pharmaceutical ingredient is separately dissolved and mixed, before the total mixture is dried, with:

10

i) the solution of the water soluble matrix forming material in water; or

ii) the solution or dispersion of the at least one permeability improving substance in water; or

iii) one or more auxiliary materials;

15

or wherein said active pharmaceutical ingredient is dissolved in the solution i) or mixture ii) defined above, or in the solution of the one or more additional auxiliary materials; and wherein the aqueous mixture obtained is dried; and wherein the sum of the water soluble matrix forming material and the at least one permeability improving substance is at least 80% w/w of the dry material, excluding the active pharmaceutical ingredient.

20

11. The process according to any of claims 8-10, wherein the drying is chosen from spray-drying, spray-coating, spray-layering, spray-granulation, freeze-drying, and spray freeze-drying.

25

12. A process of preparing a pharmaceutical composition according to claim 4, comprising the mixing of an active pharmaceutical ingredient formulated into a powder, granules, pellets or microspheres with a thermostable solid composition according to any of claims 1-3.

30

13. A process of preparing a pharmaceutical composition according to claim 4, comprising the spraying of an aqueous solution of a thermostable solid composition according to claims 1-3 onto an active pharmaceutical ingredient formulated as granules, pellets, microspheres or as a tablet.

27

14. A method of improving the bioavailability of an active pharmaceutical ingredient, comprising

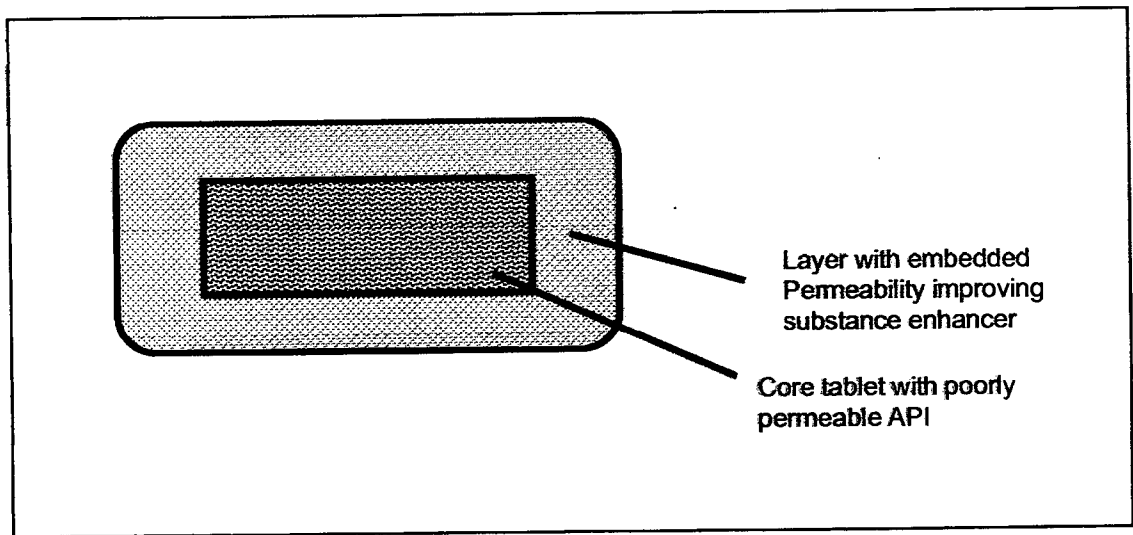
a) mixing a thermostable solid composition according to any of claims 1-3 with an active pharmaceutical ingredient formulated as a powder, granules, a pellets or microspheres; or

b) spraying a thermostable solid composition according to any of claims 1-3 on an active pharmaceutical ingredient formulated as granules, pellets, microspheres or as a tablet.

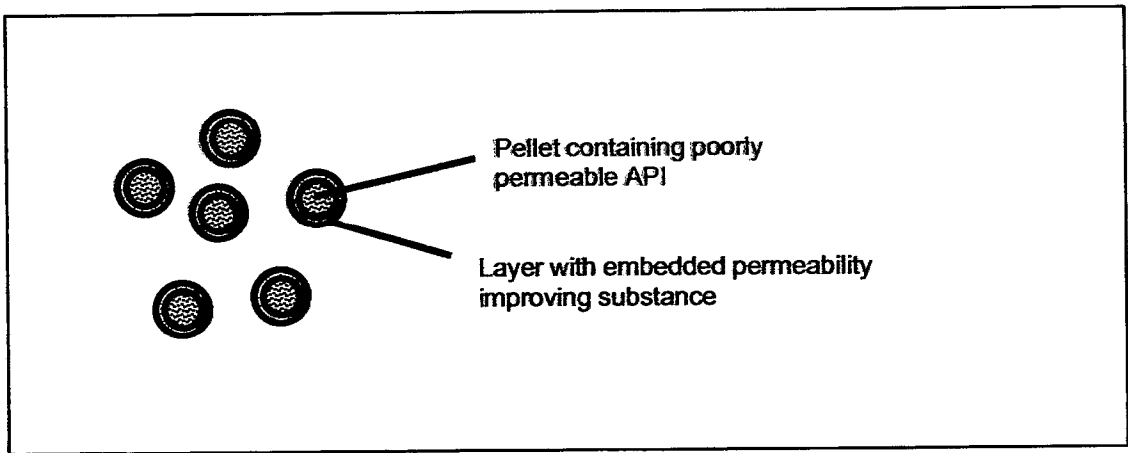
15. A product comprising a water soluble active pharmaceutical ingredient having a bad permeability, said product prepared according to the method described in any of claims 7-12, wherein said water soluble active pharmaceutical ingredient is chosen

from (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxy-4-[[3-(dimethylamino)propyl]-methylamino]-4-oxobutyl]cyclopentyl]carbonyl]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepine-1-acetic acid and 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl]carbonyl]amino]ethoxy]benzoic acid and 4-[[[(2S)-2,3-dihydro-1-[[2',4'-difluoro[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl]-1H-indol-2-yl]carbonyl]amino]methyl]-benzeneacetic acid.

16. A pharmaceutical composition according to any of claims 4-7, wherein said active pharmaceutical ingredient is chosen from (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxy-4-[[3-(dimethylamino)propyl]-methylamino]-4-oxobutyl]cyclopentyl]carbonyl]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepine-1-acetic acid and 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl]carbonyl]amino]ethoxy]benzoic acid and 4-[[[(2S)-2,3-dihydro-1-[[2',4'-difluoro[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl]-1H-indol-2-yl]carbonyl]amino]methyl]-benzeneacetic acid.



5 Figure 1: Tablet with a coating layer of an embedded permeability improving substance



10

Figure 2: Pellets with a coating layer of an embedded permeability improving substance

FORMULACIONES MEJORADAS PARA INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS DE PERMEABILIDAD DEFICIENTE

La presente invención se relaciona con formulaciones para ingredientes farmacéuticos activos de permeabilidad deficiente, con formulaciones sólidas termoestables que contienen al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad incorporada en un portador soluble en agua y con formulaciones termoestables que muestran biodisponibilidad mejorada o pueden usarse para mejorar la biodisponibilidad.

La invención se relaciona con una forma de dosificación oral farmacéutica que contiene al menos un ingrediente farmacéutico activo de permeabilidad deficiente y al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad, que se incorpora en forma termoestable en una matriz soluble en agua de un portador soluble en agua, tal como un portador farmacéuticamente aceptable empleando una técnica de atomización junto con un paso de secado.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Muchos ingredientes farmacéuticos activos (APIs, del inglés *Active Pharmaceutical Ingredients*) muestran biodisponibilidad deficiente después de la administración oral. En la literatura se brindan numerosos ejemplos que muestran cómo la biodisponibilidad oral puede ser mejorada cuando los APIs tienen leve solubilidad acuosa pero buena permeabilidad. Estos compuestos son referidos como compuestos de Clase II BCS de acuerdo con el sistema de clasificación biofarmacéutica (sistema BCS (G. L. Amidon, H. Lennernas, V. P. Shah, y J. R. Crison. *A theoretical basis for a biopharmaceutics drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm. Res.* 12:413–420 (1995)). Por el contrario, la literatura que describe técnicas para

mejorar la biodisponibilidad oral de ingredientes farmacéuticos activos de permeabilidad deficiente a menudo referidos como compuestos de Clase III BCS o Clase IV BCS es relativamente rara. La literatura de patentes está llena de ejemplos de potenciadores de permeación que incrementan en forma efectiva la permeabilidad parenteral de las drogas, por ej. en sistemas de suministro transdérmico de drogas. Los ejemplos de compuestos administrados en forma oral son distintivamente menores.

De acuerdo con el sistema de clasificación biofarmacéutica, los APIs que pertenecen a la Clase III BCS poseen buena solubilidad acuosa pero permeabilidad deficiente con respecto a las membranas biológicas. Los ingredientes farmacéuticos activos de permeabilidad deficiente a menudo se absorben de manera deficiente a través de la mucosa oral, u otra, debido a las limitaciones de sus propiedades físicoquímicas. Algunas propiedades físicoquímicas que han sido asociadas con permeabilidad de membrana deficiente son particionamiento acuoso/octanol bajo (log P), la presencia de grupos funcionales firmemente cargados, alto peso molecular, un número sustancial de grupos funcionales de enlace a hidrógeno, y área de superficie polar alta. Para algunos compuestos, la permeación a través del epitelio intestinal se dificulta por su transporte activo a partir del enterocito hasta el lumen intestinal. Los transportadores secretores implicados pueden incluir P-glicoproteína (Pgp), (perteneciente al la superfamilia de casetes de enlace a ATP (ABC, del inglés *ATP Binding Cassette*)), la familia de proteínas asociadas a la resistencia a multidroga (MRP, del inglés *Multidrug Resistance–Associated Proteins*), y posiblemente otros. Para los sustratos y modificadores de estos transportadores secretores, la inhibición del transporte secretor puede incrementar la permeación en la dirección de absorción. (B.J. Aungst, J. of Pharm. Sci. 2000, 89(4), 429-44). Los

ingredientes farmacéuticos activos se pueden beneficiar en mayor parte de las formulaciones que potencian la absorción intestinal.

A fin de tratar el problema de la permeabilidad deficiente, la literatura sugiere muchas sustancias mejoradoras de permeabilidad, como polímeros mucoadhesivos, modificadores del pH, potenciadores de la permeación e inhibidores de eflujo.

El término bioadhesión se refiere a cualquier enlace formado entre dos superficies biológicas o un enlace entre una superficie biológica y una sintética. En el caso en que los enlaces se forman entre la mucosa (por ej. en el tracto gastrointestinal) y el polímero, el término mucoadhesión se usa como sinónimo de bioadhesión (D.E. Chickering, E. Mathiowitz, *Definitions, Mechanisms, and Theories of Bioadhesion*. In: E. Mathiowitz, D.E. Chickering, C.-M. Lehr (Eds.) *Bioadhesive drug delivery systems. Fundamentals, novel approaches, and development*. Marcel Dekker Inc., New York). Los polímeros mucoadhesivos se utilizan para prolongar el tiempo de residencia gastrointestinal, y por ende origina mejor absorción del ingrediente farmacéutico activo de permeabilidad deficiente.

Los potenciadores de permeación incrementan la permeabilidad de una barrera mucosa y facilitan la difusión de un ingrediente farmacéutico activo a través de la barrera mucosa al perturbar el desarrollo de la barrera mucosa ya sea abriendo uniones estrechas entre las células epiteliales adyacentes (vía paracelular) o fluidizando las membranas fosfolipídicas para permitir mejor difusión de la droga activa a través de la bicapa (vía transcelular) (B.J. Aungst, *J. of Pharm. Sci.* 2000, 89(4), 429-44; J. Hochman y colaboradores, "*Mechanisms of absorption enhancement and tight junction regulation*", *J. Control. Rel.* 29:253-267).

Los inhibidores de eflujo son sustancias que potencian la permeabilidad de los ingredientes farmacéuticos activos que son perjudicados por su transporte activo a partir del enterocito hasta el lumen intestinal mediante transportadores

secretores tales como P-glicoproteína (Pgp), la familia de proteína asociadas con la resistencia a multidrogas (MRP), y posiblemente otros. Los inhibidores de eflujo son substratos o modificadores de estos transportadores secretores, al inhibir o modificar el transporte secretor, se puede incrementar la permeación en la dirección de absorción. En el marco de la presente invención, los inhibidores de eflujo son considerados sustancias mejoradoras de permeabilidad.

La US 20050244502 describe una composición que potencia la biodisponibilidad de agentes terapéuticos que pueden ser adsorbidos en forma deficiente, cuya composición contiene un mucoadhesivo y un potenciador de absorción, y tiene toxicidad reducida de manera sorprendente a comparación con las composiciones potenciadoras de absorción previamente conocidas; un método para mejorar la biodisponibilidad de agentes terapéuticos a absorción deficiente mediante suministro oral o tópico a las membranas mucosas que emplean dicha composición, y un método para reducir los efectos citotóxicos de un potenciador de absorción (empleados para mejorar la biodisponibilidad de agentes terapéuticos absorbidos en forma deficiente) de esta manera logrando suministro más tolerable a membranas mucosas, empleando un mucoadhesivo especial en combinación con el potenciador de absorción. A fin de obtener una formulación sólida de acuerdo con esta invención, el polímero mucoadhesivo y los potenciadores de absorción son mezclados con los ingredientes remanentes. El Ejemplo 3 de esta invención muestra que la granulación/mezclado de alto corte fue, por ende, aplicado. La composición no es referida como termoestable.

La US 6.793.934 describe una composición farmacéutica de liberación inmediata que comprende una droga líquida, soluciones de drogas, solución potenciadora de absorción oral o potenciadores de absorción oral líquida en la forma de un polvo de flujo libre. La invención usa la tecnología de solución en polvo, es decir, un portador usado para formar un agente líquido en un polvo

comprimible de flujo libre, no adherente, seco, cuando la administración de un agente activo en una formulación líquida sería desventajosa. Un polvo de acuerdo con esta invención puede ser considerada como de flujo libre si cumple con las características de procesamiento de manera tal que en el proceso de formación de tabletas, los pesos resultantes de las tabletas son uniformes, o en el proceso de llenado de cápsulas, el peso de la cápsula resultante es uniforme. Los líquidos que contienen la droga se mezclan ya sea con fosfato cálcico dibásico granulado o bien con aluminometasilicato de magnesio o en combinación en una mezcladora de forma V para formar un polvo seco de flujo libre. El proceso de mezclado se puede llevar a cabo en una mezcladora planetaria, granulador de alto corte, granulador de lecho fluidizado, o por un mezclado simple usando un salpicador u otros métodos de mezclado conocidos para la persona versada en el arte. A continuación, la solución en polvo resultante se puede mezclar, además, con otros auxiliares de procesamiento farmacéuticos, tales como agente agregante, desintegrante, glidante y lubricante, luego se comprime en tabletas en una prensa giratoria usando herramientas apropiadas. La técnica de formulación de esta invención no lleva a una composición termoestable.

La US2007292512 describe una composición farmacéutica, particularmente formas de dosificación oral, que comprende un inhibidor de DAC (acrónimo de "deacetylase", deacetilasa) en combinación con un potenciador para promover absorción del inhibidor de DAC en la cubierta celular GIT (acrónimo de "gastrointestinal tract", tracto gastrointestinal). El potenciador es un ácido graso de cadena media o derivado del mismo que tiene una longitud de cadena de carbono de 6 a 20 átomos de carbono. En ciertas formas de realización, la forma de dosificación oral sólida es una forma de dosificación de liberación controlada tal como la forma de dosificación de liberación retrasada. La mezcla o los granulados que contienen potenciadores de permeación de acuerdo con esta invención fueron

producidos mediante un paso de mezclado simple, ya sea en una mezcladora Kenwood Chef o una mezcladora de alto corte (Gral 10). La técnica de formulación de esta invención no lleva a una composición termoestable.

La US 6.692.771 describe una composición de emulsión novedosa que mejora la velocidad y/o extensión de absorción de drogas. Las composiciones de emulsión en esta patente incluyen emulsiones que contienen droga adsorbidas en partículas sólidas que pueden ser formuladas, además, en formas de dosificación sólidas, métodos para preparar dichas composiciones de emulsión y usos de las mismas. Las composiciones de emulsión y sus formas de dosificación mejoran la carga de la droga y la biodisponibilidad de un amplio rango de drogas que incluyen drogas que son conocidas o se sospecha tienen biodisponibilidad deficiente por la utilización de varios mecanismos diferentes. Esta invención aplica nuevamente la tecnología de solución en polvo por simple adsorción de la composición de emulsión en un adsorbente en partículas sólidas seleccionado del grupo que consiste de caolín, bentonita, hectorita, silicato de aluminio de magnesio coloidal, dióxido de silicio, trisilicato de magnesio, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio y talco. Las composiciones resultantes, por ende, no son termoestables.

El WO 2008/046905 describe una composición sólida termoestable que comprende micelas de tamaño nano; dichas micelas contienen una sustancia química de solubilidad deficiente.

El arte previo describe composiciones en donde especialmente las sustancias mejoradoras de permeabilidad líquidas o semisólidas son mezcladas de manera simple con otros excipientes para obtener un polvo de flujo libre o las sustancias mejoradoras de permeabilidad líquidas o semisólidas son adsorbidas a un portador sólido. Esto requiere cantidades de excipientes normalmente altas y lleva a una cantidad relativamente baja de sustancias mejoradoras de

permeabilidad o una forma de dosificación sólida oral relativamente grande. Las formas de dosificación sólidas resultantes no son tampoco termoestables, eso significa que, por ejemplo, los inhibidores de flujo o potenciadores de permeación líquidos o semisólidos se filtran fuera del adsorbente cuando estas formas de dosificación sólidas se exponen a temperatura elevada donde los inhibidores de flujo o potenciadores de permeación líquidos o semisólidos están en estado líquido.

Es un objetivo de la presente invención brindar formulaciones adicionales y mejoradas para ingredientes farmacéuticos activos que son solubles en agua pero que tienen permeabilidad deficiente (compuestos BCS III) que se pueden preparar usando materiales disponibles comerciales y equipamiento y procesos estándares. Estas formulaciones son especialmente útiles para los ingredientes farmacéuticamente activos con permeabilidad incluso inferior que los compuestos normales del tipo BCSIII, que son definidos a continuación como compuestos que tienen mala permeabilidad. Otro objetivo es brindar formulaciones termoestables que también muestran biodisponibilidad mejorada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con composiciones que contienen al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad que se puede usar para mejorar la biodisponibilidad de un ingrediente farmacéutico activo de permeabilidad deficiente y con formas de dosificación orales farmacéuticas que contienen un ingrediente farmacéutico activo soluble en agua pero de permeabilidad deficiente y al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad. Preferentemente, la sustancia mejoradora de permeabilidad no es un polímero mucoadhesivo ni un modificador del pH. La sustancia mejoradora de permeabilidad se une en forma termoestable a una matriz soluble en agua de un

portador soluble en agua, tal como un portador farmacéuticamente aceptable empleando una técnica de atomización junto con un paso de secado.

Se conoce que es difícil incorporar materiales líquidos o semisólidos, tales como agentes tensoactivos o aceites, por ejemplo, polisorbatos (Tween 20, 40, 60, 80), glicéridos poliglicolizados (Labrasol), y aceite vegetal, etc., en una forma de dosificación sólida, especialmente en una forma de dosificación en tableta. A fin de producir una forma de dosificación sólida convencional, a partir de una droga líquida con solubilidad deficiente, la producción de "soluciones en polvo" fue sugerida por Spireas y colaboradores (Spireas y colaboradores, *Powdered solution technology: principles and mechanisms*, *Pharm. Res.* 1992, 9(10), 1351-1358). La "solución en polvo" fue producida mezclando las drogas líquidas o soluciones de drogas con un portador seleccionado. El producto contenido por esta tecnología es una mezcla o combinación física de una solución de droga/agente tensoactivo y el portador seleccionado. Los ejemplos de estas clases de formulaciones se revelan en WO 2005/041929, WO 2006/113631 y WO 2006/135480. No obstante, una dificultad típica del polvo resultante es su capacidad deficiente de tornarse fluible, especialmente su termoestabilidad deficiente y su capacidad deficiente de ser comprimido.

En el marco de la presente invención se encontró, de manera sorprendente, que una sustancia mejoradora de permeabilidad o una mezcla de sustancias mejoradoras de permeabilidad pueden ser incorporadas con facilidad en una matriz soluble en agua de un portador soluble en agua o una mezcla de portadores solubles en agua usando técnicas de atomización junto con técnicas de secado. De acuerdo con la presente invención, la sustancia mejoradora de permeabilidad se incorpora en forma termoestable en una matriz de un portador farmacéuticamente aceptable usando una técnica de atomización junto con una técnica de secado, como secado por aspersión, revestimiento por aspersión,

estratificación por aspersión, granulación por aspersión de una solución acuosa de un portador farmacéuticamente aceptable junto con una solución acuosa, o una solución micelar acuosa o una nanoemulsión acuosa, o una microemulsión acuosa o emulsión acuosa de la sustancia mejoradora de permeabilidad. La composición
5 mencionada con anterioridad no contiene un ingrediente farmacéutico activo, pero se puede usar para mejorar la permeabilidad de un ingrediente farmacéutico activo de permeabilidad deficiente.

La composición mencionada con antelación de acuerdo con la presente invención comprende al menos 10% de una sustancia mejoradora de permeabilidad o al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al
10 menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50% o al menos 60% y puede comprender hasta 75% o 80% de una sustancia mejoradora de permeabilidad.

La proporción entre la sustancia mejoradora de permeabilidad y el polímero soluble en agua puede ser de 10:1; 8:1; 6:1; 5:1; 4:1; 2:1; 1:1 ó 0,5:1 o 0,1:1, o
15 todas las proporciones entre las proporciones fijas indicadas, tales como entre 10:1 y 8:1, entre 8:1 y 6:1, entre 6:1 y 5:1, entre 5:1 y 4:1, entre 4:1 y 2:1, entre 2:1 y 1:1, entre 1:1 y 0,5:1 y entre 0,5:1 y 0,1:1, dependiendo de la sustancia mejoradora de permeabilidad específica y el polímero soluble en agua específico.

20 Como se usa en la presente, el término "matriz soluble en agua" significa un portador soluble en agua o una mezcla de portadores solubles en agua. El material que forma la matriz es definido como al menos un portador soluble en agua que se usa para preparar la matriz soluble en agua.

La suma de la sustancia mejoradora de permeabilidad y la matriz soluble en
25 agua en la composición de acuerdo con la presente invención es de al menos 80% o al menos 85% o al menos 90% o al menos 95% o al menos 99%.

En las formulaciones del arte previo, los compuestos que se pueden usar como sustancias mejoradoras de permeabilidad a menudo se usan como un agente tensoactivo, ya que la mayoría de las sustancias mejoradoras de permeabilidad también tienen propiedades tensoactivas. En estas formulaciones del arte previo, dichos compuestos se usan siempre en cantidades considerablemente inferiores que las cantidades usadas en la presente invención ya que no están destinadas a mejorar la permeabilidad del ingrediente farmacéutico activo sino a actuar como agente de humedecimiento, agente potenciador de solubilidad o plastificador.

10 Las sustancias mejoradoras de permeabilidad de acuerdo con la presente invención incluyen, mas no se limitan a, las siguientes: polietilenglicol, propilenglicol, glicerina, aceite vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite mineral, glicofurol, propilenglicol dicaprilato/dicaprato, gliceril caprilato/caprato, ácido oleico, etoxidiglicol, y copolímeros de bloqueo de poloxámero, polisorbatos, ésteres de sorbitán, copolímeros de bloqueo de poloxámero, aceite de ricino PEG-35, aceite de ricino hidrogenado PEG-40, caprilcaproil macrogol-8 glicéridos, lauril sulfato de sodio, dioctil sulfosuccinato, polietilen lauril éter, etoxidiglicol, propilenglicol monocaprilato, propilenglicol mono-di-caprilato, propilenglicol dicaprilato/dicparato, 15 gliceril monocaprilato, gliceril mono-di-caprilato, caprilcaproil macrogolglicéridos (tales como glicéridos caprílicos/cápricos PEG), ácidos grasos de glicerilo (C_8 - C_{18}) etoxilados, ácido oleico, ácido linoleico, gliceril monooleato, gliceril monolaurato, triglicéridos caprílicos/cápricos, nonilfenoles etoxilados, estearatos PEG-(8-50), ésteres PEG-6 de aceite de oliva, ésteres PEG-6 de trioleína, lecitina, succinato de 25 d-alfa tocoferil polietilenglicol 1.000. Además, se puede usar una combinación de potenciadores de absorción oral para mejorar la absorción en forma adicional.

Las sustancias mejoradoras de permeabilidad preferentes de acuerdo con la presente invención son: succinato de d-alfa tocoferil polietilenglicol 1.000 (Vit E TPGS), PEG-32 gliceril laurato (por ej. Gelucire® 44/14), triglicéridos de ácidos caprílicos/cápricos (por ej. Captex® 8000), gliceril monocaprilato (por ej. Capmul® MCM C8), gliceril mono-di-caprilato, aceite de ricino polietoxilado (por ej. Cremophor® EL), glicéridos poliglicolizados y polioxietilen ésteres de ácido 12-hidroxiesteárico, triglicéridos de cadena media, caprilcaproil macrogol-8 glicéridos, polioxietilen-20 sorbitanmonooleato, macrogol-15 hidroxiestearato, propilenglicol-monocaprilato (por ej. Capryol® 90 o Capryol® PGMC), propilenglicol-caprilcaprato (por ej. Labrafac® PG), propilenglicol-monolaurato (por ej. Lauroglycol® 90 o Lauroglycol® FCC).

Aún más preferentes dentro del marco de la presente invención son las sustancias mejoradoras de permeabilidad específicas Labrasol®, Solutol® HS 15, Capmul® MCM C8, Captex® 8000, Vitamin E TPGS, Gelucire® 44/14, Cremophor® EL, Tween® 80, Miglyol® 812, Capryol® 90, Capryol® PGMC, Labrafac® PG, Lauroglycol® 90 o Lauroglycol® FCC.

En el marco de la presente invención, el término "termoestable" significa que la composición permanece como un polvo estable de flujo libre cuando es calentada por sobre el punto de fusión de la sustancia mejoradora de permeabilidad principal. Si se produce como un polvo, la composición termoestable permanece como un polvo estable de flujo libre cuando se calienta a 5°C, 10 °C, 15 °C, 20 °C, 25°C, 30°C o 40°C por sobre el punto de fusión de la sustancia mejoradora de permeabilidad principal. Por ejemplo, el Vitamin E TPGS (succinato de d-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000) tiene un punto de fusión de 36°C (Referencia: Eastman, *Material Safety Data Sheet of Vit E TPGS NF Grade*). Una persona versada en el arte asumiría que, si el Vitamin E TPGS es el componente principal de una composición de acuerdo con la presente invención, esta

composición mostraría al menos parcialmente una fusión cuando se expone a una temperatura muy por sobre los 36°C, por ejemplo 80°C. No obstante, si el Vitamin E TPGS es usado como sustancia mejoradora de permeabilidad con la presente invención, esto significa que el Vitamin E TPGS es incorporado en un material de matriz soluble en agua con un punto de fusión superior a 36°C, el polvo resultante no mostrará un cambio mayor en la morfología y capacidad de flujo del polvo. Permanece como polvo de flujo libre estable aún si es expuesta una temperaturas de 20 a 40°C por sobre el punto de fusión de la sustancia mejoradora de permeabilidad.

10 La composición termoestable que comprende una sustancia mejoradora de permeabilidad incorporada en un portador soluble en agua de acuerdo con la presente invención se puede usar para mejorar la biodisponibilidad de un ingrediente farmacéutico activo de permeabilidad deficiente mezclando dicha composición termoestable con un polvo, un gránulo, una pella o microesferas que comprenden dicho ingrediente farmacéutico activo de permeabilidad deficiente o aplicando un revestimiento que comprende dicha composición termoestable sobre el núcleo de la tableta o un gránulo, una pella o microesferas que comprenden dicho ingrediente farmacéutico activo de permeabilidad deficiente. La composición termoestable en sí misma puede ser un polvo, pero también puede ser formulada en gránulo, pella, tableta o microesferas.

En consecuencia, la presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende al menos dos fases diferentes, en donde la primera fase a) comprende un ingrediente farmacéutico activo formulado en un polvo, un gránulo, una pella, una microesfera o una tableta, y la segunda fase b) comprende una composición termoestable sólida como se describe con anterioridad, y en donde dicho ingrediente farmacéutico activo es una sustancia soluble en agua que tiene mala permeabilidad.

En el marco de la presente invención, una "sustancia soluble en agua" significa que al menos un gramo de la sustancia es soluble en 10 a 30 gramos de agua, o en 1 a 10 gramos de agua o en menos de 1 gramo de agua (resp. soluble, libremente soluble y muy soluble de acuerdo con la definición de la *European Pharmacopeia* 6.3)

De acuerdo con la literatura (Rautio y colaboradores, *Nature Reviews Drug Discovery* 2008, 7, 255-70) los compuestos de permeabilidad baja o deficiente (BCS clase III) tienen permeabilidad cuando se evalúan en líneas celulares Caco-2 igual o inferior a 5×10^{-6} cm/seg. Por ende, en el marco de la presente invención, "permeabilidad deficiente" significa una permeabilidad, cuando se evalúa en líneas celulares Caco-2 de acuerdo con Xin He y colaboradores (*Int. J. of Pharmaceutics* 2003, 263, 35-44) igual o inferior a 5×10^{-6} cm/seg.

En el marco de la presente invención "permeabilidad mala" significa una permeabilidad, cuando se evalúa en líneas celulares Caco-2 de acuerdo con Xin He y colaboradores, igual o inferior a $0,5 \times 10^{-6}$ cm/seg, preferentemente igual o inferior a $0,2 \times 10^{-6}$ cm/seg o igual o inferior a 1×10^{-7} cm/seg y una biodisponibilidad oral absoluta en humano inferior a 20%, o incluso inferior a 15%, e incluso inferior a 10%, cuando se formula sin usar una sustancia mejoradora de permeabilidad.

El ingrediente farmacéutico activo de permeabilidad deficiente a ser procesado de acuerdo con esta invención puede ser líquido, semisólido, amorfo sólido o cristalino sólido.

El compuesto de permeabilidad deficiente a ser procesado de acuerdo con esta invención es preferentemente un agente farmacéuticamente activo y puede ser seleccionado del grupo que consiste de analgésicos, agentes anti-arritmicos, agentes anti-asma, agentes antibióticos, anti-helminticos, agentes antiinflamatorios, agentes anti-virales, anti-coagulantes, anti-depresivos, anti-diabéticos, anti-epilépticos, agentes de disfunción anti-eréctil, agentes anti-fúngicos, agentes anti-

gota, agentes anti-hipertensivos, agentes anti-malaria, agentes anti-migraña, agentes anti-muscarínicos, agentes anti-neoplásicos, agentes anti-obesidad, agentes anti-parkinsonianos, agentes anti-protozoarios, agentes anti-tiroideos, anti-tusivos, ansiolíticos, beta-bloqueadores, hipnóticos, inmunosupresores, 5 neurolépticos, antagonistas y agonistas del receptor canabinoide, agentes inotrópicos cardíacos, inhibidores de adhesión celular, corticoesteroides, moduladores de la actividad del receptor de citoquina, diuréticos, agentes gastro-intestinales, antagonistas del receptor de histamina H, queratolíticos, agentes reguladores de lípidos, relajantes musculares, nitratos y otros agentes anti- 10 anginales, agentes anti-asma no esteroideos, analgésicos opioides, sedantes, hormonas sexuales y estimulantes.

Una clase preferente de compuestos de solubilidad deficiente son ácido (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxi-4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]-4-oxobutil]ciclopentil]carbonil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1- 15 acético, ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico, ácido 4-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenoacético de solubilidad deficiente, y similares.

Un portador soluble en agua de acuerdo con la presente invención debería 20 ser farmacéuticamente aceptable. El portador farmacéuticamente aceptable debería ser preferentemente seleccionado del grupo que consiste de:

- alquilcelulosas tales como metilcelulosa;
- hidroxialquilcelulosas tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxibutilcelulosa;
- 25 - hidroxialquil alquilcelulosas tales como hidroxietil metilcelulosa e hidroxipropil-metilcelulosa;
- carboxialquilcelulosas tales como carboximetilcelulosa;

- sales de metal alcalino de carboxialquilcelulosas tales como carboximetilcelulosa de sodio;
- carboxialquilalquilcelulosas tales como carboximetiletilcelulosa;
- ésteres de carboxialquilcelulosa;
- 5 - almidones;
- pectinas tales como carboximetilamilopectina de sodio;
- derivados de quitina tales como chitosán;
- polisacáridos tales como ácido algínico, metal alcalino y sales de amonio de los mismos,
- 10 - carragenanos, galactomananos, tragacanto, agar-agar, goma arábica, goma guar y goma xantano;
- ácidos poliacrílicos y sales de los de los mismos;
- ácidos polimetacrílicos y sales de los mismos, copolímeros de metacrilato;
- 15 - polivinilalcohol;
- polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona con vinil acetato;
- óxidos de polialquileo tales como óxido de polietileno y óxido de polipropileno; y
- 20 - copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno.

Los polímeros no enumerados que son farmacéuticamente aceptables y tienen propiedades físico-químicas adecuadas como se definieron con anterioridad en la presente son igualmente apropiados como un portador en la presente invención para las composiciones farmacéuticas.

- 25 Los polímeros solubles en agua preferentes son hidroxipropilmetilcelulosas (HPMC). Dicha HPMC contiene suficientes grupos hidroxipropilo y metoxi para hacerla soluble en agua. Las HPMC que tienen un grado metoxi de sustitución de

alrededor de 0,8 a alrededor de 2,5 y una sustitución molar hidroxipropilo de alrededor de 0,05 a alrededor de 3,0 son por lo general solubles en agua. El grado metoxi de sustitución se refiere al número promedio de grupos metil éter presentes por unidad de anhidroglucosa de la molécula de celulosa. La sustitución molar
5 hidroxipropilo se refiere al número promedio de moles de óxido de propileno que han reaccionado con cada unidad de anhidroglucosa de la molécula de celulosa. La hidroxipropil metilcelulosa es el nombre adoptado en los Estados Unidos para la hipromelosa.

La composición de acuerdo con la presente invención puede incluir uno o
10 más materiales auxiliares. En el caso de una composición farmacéutica, estos materiales auxiliares deberían ser aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de saborización, colorantes, aglutinantes, agentes de relleno, agentes aglutinantes de relleno, lubricantes, auxiliares de desintegración y/u otros aditivos farmacéuticamente aceptables. En el marco de la presente invención, los
15 materiales auxiliares no incluyen una cantidad significativa de los solventes orgánicos volátiles. Los solventes orgánicos volátiles se definen como solventes orgánicos que tienen una presión de vapor superior a 0,50 mm Hg a 25°C. Una cantidad significativa es una cantidad superior a 1% p/p. Preferentemente, los materiales auxiliares contienen menos de 0,5% de solventes orgánicos volátiles,
20 más preferentemente menos de 0,3%, más preferentemente menos de 0,1% y más preferentemente menos de 0,01% p/p.

PREPARACIÓN

La preparación de una composición de matriz de acuerdo con la presente
25 invención implica la preparación de una solución acuosa, solución micelar acuosa, una emulsión acuosa, microemulsión acuosa o nanoemulsión acuosa de una sustancia potenciadora de permeación seguido de un paso de secado para

incorporar las micelas, emulsión, microemulsión o nanoemulsión en una matriz soluble en agua de un portador, tal como un portador farmacéuticamente aceptable.

En un primer aspecto, la invención se relaciona con un proceso para
5 preparar una composición farmacéutica termoestable sólida, como se describió con antelación, que comprende los siguientes pasos:

- a) disolución o dispersión de la(s) sustancia(s) mejoradora(s) de permeabilidad en agua;
- 10 b) disolución del material formador de matriz soluble en agua en la mezcla obtenida en a) o agregado en agua de una solución de material formador de matriz soluble en agua a la mezcla obtenida en a);
- c) opcionalmente, agregado de uno o más materiales auxiliares adicionales a la solución obtenida en a) o b); y
- 15 d) secado de la mezcla obtenida en b) o c).

En otro aspecto, la invención se relaciona con un proceso para preparar a composición farmacéutica termoestable sólida como se describió con anterioridad, que comprende los siguientes pasos:

- a) disolución o dispersión en agua del material formador
20 de matriz soluble en agua;
- b) disolución o dispersión de la(s) sustancia(s) mejoradora(s) de permeabilidad en la solución obtenida en a) o agregado en agua de una solución o dispersión de la(s) sustancia(s) mejoradora(s) de permeabilidad a la solución obtenida en a);
- 25 c) opcionalmente, agregado de uno o más materiales auxiliares adicionales a la solución obtenida en a o b); y
- d) secado de la mezcla obtenida en b o c).

La composición termoestable obtenida mediante los métodos indicados con anterioridad puede ser procesada de manera adicional a una dosificación final en la forma de una mezcla con el ingrediente farmacéutico activo que puede ser formulado de manera separada en un polvo, gránulos, pellas o microesferas.

5 En otro aspecto, la invención se relaciona con un proceso para preparar una composición farmacéutica sólida que comprende un ingrediente farmacéutico activo soluble en agua que tiene mala permeabilidad, como se describió con anterioridad, que comprende los siguientes pasos:

10 a) disolución o dispersión en agua del material formador de matriz soluble en agua;

 b) disolución o dispersión de la(s) sustancia(s) mejoradora(s) de permeabilidad en la solución obtenida en a) o agregado en agua de una solución o dispersión de la sustancia mejoradora de permeabilidad(s) a la solución obtenida en a);

15 c) opcionalmente, agregado de uno o más materiales auxiliares adicionales a la solución obtenida en a o b); y

 d) aspersión de la mezcla obtenida bajo b) o c) en la forma de una capa de revestimiento termoestable sobre la partículas de la droga del API de permeabilidad deficiente, o sobre tabletas, pellas, gránulos o cápsulas que contienen el API de permeabilidad deficiente.

25 En otro aspecto, la invención se relaciona con un proceso para preparar una composición farmacéutica sólida que comprende un ingrediente farmacéutico activo soluble en agua que tiene mala permeabilidad, como se describió con anterioridad, que comprende los siguientes pasos:

 a) disolución o dispersión en agua de la sustancia mejoradora de permeabilidad(s);

b) disolución del material formador de matriz soluble en agua en la mezcla obtenida en a) o agregado en agua de una solución de material formador de matriz soluble en agua a la mezcla obtenida en a);

5 c) opcionalmente, agregado de uno o más materiales auxiliares adicionales a la solución obtenida en a) o b); y

d) aspersión de la mezcla obtenida bajo b) o c) en la forma de una capa de revestimiento termoestable sobre las partículas de la droga del API de permeabilidad deficiente, o sobre tabletas, pellas, gránulos o cápsulas que contienen el API de permeabilidad deficiente

10

Los procesos comparables a los procesos descritos con anterioridad también se pueden usar para preparar un producto que comprende el API, el potenciador de permeación y el portador soluble en agua en un único paso de secado. Por ende, en otro aspecto, la invención también se relaciona con un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende un ingrediente farmacéutico activo soluble en agua que tiene mala permeabilidad; dicho proceso comprende los pasos de preparar una composición farmacéutica termoestable como se describió con anterioridad, en donde dicho ingrediente farmacéutico activo se disuelve y mezcla en forma separada con

15

20

i) la solución del portador soluble en agua, en agua, o con

ii) la solución o dispersión de dicha al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad, en agua, u opcionalmente con

iii) dichos uno o más materiales auxiliares adicionales,

25 antes de secar la mezcla total, o en donde dicho ingrediente farmacéutico activo se disuelve en la solución i) o ii) definida con antelación, o la solución de dicho uno o más materiales auxiliares adicionales,

y donde se seca la mezcla acuosa obtenida.

La formulación final formada al aplicar uno de los procesos descritos con anterioridad es físicamente estable y permanece estable cuando se calienta por sobre la temperatura de fusión de la principal sustancia mejoradora de permeación e incluso cuando la proporción del material formador de matriz y la sustancia mejoradora de permeabilidad es muy baja, tanto como menos del 50%, incluso menos del 30%, incluso menos del 20% o hasta menos del 10%.

Los siguientes ejemplos están destinados solamente para ilustrar la invención en forma adicional, en más detalle y, por ende, estos ejemplos provistos en la presente no intentan restringir el alcance de la invención de ninguna manera.

EJEMPLO 1:

Preparación de un sistema de formulación de inhibición de P-gp (la sustancia mejoradora de permeabilidad es Labrasol® (glicéridos poliglicolizados))

15

Formulación por cápsula:

API: Ingrediente farmacéutico activo de permeabilidad deficiente:

ácido (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxi-4-[[3-(dimetilamino)propil]metil amino]-4-oxobutil]ciclopentil]carbonil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-

20 2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético 150,0 mg

Otros ingredientes:

Fosfato de sodio monobásico: 17,0 mg

Fosfato de hidrógeno disódico: 61,5 mg

25 Carbopol® 971P (Polímero de ácido 2-propenoico): 12,5 mg

Hidróxido de sodio: 6,0 mg

Labrasol® (glicéridos poliglicolizados): 50,0 mg

HPMC E6:

50,0 mg

Agua

Se disuelven el fosfato de sodio monobásico y el fosfato de hidrógeno disódico en agua para obtener un pH de 7,5. Se agrega Carbopol® 971P a la solución tamponada y se disuelve. Se disuelve ácido (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxi-4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]-4-oxo-butil]ciclopentil]carbonil]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético en la solución tamponada/Carbopol® 971P al tiempo que se agrega solución de hidróxido de sodio a 2M, manteniendo el pH por sobre 6,0. Esta solución final se seca por congelamiento (T = - 80°C, p = 0,002 mbar) durante 60 horas. El polvo es comprimido en una pastilla, usando una matriz con un diámetro de 5,5 mm a una presión de 0,8 ton (8000 psi) durante 1 segundo. La pastilla se extrae y se muele en pequeños gránulos. Una cápsula tamaño 2 se rellena con los gránulos y se cierra.

Una solución de 10 % m/m de HPMC E6 se prepara calentando agua a una temperatura de 65°C. Se agrega HPMC E6 al agua calentada y se agita hasta alcanzar una suspensión homogénea. La suspensión se deja enfriar, lo que genera una solución clara de HPMC E6 (10% m/m) en agua.

Se dispersa Labrasol® en la solución acuosa de HPMC E6 y se seca por aspersión (temperatura de entrada = 145°C, temperatura de salida = 88°C) para obtener un polvo donde el Labrasol® se incorpora en forma termoestable en una matriz de HPMC E6. Una cápsula tamaño 00 se rellena con una cápsula tamaño 2 que contiene el granulado que contiene ácido (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxi-4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]-4-oxobutil]ciclopentil]carbonil]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético y Carbopol® 971P; además, el polvo que contiene el Labrasol® incorporado en forma termoestable se agrega a esta cápsula externa.

EJEMPLO 2:

Preparación de un sistema de formulación de inhibición de P-gp (la sustancia mejoradora de permeabilidad es Tween® 80 (monooleato de sorbitán Polioxietilen (20))

Formulación por lote:

Ingredientes:

	Tween® 80:	45 g
10	HPMC E6:	45 g
	Agua:	405 ml

Se disuelve Tween® 80 en agua al tiempo que se calienta a una temperatura de 65°C.

15 Se agrega HPMC E6 a la solución calentada y se agita hasta que se alcanza una dispersión homogénea.

La dispersión se deja enfriar y se seca por aspersión (temperatura de entrada = 145°C, temperatura de salida = 90°C) para obtener un polvo donde el Tween® 80 se incorpora en forma termoestable en una matriz de HPMC E6.

20 El polvo obtenido se puede mezclar con excipientes regulares y al menos un ingrediente farmacéutico activo de permeabilidad deficiente para obtener una forma de dosificación oral final con capacidades de inhibición de P-gp.

EJEMPLO 3:

25 Preparación de un sistema de formulación de inhibición de P-gp (la sustancia mejoradora de permeabilidad es TPGS (succinato de d-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000))

Formulación por tableta:

API: Ingrediente farmacéutico activo de permeabilidad deficiente:			
ácido (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxi-4-[[3-(dimetilamino)propil]			
5	metilamino]-4-oxobutil]ciclopentil]carbonil]amino]-2,3,4,5-		
	tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético		300,0
	mg		
Ingredientes adicionales:			
0	TPGS:		12,5
	mg		
	HPMC E6:		12,5
	mg		
	Celulosa microcristalina:		102,6
15	mg		
	Primojel® (glicolato de almidón sódico):		102,6
	mg		
	Aerosil® 200V (dióxido de silicio coloidal anhidro amorfo):		2,6
	mg		
20	PRUV® (estearil fumarato sódico):		5,1
	mg		
	Agua		

Se dispersa TPGS en agua al tiempo que se calienta a una temperatura de
25 aproximadamente 65°C. Se agrega HPMC E6 a la solución calentada y se agita
hasta alcanzar una suspensión homogénea. La suspensión se deja enfriar para
obtener una dispersión homogénea.

El ácido (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxi-4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]-4-oxobutil]ciclopentil]carbonil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético se mezcla junto con celulosa microcristalina, Primojel®, Aerosil® y PRUV®.

Una tableta se prensa usando una mezcla de polvo, que contiene ácido
5 (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxi-4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]-4-oxobutil]ciclopentil]-carbonil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético.

La dispersión obtenida de TPGS y HPMC E6 se calienta a aproximadamente 60°C y se asperja en forma de una capa de revestimiento sobre
10 los núcleos de las tabletas que contienen ácido (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxi-4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]-4-oxobutil]ciclopentil]carbonil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético. Esto genera un revestimiento donde el TPGS se incorpora de manera termoestable en una matriz de HPMC E6.

15 EJEMPLO 4:

Preparación de un sistema de formulación de inhibición de P-gp (la sustancia mejoradora de permeabilidad es Solutol® HS 15 (polioxietilen ésteres de 12-ácido hidroxiesteárico))

20 Formulación por lote:

Ingredientes:

Solutol® HS 15:	45 g
HPMC E6:	45 g
Agua:	810 ml

Se prepara una solución de 10 % m/m de Solutol® HS 15 disolviendo el Solutol® HS 15 en agua. Se prepara una solución de 10 % m/m de HPMC E6 calentado agua a una temperatura de 65°C.

Se agrega HPMC E6 al agua calentada y se agita hasta alcanzar una suspensión homogénea. La suspensión se deja enfriar, lo que genera una solución clara de HPMC E6 (10% m/m) en agua.

Ambas soluciones se mezclan en forma conjunta y se secan por aspersion (temperatura de entrada = 145°C, temperatura de salida = 90°C) para obtener un polvo donde el Solutol® HS 15 se incorpora en forma termoestable en una matriz de HPMC E6.

El polvo obtenido se puede mezclar con excipientes regulares y al menos un ingrediente farmacéutico activo de permeabilidad deficiente para obtener una forma de dosificación oral final con capacidades de inhibición de P-gp.

EJEMPLO 5:

Preparación de un sistema de formulación de inhibición de P-gp (la sustancia mejoradora de permeabilidad es Gelucire® 44/14 (PEG-32 gliceril laurato))

Formulación por lote:

Ingredientes:

Gelucire® 44/14:	45 g
HPMC E6:	45 g
Agua:	405 ml

25

Se prepara una solución de 10 % m/m de HPMC E6 al calentar agua a una temperatura de 65°C. se agrega HPMC E6 al agua calentada y se agita hasta

alcanzar una suspensión homogénea. La suspensión se deja enfriar, lo que genera una solución clara de HPMC E6 (10% m/m) en agua.

La solución obtenida de HPMC E6 se calienta hasta aproximadamente 65°C y se dispersa Gelucire® 44/14 en esta solución acuosa. La dispersión se
5 deja enfriar y se seca por aspersión (temperatura de entrada = 145°C, temperatura de salida = 90°C) para obtener un polvo donde Gelucire® 44/14 se incorpora en forma termoestable en una matriz de HPMC E6.

El polvo obtenido se puede mezclar con excipientes regulares y al menos un ingrediente farmacéutico activo de permeabilidad deficiente para obtener una
10 forma de dosificación oral final con capacidades de inhibición de P-gp.

EJEMPLO 6:

Preparación de un sistema de formulación de inhibición de P-gp (la sustancia mejoradora de permeabilidad es TPGS (succinato de d-alfa-tocoferil
15 polietilenglicol 1000))

Formulación por tableta:

API: Ingrediente farmacéutico activo de permeabilidad deficiente:
ácido (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxi-4-[[3-(dimetilamino)propil]
20 metilamino]-4-oxobutil]ciclopentil]carbonil]amino]-2,3,4,5-
tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético 300,0
mg

Ingredientes adicionales:

25 TGPS: 12,5
mg

	HPMC E6:	12,5
	mg	
	Celulosa microcristalina:	102,6
	mg	
5	Primojel® (glicolato de almidón sódico):	102,6
	mg	
	Aerosil® 200V (dióxido de silicio coloidal anhidro amorfo):	2,6
	mg	
	PRUV® (estearil fumarato de sodio):	5,1
10	mg	
	Agua	

Se prepara una solución de 10 % m/m de HPMC E6 al calentar agua a una temperatura de 65°C. Se agrega HPMC E6 al agua calentada y se agita hasta
15 alcanzar una suspensión homogénea. La suspensión se deja enfriar, lo que genera una solución clara de HPMC E6 (10% m/m) en agua.

La solución obtenida de HPMC E6 se calienta a aproximadamente 65°C y se dispersa el TPGS en esta solución acuosa. La dispersión se deja enfriar.

El ácido (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxi-4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]-4-oxobutil]ciclopentil]carbonil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético se mezcla junto con celulosa microcristalina, Primojel®, Aerosil® y PRUV®.
20 Se prensa una tableta usando la mezcla de polvo, que contiene ácido (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxi-4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]-4-oxobutil]ciclopentil]carbonil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético.
25

La dispersión obtenida de TPGS y HPMC E6 se calienta hasta aproximadamente 60°C y se asperjar para forma una capa de revestimiento sobre

el núcleo de las tabletas que contienen ácido (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxi-4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]-4-oxobutil]ciclopentil]-carbonil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético. Esto genera un revestimiento donde el TPGS se incorpora en forma termoestable en una matriz de HPMC E6.

5

EJEMPLO 7:

Preparación de un sistema de formulación de inhibición de P-gp (la sustancia mejoradora de permeabilidad es Labrasol® (glicéridos poliglicolizados))

10 **Formulación por tableta:**

API: Ingrediente farmacéutico activo de permeabilidad deficiente:

ácido (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxi-4-[[3-(dimetilamino)propil]

metilamino]-4-oxobutil]ciclopentil]carbonil]amino]-2,3,4,5-

tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético

300,0

15 mg

Ingredientes adicionales:

Labrasol®:

12,5

mg

20 **HPMC E6:**

12,5

mg

Celulosa microcristalina:

102,6

mg

Primojel® (glicolato de almidón sódico):

102,6

25 mg

Aerosil® 200V (dióxido de silicio coloidal anhidro amorfo):

2,6

mg

PRUV® (estearil fumarato de sodio): 5,1
mg
Agua

5 Se prepara una dispersión de 10 % m/m de Labrasol® al dispersar el Labrasol® en agua. Se prepara una solución de 10 % m/m de HPMC E6 al calentar agua a una temperatura de 65°C. Se agrega HPMC E6 al agua calentada y se agita hasta alcanzar una suspensión homogénea. La suspensión se deja enfriar, lo que genera una solución clara de HPMC E6 (10% m/m) en agua. Ambas
10 soluciones se mezclan en forma conjunta.

El ácido (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxi-4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]-4-oxobutil]ciclopentil]carbonil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético se mezcla en forma conjunta con celulosa microcristalina, Primojel®, Aerosil® y PRUV®. Se prensa una tableta usando la mezcla de polvo, que
15 contiene ácido (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxi-4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]-4-oxobutil]ciclopentil]carbonil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético.

La dispersión obtenida de Labrasol® y HPMC E6 se asperja para formar una capa de revestimiento sobre el núcleo de las tabletas que contienen ácido (3S)-3-
20 [[1-[2-(2S)-carboxi-4-[[3-(dimetil-amino)propil]metilamino]-4-oxobutil]ciclopentil]carbonil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético. Esto genera un revestimiento donde el Labrasol® se incorpora en forma termoestable en una matriz de HPMC E6.

25 EJEMPLO 8:

Preparación de una formulación donde el ingrediente farmacéutico activo se seca por aspersión junto con la sustancia mejoradora de permeabilidad

API: Ingrediente farmacéutico activo de permeabilidad deficiente: ácido
(3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxi-4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]-4-
oxobutil]ciclopentil]carbonil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-
5 acético.

Paso 1)

Preparación de una mezcla que contiene varias sustancias mejoradoras de permeabilidad

10 Aproximadamente 50 g de caprilato de sodio se pesó en un recipiente para plasma de vidrio (250 ml) y se disolvió en aprox. 150 g de ácido caprílico (Parte A). Aproximadamente 90 g de Capmul MCM C8 se pesó en un recipiente para plasma de vidrio (500 ml) y se agregó aprox. 180 g de Captex 8000 y se homogenizó (Parte B).

15 Se agregó aproximadamente 200 g de la Solución A a la Solución B y se homogenizó. La mezcla resultante contuvo, por ende, varias sustancias mejoradoras de permeabilidad en forma de un sistema de microemulsión.

Paso 2) Preparación de una formulación de polvo termoestable que
20 contiene un ingrediente farmacéutico activo y varias sustancias mejoradoras de permeabilidad

Se formó una solución de 2,2 % m/m de HPMC E50LV al disolver 100 g de HPMC E50LV en 1487 g de agua purificada a 70°C. Se agregó fosfato hidrógeno de sodio.2H₂O (7,6832 g), fosfato dihidrógeno de sodio.H₂O (1,0513 g) e hidróxido
25 de sodio (0,5980 g) a esta solución. Se disolvió 100 g de API en esta solución y se agregó una cantidad adicional de agua purificada (1327 g) a 68°C y se enfrió a

temperatura ambiente bajo agitación continua. La solución de aspersión se preparó agregando 100 g de la mezcla que contiene varias sustancias mejoradoras de permeabilidad (preparadas en el paso 1) a esta solución de HPMC E50LV y se homogenizó.

5 Se asperjó esta solución usando una mini secadora por aspersión Büchi B-191:

	T_{entrada} :	140°C
	T_{salida} :	80°C
	Aspirador:	90 %
10	Flujo:	600 L/h
	Boquilla:	0,7 mm
	Velocidad de aplicación:	25 %
	ΔP_{filtro} :	$\pm - 20 \text{ mbar}$

15 El polvo termoestable resultante contiene un ingrediente farmacéutico activo y varias sustancias mejoradoras de permeabilidad.

Paso 3)

Compresión en tabletas

20 El polvo producido en el paso 2 se procesó adicionalmente en tabletas. En consecuencia, se formó una mezcla que pesaba aproximadamente 465 mg del polvo producido en el paso 2 junto con 143 mg de celulosa microcristalina PH200, 143 mg de Primojel y se mezcló. Las tabletas fueron comprimidas usando una prensa hidráulica:

25	P:	200 bar
	t:	~ 2 s

REIVINDICACIONES

1. Una composición sólida termoestable caracterizada porque comprende al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad incorporada en una matriz soluble en agua, en donde la suma de la cantidad de dicha sustancia mejoradora de permeabilidad o mezcla de sustancias mejoradoras de permeabilidad y dicha matriz soluble en agua es de al menos 80% p/p de la sustancia seca total, con la condición de que dicha composición sólida termoestable no contenga un ingrediente farmacéutico activo.
2. La composición sólida termoestable de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la sustancia mejoradora de permeabilidad se selecciona del grupo que consiste de succinato de d-alfa tocoferil polietilenglicol 1.000 (Vit E TPGS), PEG-32 gliceril laurato (por ej. Gelucire® 44/14), triglicéridos de ácidos caprílicos/cápricos (por ej. Captex® 8000), gliceril monocaprilato (por ej. Capmul® MCM C8), gliceril mono-di-caprilato, aceite de ricino polietoxilado (por ej. Cremophor® EL), glicéridos poliglicolizados y polioxietilen ésteres de ácido 12-hidroxiesteárico, triglicéridos de cadena media, caprilcaproil macrogol-8 glicéridos, polioxietilen-20 sorbitanmonooleato, macrogol-15 hidroxiestearato, propilenglicol-monocaprilato (por ej. Capryol® 90 o Capryol® PGMC), propilenglicol-caprilcaprato (por ej. Labrafac® PG), propilenglicol-monolaurato (por ej. Lauroglycol® 90 o Lauroglycol® FCC).
3. La composición sólida termoestable de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque la sustancia mejoradora de permeabilidad es Labrasol® o Solutol® HS 15 o Capmul® MCM C8 o Captex®

8000 o Vitamin E TPGS o Gelucire® 44/14 o Cremophor® EL o Tween® 80 o Miglyol® 812 o Capryol® 90 o Capryol® PGMC o Labrafac® PG o Lauroglycol® 90 o Lauroglycol® FCC.

5 4. Una composición farmacéutica que comprende al menos dos
fases diferentes, caracterizada porque la primera fase a) comprende un
ingrediente farmacéutico activo formulado en un polvo, gránulos, pellas,
microesferas o una tableta; y la segunda fase b) comprende una composición
sólida termoestable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, y en
10 donde dicho ingrediente farmacéutico activo es una sustancia soluble en agua
de permeabilidad deficiente (compuesto BCS III).

 5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación
4, caracterizada porque las dos fases se mezclan en una cápsula.

15

 6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación
4, caracterizada porque la segunda fase se aplica como revestimiento sobre la
primera fase.

20 7. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de
las reivindicaciones 4-6, caracterizada porque el ingrediente farmacéutico
activo tiene mala permeabilidad.

 8. Un proceso para preparar una composición sólida
25 termoestable que comprende una sustancia mejoradora de permeabilidad
incorporada en una matriz soluble en agua, caracterizado porque comprende
los siguientes pasos:

a) disolución o dispersión de la sustancia mejoradora de permeabilidad(s) en agua

5 b) disolución del material formador de matriz soluble en agua en la mezcla obtenida en a) o agregado en agua de una solución de material formador de matriz soluble en agua a la mezcla obtenida en a)

c) opcionalmente agregado de uno o más materiales auxiliares adicionales a la solución obtenida en a) o b)

10 d) secado de la mezcla obtenida en b o c)

en donde la suma de la cantidad de dicha sustancia mejoradora de permeabilidad o mezcla de sustancias mejoradoras de permeabilidad y dicha matriz soluble en agua es al menos 80% p/p de la sustancia seca total de la composición.

15 9. Un proceso para preparar una composición sólida termoestable que comprende al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad incorporada en una matriz soluble en agua, caracterizado porque comprende los siguientes pasos:

20 a) disolución o dispersión en agua del material formador de matriz soluble en agua

b) disolución o dispersión de la(s) sustancia(s) mejoradora(s) de permeabilidad en la solución obtenida en a) o agregado de una solución o dispersión de la(s) sustancia(s) mejoradora(s) de permeabilidad, en agua a la solución obtenida en a)

25 c) opcionalmente, agregado de uno o más materiales auxiliares adicionales a la solución obtenida en a) o b)

d) secado de la mezcla obtenida en b) o c).

en donde la suma de la cantidad de dicha sustancia mejoradora de permeabilidad o mezcla de sustancias mejoradoras de permeabilidad y dicha matriz soluble en agua es al menos 80% p/p de la sustancia seca total de la composición.

5

10. Un proceso para preparar una composición farmacéutica caracterizado porque comprende un ingrediente farmacéutico activo soluble en agua que tiene mala permeabilidad; dicho proceso comprende los pasos como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9 y en donde dicho ingrediente farmacéutico activo se disuelve y se mezcla en forma separada con

10

i) la solución del material formador de matriz soluble en agua, en agua o con

ii) la solución o dispersión de dicha al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad, en agua u opcionalmente con

15

iii) dichos uno o más materiales auxiliares adicionales

antes de mezclar la mezcla total, o en donde dicho ingrediente farmacéutico activo se disuelve en la solución i) o ii) como se define con anterioridad o en la solución de dichos uno o más materiales auxiliares adicionales; y en donde la mezcla acuosa obtenida se seca; y en donde la suma del material formador de matriz soluble en agua y la(s) sustancia(s) mejoradora(s) de permeabilidad es de al menos 80% p/p de la sustancia seca con exclusión del ingrediente farmacéutico activo.

20

11. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-10, caracterizado porque el paso de secado se selecciona de secado por aspersión, revestimiento por aspersión, estratificación por aspersión,

25

granulación por aspersión, secado por congelamiento y liofilizado por asperjado.

5 12. Un proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque comprende mezclar un ingrediente farmacéutico activo formulado en polvo, gránulos, pellas o microesferas con una composición sólida termoestable de acuerdo con las reivindicaciones 1-3.

10 13. Un proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque comprende aspersión de una solución acuosa de una composición sólida termoestable de acuerdo con la reivindicaciones 1-3 sobre un ingrediente farmacéutico activo formulado como gránulos, pellas, microesferas o como una tableta.

15 14. Un método para mejorar la biodisponibilidad de un ingrediente farmacéutico activo caracterizado porque comprende:

a) mezclar una composición sólida termoestable de acuerdo con la reivindicaciones 1-3 con un ingrediente farmacéutico activo formulado como polvo, gránulos, pellas o microesferas; o

20

b) asperjar una composición sólida termoestable de acuerdo con la reivindicaciones 1-3 sobre un ingrediente farmacéutico activo formulado como gránulos, pellas, microesferas o como una tableta.

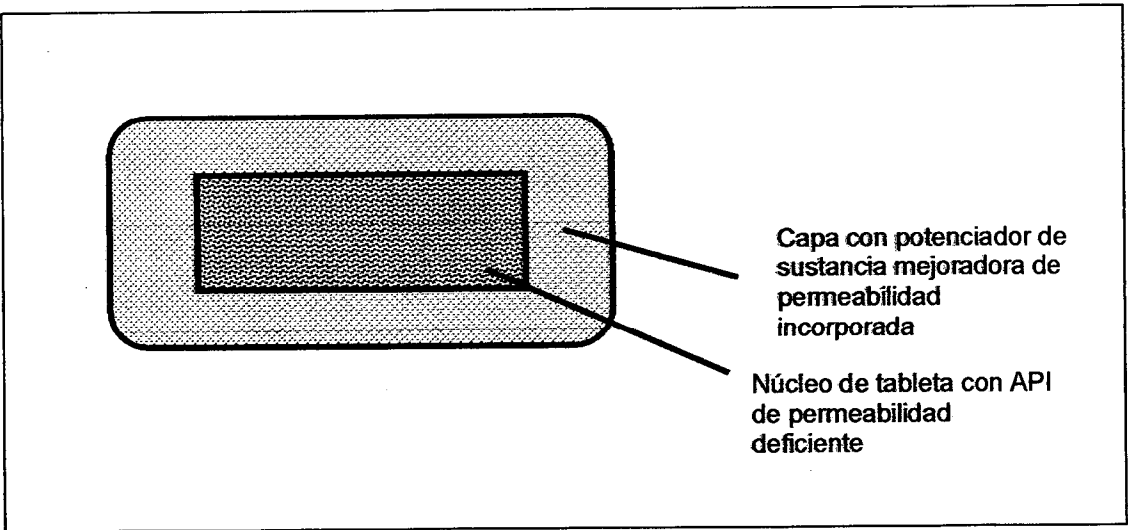
25 15. Un producto que comprende un ingrediente farmacéutico activo soluble en agua que tiene mala permeabilidad, preparado de acuerdo con el método descrito en cualquiera de las reivindicaciones 7-12,

caracterizado porque dicho ingrediente farmacéutico activo soluble en agua se selecciona del grupo que consiste de ácido (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxi-4-[[3-(dimetilamino)propil]-metilamino]-4-oxobutil]ciclopentil]carbonil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético, ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-benzoico y ácido 4-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]-bencenoacético.

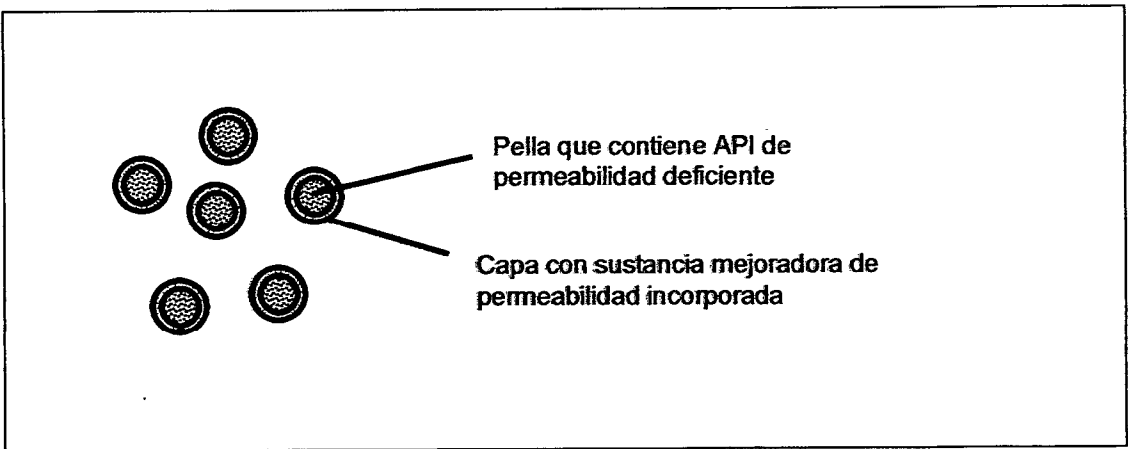
Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-7, caracterizado porque dicho ingrediente farmacéutico activo se selecciona del grupo que consiste de ácido (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxi-4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]-4-oxobutil]ciclopentil]carbonil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético, ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico y ácido 4-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenoacético.

RESUMEN

La presente invención se relaciona con una forma de dosificación oral farmacéutica que contiene un ingrediente farmacéutico activo de permeabilidad deficiente y al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad, en donde la
5 sustancia mejoradora de permeabilidad se incorpora en forma termoestable a una matriz soluble en agua de un portador soluble en agua y con formulaciones termoestables que se pueden usar para mejorar la biodisponibilidad.



5 **Figura 1:** Tableta con una capa de revestimiento de una sustancia mejoradora de permeabilidad incorporada



10 **Figura 2:** Pellas con una capa de revestimiento de una sustancia mejoradora de permeabilidad incorporada

**TRADUCCIÓN DE LAS REIVINDICACIONES
MODIFICADAS**

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una composición sólida termoestable que comprende al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad seleccionada del grupo que consiste en polietilenglicol, propilenglicol, glicerina, aceite vegetal, aceite de la semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de maní, aceite de sésamo, aceite mineral, glicofurol, dicaprilato o dicaprato de propilenglicol, caprilato o caprato de glicerilo, ácido oleico, etoxidiglicol y poloxámero con copolímeros de bloque, polisorbatos, ésteres de sorbitan, poloxámero con copolímeros de bloque, aceite de ricino PEG-35, aceite de ricino hidrogenado PEG-40, caprilcaproil macrogol-8 glicéridos, lauril sulfato de sodio, dioctil sulfosuccinato, polietilen lauril éter, etoxidiglicol, propilen glicol monocaprilato, propilen glicol mono-di-caprilato, propilen glicol dicaprilato o dicparato, gliceril monocaprilato, gliceril mono-di-caprilato, caprilcaproil macrogolglicéridos del tipo glicéridos cápricos o caprílicos PEG, gliceril ácidos grasos (C₈ -C₁₈) etoxilados, ácido oleico, ácido linoleico, gliceril monooleato, gliceril monolaurato, triglicéridos cápricos o caprílicos, nonilfenoles etoxilados, estearatos PEG-(8-50), ésteres de PEG-6 y aceite de oliva, ésteres de PEG-6 y trioleína, lecitina, succinato de d-alfa tocoferil polietilenglicol 1.000, estando dicha(s) sustancia(s) mejoradora(s) de permeabilidad incorporada(s) en una matriz soluble en agua, en donde la suma de la cantidad de dicha sustancia mejoradora de permeabilidad o mezcla de sustancias mejoradoras de permeabilidad y dicha matriz soluble en agua es de al menos 80% p/p de la sustancia seca total en la composición, con la condición de que dicha composición sólida termoestable no contiene un ingrediente farmacéutico activo.

25

2. La composición sólida termoestable de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad se elige de

succinato de d-alfa tocoferil polietilenglicol 1.000, PEG-32 gliceril laurato, triglicéridos de ácidos caprílicos/cápricos, gliceril monocaprilato, gliceril mono-dicaprilato, aceite de ricino polietoxilado, glicéridos poliglicolizados y polioxietilen ésteres de ácido 12-hidroxiesteárico, triglicéridos de cadena media, caprilocaproil
5 macrogol-8 glicéridos, polioxietilen-20 sorbitanmonooleato, macrogol-15 hidroxiestearato, propilen glicol-monocaprilato, propilen glicol-caprilcaprato, y propilen glicol-monolaurato.

3. Una composición farmacéutica que comprende al menos dos fases,
10 en donde la primera fase a) comprende un ingrediente farmacéutico activo formulado en un polvo, gránulos, pellas, microesferas o una tableta; y la segunda fase b) comprende una composición sólida termoestable de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde dicho ingrediente farmacéutico activo es un compuesto que tiene una permeabilidad igual o menor
15 que $0,5 \times 10^{-6}$ cm/s, cuando se ensaya en líneas celulares Caco-2

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en donde las al menos dos fases se mezclan y empaquetan en una cápsula.

20 5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la segunda fase se aplica como un revestimiento sobre la primera fase.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3-5, en donde el ingrediente farmacéutico activo es un compuesto
25 que tiene una permeabilidad igual o menor que $0,5 \times 10^{-6}$ cm/s, cuando se ensaya en líneas celulares Caco-2.

7. Un proceso para preparar una composición sólida termoestable que comprende al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad incorporada en una matriz soluble en agua, dicho proceso comprende:

- 5 a) disolución o dispersión de al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad en agua para formar una mezcla;
- b) disolución del material formador de matriz soluble en agua en la mezcla obtenida en a), o agregado en agua de una solución de material formador de matriz soluble en agua a la mezcla obtenida en a);
- 10 c) opcionalmente, agregado de uno o más materiales auxiliares a la mezcla obtenida en a) o b); y
- d) secado de la mezcla obtenida en b) o c);

en donde, la suma de la cantidad de dicha sustancia mejoradora de permeabilidad o mezcla de sustancias mejoradoras de permeabilidad y dicha matriz soluble en agua es al menos 80% p/p de la sustancia seca total de la composición, con la
15 condición de que dicha composición sólida termoestable no contiene un ingrediente farmacéuticamente activo.

8. Un proceso para preparar una composición sólida termoestable que comprende al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad incorporada en
20 una matriz soluble en agua, dicho proceso comprende:

- a) disolución o dispersión en agua del material formador de matriz soluble en agua para formar una mezcla;
- b) disolución o dispersión de al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad en la mezcla obtenida en a), o agregado de una solución o
25 dispersión en agua de la al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad a la mezcla obtenida en a);

c) opcionalmente, agregado de uno o más materiales auxiliares a la mezcla obtenida en a) o b); y

d) secado de la mezcla obtenida en b) o c);

5 en donde, la suma de la cantidad de dicha sustancia mejoradora de permeabilidad o mezcla de sustancias mejoradoras de permeabilidad y dicha matriz soluble en agua es al menos 80% p/p de la sustancia seca total de la composición, con la condición que dicha composición sólida termoestable no contiene un ingrediente farmacéutico activo.

10 9. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-8, en donde el secado se selecciona de secado por aspersión, revestimiento por aspersión, estratificación por aspersión, granulación por aspersión, liofilizado y liofilizado por aspersión.

15 10. Un proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende mezclar un ingrediente farmacéutico activo formulado en polvo, gránulos, pellas o microesferas con una composición sólida termoestable de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2.

20 11. Un proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende la aspersión de una solución acuosa de una composición sólida termoestable de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 sobre un ingrediente farmacéutico activo formulado como gránulos, pellas, microesferas o como una tableta.

25

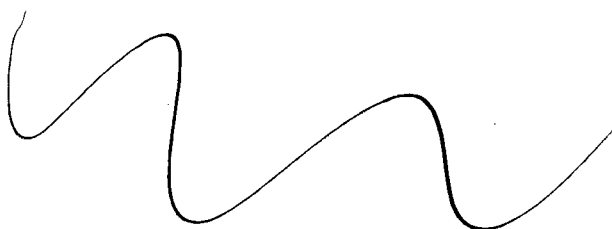
12. Un método para mejorar la biodisponibilidad de un ingrediente farmacéutico activo, que comprende:

a) mezclar una composición sólida termoestable de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 con un ingrediente farmacéutico activo formulado como un polvo, gránulos, pellas o microesferas; o

b) asperjar una composición sólida termoestable de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 sobre un ingrediente farmacéutico activo formulado como gránulos, pellas, microesferas o como una tableta.

13. Un producto que comprende un ingrediente farmacéutico activo soluble en agua que tiene mala permeabilidad, dicho producto preparado de acuerdo con el método descrito en cualquiera de las reivindicaciones 7-11, en donde dicho ingrediente farmacéutico activo soluble en agua se selecciona de ácido (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxi-4-[[3-(dimetilamino)propil]-metilamino]-4-oxobutil]ciclopentil]carbonil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético; ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico y ácido 4-[[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]-bencenacético.

14. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3-6, en donde dicho ingrediente farmacéutico activo se selecciona de ácido (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxi-4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]-4-oxobutil]ciclopentil]carbonil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético; ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico y ácido 4-[[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenacético.




Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

 SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

 (71) Solicitante(s) **ABBOTT PRODUCTS GMBH**

 (72) Inventor(es) **JAN P. MÖSCHWITZER, ALDO KET, HEIKE DINTER-HEIDORN**

 (74) Apoderado: **DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		61/046.871		22/04/2008		US
		08103657.6		22/04/2008		EP

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

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

 Fecha: **29/10/2009**

 Fecha de presentación de la solicitud: **21/04/2009**

 N° publicación: **WO 2009/130204 A2**

 No. de solicitud **PCT/EP2009/054720**

 (54) Título: **FORMULACIONES MEJORADAS PARA INGREDIENTES FARMACEUTICOS ACTIVOS DE PERMEABILIDAD DEFICIENTE**

(21) N° de solicitud:	(51) Int. Cl.:
22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s) ABBOTT PRODUCTS GMBH
(30) Prioridad (31) N° Prioridad 32) Fecha (33) País	(72) Inventor(es) JAN P. MÖSCHWITZER ALDO KET HEIKE DINTER-HEIDORN
61/046.871 22/04/2008 US	
08103657.6 22/04/2008 EP	
	(74) Apoderado: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
(85) Fecha limite inicio fase nacional:	(87) Publicación internacional
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 29/10/2009
Fecha de presentación de la solicitud: 21/04/2009	N° publicación: WO 2009/130204 A2
N° de solicitud PCT/EP2009/054720	
(54) Título: FORMULACIONES MEJORADAS PARA INGREDIENTES FARMACEUTICOS ACTIVOS DE PERMEABILIDAD DEFICIENTE	

Reivindicación(es):

1. Una composición sólida termoestable que comprende al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad seleccionada del grupo que consiste en polietilenglicol, propilenglicol, glicerina, aceite vegetal, aceite de la semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de mani, aceite de sésamo, aceite mineral, glicofuroil, dicaprilato o dicaprato de propilenglicol, caprilato o caprato de glicerilo, ácido oleico, etoxidiglicol y poloxámero con copolímeros de bloque, polisorbatos, ésteres de sorbitan, poloxámero con copolímeros de bloque, aceite de ricino PEG-35, aceite de ricino hidrogenado PEG-40, caprilocaproil macrogol-8 glicéridos, lauril sulfato de sodio, dioctil sulfosuccinato, polietilén lauril éter, etoxidiglicol, propilén glicol monocaprilato, propilén glicol mono-di-caprilato, propilén glicol dicaprilato o dicaprato, gliceril monocaprilato, gliceril mono-di-caprilato, caprilocaproil macrogolglicéridos del tipo glicéridos cápricos o caprílicos PEG, gliceril ácidos grasos (C₈ -C₁₈) etoxilados, ácido oleico, ácido linoleico, gliceril monooleato, gliceril monolaurato, triglicéridos cápricos o caprílicos, nonilfenoles etoxilados, estearatos PEG-(8-50), ésteres de PEG-6 y aceite de oliva, ésteres de PEG-6 y trioleína, lecitina, succinato de D-alfa tocoferil polietilenglicol 1.000, estando dicha(s) sustancia(s) mejoradora(s) de permeabilidad incorporada(s) en una matriz soluble en agua, en donde la suma de la cantidad de dicha sustancia mejoradora de permeabilidad o mezcla de sustancias mejoradoras de permeabilidad y dicha matriz soluble en agua es de al menos 80% p/p de la sustancia seca total en la composición, con la condición de que dicha composición sólida termoestable no contiene un ingrediente farmacéutico activo.

2. La composición sólida termoestable de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad se elige de succinato de d-alfa tocoferil polietilenglicol 1.000, PEG-32 gliceril laurato, triglicéridos de ácidos caprílicos/cápricos, gliceril monocaprilato, gliceril mono-di-caprilato, aceite de ricino polietoxilado, glicéridos poliglicolizados y polioxietilén ésteres de ácido 12-hidroxiestearico, triglicéridos de cadena media, caprilocaproil macrogol-8 glicéridos, polioxietilén-20 sorbitanmonooleato, macrogol-15 hidroxiestearato, propilen glicol-monocaprilato, propilen glicol-caprilcaprato, y propilen glicol-monolaurato.

3. Una composición farmacéutica que comprende al menos dos fases, en donde la primera fase a) comprende un ingrediente farmacéutico activo formulado en un polvo, gránulos, pellas, microesferas o una tableta; y la segunda fase b) comprende una composición sólida termoestable de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde dicho ingrediente farmacéutico activo es un compuesto que tiene una permeabilidad igual o menor que $0,5 \times 10^{-6}$ cm/s, cuando se ensaya en líneas celulares Caco-2

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en donde las al menos dos fases se mezclan y empaquetan en una cápsula.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la segunda fase se aplica como un revestimiento sobre la primera fase.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3-5, en donde el ingrediente farmacéutico activo es un compuesto que tiene una permeabilidad igual o menor que $0,5 \times 10^{-6}$ cm/s, cuando se ensaya en líneas celulares Caco-2.

7. Un proceso para preparar una composición sólida termoestable que comprende al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad incorporada en una matriz soluble en agua, dicho proceso comprende:

a) disolución o dispersión de al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad en agua para formar una mezcla;

b) disolución del material formador de matriz soluble en agua en la mezcla obtenida en a), o agregado en agua de una solución de material formador de matriz soluble en agua a la mezcla obtenida en a);

c) opcionalmente, agregado de uno o más materiales auxiliares a la mezcla obtenida en a) o b); y

d) secado de la mezcla obtenida en b) o c);

en donde, la suma de la cantidad de dicha sustancia mejoradora de permeabilidad o mezcla de sustancias mejoradoras de permeabilidad y dicha matriz soluble en agua es al menos 80% p/p de la sustancia seca total de la composición, con la condición de que dicha composición sólida termoestable no contiene un ingrediente farmacéuticamente activo. ...

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

VERHAGE, Marinus
Octrooibureau Zoan B.V.
P.O. Box 140
NL-1380 AC Weesp
PAYS-BAS

Date of mailing (day/month/year) 19 July 2010 (19.07.2010)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference SPW0808 WO	
International application No. PCT/EP2009/054720	International filing date (day/month/year) 21 April 2009 (21.04.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address SOLVAY PHARMACEUTICALS GMBH Hans-Böckler-Allee 20 30173 Hannover Germany	State of Nationality	State of Residence DE
	Telephone No. +49-511-857-2943	
	Facsimile No. +49-511-857-3207	
	E-mail address	

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

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

Name and Address ABBOTT PRODUCTS GMBH Hans-Böckler-Allee 20 30173 Hannover Germany	State of Nationality	State of Residence DE
	Telephone No. +49-511-857-2943	
	Facsimile No. +49-511-857-3207	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

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

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Nissen Diana e-mail PT06.PCT@WIPO.INT Telephone No. +41 22 338 74 06
---	--

LISTA DE CHEQUEO
ADMISION A TRAMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION

☐

MODELO DE UTILIDAD

☐

Art. 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita 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 (de ser el caso formato de descuento)

Completa

☐

Incompleta

☐

PATENTE DE INVENCION PCT

☒

MODELO DE UTILIDAD PCT

☐

Art. 33 Decisión 486/00
Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa

☒

Incompleta

☐

DISEÑO INDUSTRIAL

☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita 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

☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Apoderado(a) y/o Representante de
ABBOT PRODUCTS GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	10 131897
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/054720
	Fecha inicio fase nacional	22/11/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	Nº 1 577.11

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

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
2. 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)
3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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.

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 131897



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)

03 DIC. 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11